

KUMAR
ABBAS
FAUSTO
ASTER

КУМАР
АББАС
ФАУСТО
АСТЕР

ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

по Роббинсу и Котрану



1 ТОМ
ГЛАВЫ
1-10



ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

по Роббинсу и Котрану



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



ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

по Роббинсу и Котрану

ВИНАЙ КУМАР

АБУЛЬ К. АББАС

НЕЛЬСОН ФАУСТО

ДЖОН К. АСТЕР



1 **ТОМ**
ГЛАВЫ
1-10

Перевод с английского



Москва
Логосфера
2014

Данное издание представляет собой перевод с английского оригинального издания **Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease**, авторы **Vinay Kumar, et al.**, 8th ed. (главы 1–10).
Перевод опубликован по контракту с издательством **Elsevier Inc.**

Научный редактор 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», руководитель отделения патологической анатомии
ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России

Перевод с английского

Всемирнова Е.Е. (главы 8, 10), *Вудс Е.А.* (главы 3, 9), *Гречухина О.М.* (глава 5),
Демура С.А. (главы 1, 2, 4), *Коган Е.А.* (главы 7, 8, 10), *Певницкий Л.А.* (глава 6)

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. В 3 т. Том 1: главы 1–10. — М.: Логосфера, 2014. — 624 с.; ил.; 21,6 см. — Перевод изд. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, *Vinay Kumar, et al.*, 8th ed. — ISBN 978-5-98657-052-5.

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 978-5-98657-052-5 (рус.) Том 1
ISBN 978-1-4160-3121-5 (англ.)

© Elsevier Inc., 2008
© ООО «Логосфера», перевод,
оформление русского издания, 2014

*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 I Общая патология

1 <u>Ответ клетки на стресс и токсические повреждения: адаптация, повреждение, смерть</u>	3
2 <u>Острое и хроническое воспаление</u>	47
3 <u>Обновление тканей, регенерация и репарация</u>	85
4 <u>Гемодинамические нарушения, тромбоемболический синдром и шок</u>	121
5 <u>Генетические заболевания</u>	149
6 <u>Болезни иммунной системы</u>	205
7 <u>Опухоли</u>	291
8 <u>Инфекционные болезни</u>	377
9 <u>Болезни, ассоциированные с факторами окружающей среды и питанием</u>	455
10 <u>Болезни новорожденных, детей и подростков</u>	509
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 Mc Nerney, 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 осо-

бой 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 Grulioiw 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 старались 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

1,25(OH) ₂ D		1,25-дигидроксивитамин D
25(OH)D		25-гидроксивитамин D
ACOG	American College of Obstetrics and Gynecology	Американское общество акушеров и гинекологов
ADA	adenosine deaminase	аденозиндезаминаза
AgRP	agouti-related peptide	агути-связанный пептид
ALDH	acetaldehyde dehydrogenase	ацетальдегиддегидрогеназа
ALK	anaplastic lymphoma kinase	киназа анапластической лимфомы
ANA	antinuclear antibodies	антиядерные антитела
Ang	angiopoetin	ангиопоэтин
AP-1	activator protein-1	активатор белка 1
APAF1	apoptotic peptidase activating factor 1	фактор активации протеазы апоптоза 1
AR	androgen receptor	андрогенный рецептор
ATM	ataxia telangiectasia mutated	(протеинкиназа) атаксии-телеангиэктазии мутантная
ATR	ataxia-telangiectasia and Rad3	(протеинкиназа) атаксии-телеангиэктазии и Rad3
BH ₄		тетрагидробиоптерин
BMP	bone morphogenetic protein	костный морфогенетический белок
Btk	Bruton tyrosine kinase	тирозинкиназа Брутона
CART	cocaine and amphetamine-regulated transcripts	кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт
CCl ₄		тетрахлорид углерода
CDK	cyclin-dependent kinases	циклин-зависимые киназы
CDKI	inhibitors of cyclin-dependent kinases	ингибиторы циклин-зависимых киназ
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	трансмембранный регулятор кистозного фиброза
CGH	comparative genomic hybridization	сравнительная геномная гибридизация
CMV	cytomegalovirus	цитомегаловирус
CNV	copy number variationa	вариации количества копий
CO		монооксид углерода
CO ₂		углекислый газ
COX	cyclooxygenase	циклооксигеназа
CREST	calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia	кальциноз, феномен Рейно, нарушения моторики пищевода, склеродактилия, телеангиэктазия
CYP	cytochrome P450	цитохром P450
Dll	delta-like ligand	дельтаподобный лиганд
EBV	Epstein–Barr virus	вирус Эпштейна–Барр
EGF	epidermal growth factor	эпидермальный фактор роста
EGFR	epidermal growth factor receptor	рецептор эпидермального фактора роста

ENaC	epithelial sodium channel	эпителиальный натриевый канал
eNOS	endothelial nitric oxide synthase	эндотелиальная синтаза оксида азота
FADD	Fas-associated death domain	Fas-ассоциированный домен смерти
FGF	fibroblast growth factor	фактор роста фибробластов
FGFR	fibroblast growth factor receptor	рецептор фактора роста фибробластов
FISH	fluorescence in situ hybridization	флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>
FMR1	familial mental retardation 1	ген семейной умственной отсталости 1
FMRP	familial mental retardation protein	белок семейной умственной отсталости
GALT	galactose-1-phosphate uridyl transferase	галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза
GAP	GTPase activator proteins	белки-активаторы гуанозинтрифосфатазы
GWAS	genome wide association studies	исследование полногеномных ассоциаций
HAART	highly active antiretroviral therapy	высокоактивная антиретровирусная терапия
Hb	hemoglobin	гемоглобин
HBV	hepatitis B virus	вирус гепатита В
HCV	hepatitis C virus	вирус гепатита С
HGF	hepatocyte growth factor	фактор роста гепатоцитов
HHV	human herpesvirus	герпес-вирус человека
HIF-1 α	hypoxia-inducible factor-1 α	гипоксия-индуцибельный фактор 1 α
HLA	human leukocyte antigen	лейкоцитарный антиген человека
HMGB1	high mobility group box 1 protein	белок из высокоподвижной группы 1
HMWK	high molecular weight kininogen	высокомолекулярный кининоген
HNPCC	hereditary nonpolyposis colon cancer	наследственный неполипозный рак толстой кишки
HOX	homeobox	гомеобокс
HPV	human papillomavirus	вирус папилломы человека
HSV	herpes simplex virus	вирус простого герпеса
HTLV	human T-cell leukemia virus	вирус Т-клеточной лейкемии человека
ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1	молекула межклеточной адгезии 1
IFN	interferon	интерферон
Ig	immunoglobulin	иммуноглобулин
IGF	insulin-like growth factor	инсулиноподобный фактор роста
IGFBP	insulin-like growth factor	белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста
IL	interleukin	интерлейкин
iNOS	inducible nitric oxide synthase	индуцибельная синтаза оксида азота
IQ	intelligence quotient	коэффициент интеллекта
JAK	Janus kinase	Janus-киназа
KSHV	Kaposi sarcoma herpesvirus	герпес-вирус саркомы Капоши
MALT	mucosa-associated lymphoid tissues	лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками
MAPK	mitogen-activated protein kinase	митоген-активируемая протеинкиназа
MEN	multiple endocrine neoplasia	множественная эндокринная неоплазия
MHC	major histocompatibility complex	главный комплекс гистосовместимости
MMP	matrix metalloproteinase	матриксная металлопротеиназа
MRSA	methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	метициллин-резистентный <i>S. aureus</i>
MSH	melanocyte-stimulating hormone	меланоцитостимулирующий гормон
NAD	nicotinamide adenine dinucleotide	никотинамидадениндинуклеотид
NADH	nicotinamide adenine dinucleotide reduced	восстановленный никотинамидадениндинуклеотид
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced	восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NAPQI	N-acetyl-pbenzoquinoneimine	<i>N</i> -ацетил- <i>p</i> -бензохинонимин
NBD	nucleotide-binding domain	нуклеотидсвязывающий домен
NF- κ B	nuclear factor kappa B	ядерный фактор каппа В
nNOS	neuronal nitric oxide synthase	нейрональная синтаза оксида азота
NO		оксид азота
NOS	nitric oxide synthase	синтаза оксида азота
NPY	neuropeptide Y	нейропептид Y
PAF	platelet-activating factor	фактор активации тромбоцитов
PAS	periodic acid-Schiff	Шифф-йодная кислота

PDGF	platelet-derived growth factor	тромбоцитарный фактор роста
PfEMP1	<i>P. falciparum</i> erythrocyte membrane protein 1	эритроцитарный мембранный белок 1 <i>P. falciparum</i>
PG	prostaglandin	простагландин
pH		водородный показатель
PI3K	phosphatidyl inositol-3-kinase	фосфатидилинозитол-3-киназа
POMC	pro-opiomelanocortin	проопиомеланокортин
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptors	рецепторы активации пролиферации пероксисом
PSA	prostate-specific antigen	простат-специфический антиген
PTH	parathyroid hormone	паратиреоидный гормон
PTHrP	parathyroid hormone-related protein	паратиреоидный гормонсвязывающий белок
PYY	peptide YY	пептид YY
RANK	receptor activator of NF- κ B	рецептор-активатор ядерного фактора каппа В
RANKL	receptor activator of NF- κ B ligand	лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В
RAR	retinoic acid receptor	рецептор ретиноевой кислоты
RB	retinoblastoma	ретинобластома
RBP	retinol-binding protein	ретинолсвязывающий белок
RD	regulatory domain	регуляторный домен
Rh		резус-фактор
RhIg	Rhesus immune globulin	резус-иммуноглобулин
RXR	retinoic X receptor	ретиноидный X-рецептор
RYR1	ryanodine receptor type 1	рианоидиновый рецептор типа 1
SAA	serum amyloid A	сывороточный амилоид А
SAP	serum amyloid P	сывороточный амилоид Р
SHOX	short stature homeobox	ген-гомеобокс низкорослости
SNP	single-nucleotide polymorphisms	однонуклеотидные полиморфизмы
SP	surfactant proteins	сурфактантный белок
SPARC	secreted protein acidic and rich in cysteine	секретируемый кислый белок, обогащенный цистеином
STAT	signal transducers and activation of transcription	трансдукторы сигнала и активаторы транскрипции
TCR	T-cell receptor	T-клеточный рецептор
TGF	transforming growth factor	трансформирующий фактор роста
T _H -клетки	helper T cells	хелперные Т-клетки
TLR	Toll-like receptors	<i>Toll</i> -подобные рецепторы
TNF	tumor necrosis factor	фактор некроза опухоли
TORCH	toxoplasmosis, others, rubella, cytomegalovirus, herpesvirus	токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, а также другие вирусные и бактериальные инфекции
TRPV	transient receptor potential vanilloid	рецептор транзитного потенциала по ваниллоиду
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1	молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory	
VEGF	vascular endothelial growth factor	сосудистый эндотелиальный фактор роста
VHL	von Hippel-Lindau	(ген) Гиппеля-Линдау
VSG	variant surface glycoprotein	вариабельный поверхностный гликопротеин
VZV	varicella zoster virus	вирус <i>varicella zoster</i>
WAGR	Wilms tumor, aniria, genitourinary defects, mental retardation	опухоль Вильмса, аниридия, нарушения мочеполовой системы, умственная отсталость

В алфавитном порядке русского языка

АДФ	аденозиндифосфат
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АМФ	аденозинмонофосфат
анти-Sm	антиген Смиа
АПК	антигенпрезентирующая клетка
АТФ	аденозинтрифосфат
АТФаза	аденозинтрифосфатаза
АФК	активные формы кислорода
БЛД	бронхолегочная дисплазия
БТПХ	болезнь «трансплантат против хозяина»
БЭН	белково-энергетическая недостаточность
ВЗРП	внутриутробная задержка роста плода
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВКМ	внеклеточный матрикс
ГДФ	гуанозиндифосфат
Гр	грей
ГТФ	гуанозинтрифосфат
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДДЕ	дихлорбифенилдихлорэтилен
ДДТ	дихлордифенилтрихлорэтан
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
Зв	зиверт
ЗГТ	заместительная гормональная терапия
ИМТ	индекс массы тела
ИППП	инфекции, передающиеся половым путем
ИПСК	индуцированные плюрипотентные стволовые клетки
ИФА	иммунофлуоресцентный анализ
кб	килобаза
КВ	красная волчанка

кДа	килодальтон
кДНК	комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота
КОЕ	колониобразующая единица
КСК	кроветворные стволовые клетки
Кю	кюри
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	липопротеины промежуточной плотности
МДМА	3,4-метилендиоксиметамфетамин
мЗв	миллизиверт
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
НЭК	некротизирующий энтероколит
ПРПО	преждевременный разрыв плодных оболочек
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РДС	респираторный дистресс-синдром
РНК	рибонуклеиновая кислота
СВДС	синдром внезапной детской смерти
сГр	сантигрей
СКВ	системная красная волчанка
СОД	супероксиддисмутаза
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
СЭД	синдром Элерса–Данло
ТКИД	тяжелый комбинированный иммунодефицит
УФ	ультрафиолетовый
ФКУ	фенилкетонурия
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	центральная нервная система
ЭПР	эндоплазматический ретикулум
ЭСК	эмбриональные стволовые клетки

Краткие и полные названия биологических видов

<i>A. fumigatus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>A. israelii</i>	<i>Actinomyces israelii</i>
<i>A. lumbricoides</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i>
<i>A. phagocytophilum</i>	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>
<i>B. abortus</i>	<i>Brucella abortus</i>
<i>B. anthracis</i>	<i>Bacillus anthracis</i>
<i>B. bovis</i>	<i>Babesia bovis</i>
<i>B. burgdorferi</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>B. cenocepacia</i>	<i>Burkholderia cenocepacia</i>
<i>B. cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>B. coli</i>	<i>Balantidium coli</i>
<i>B. divergens</i>	<i>Babesia divergens</i>
<i>B. fragilis</i>	<i>Bacteriodes fragilis</i>
<i>B. henselae</i>	<i>Bartonella henselae</i>
<i>B. hermsii</i>	<i>Borrelia hermsii</i>
<i>B. malayi</i>	<i>Brugia malayi</i>
<i>B. mallei</i>	<i>Burkholderia mallei</i>
<i>B. melitensis</i>	<i>Brucella melitensis</i>
<i>B. microti</i>	<i>Babesia microti</i>
<i>B. pertussis</i>	<i>Bordetella pertussis</i>
<i>B. pseudomallei</i>	<i>Burkholderia pseudomallei</i>
<i>B. recurrentis</i>	<i>Borrelia recurrentis</i>
<i>B. suis</i>	<i>Brucella suis</i>
<i>B. timori</i>	<i>Brugia timori</i>
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C. botulinum</i>	<i>Clostridium botulinum</i>
<i>C. burnetti</i>	<i>Coxiella burnetti</i>
<i>C. coli</i>	<i>Campylobacter coli</i>
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
<i>C. diphtheriae</i>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>C. donovani</i>	<i>Calymmatobacterium donovani</i>

<i>C. elegans</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>
<i>C. immitis</i>	<i>Coccidioides immitis</i>
<i>C. jejuni</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>C. neoformans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>C. parvum</i>	<i>Cryptosporidium parvum</i>
<i>C. perfringens</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>C. psittaci</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>C. septicum</i>	<i>Clostridium septicum</i>
<i>C. sordellii</i>	<i>Clostridium sordellii</i>
<i>C. tetani</i>	<i>Clostridium tetani</i>
<i>C. trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>D. latum</i>	<i>Diphyllobothrium latum</i>
<i>E. aerogenes</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>E. chaffeensis</i>	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. ewingii</i>	<i>Ehrlichia ewingii</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>E. granulosus</i>	<i>Echinococcus granulosus</i>
<i>E. histolytica</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>E. multilocularis</i>	<i>Echinococcus multilocularis</i>
<i>F. necrophorum</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>F. tularensis</i>	<i>Francisella tularensis</i>
<i>G. lamblia</i>	<i>Giardia lamblia</i>
<i>G. vaginalis</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>H. capsulatum</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>H. ducreyi</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>I. belli</i>	<i>Isospora belli</i>
<i>K. granulomatis</i>	<i>Klebsiella granulomatis</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>

<i>L. braziliensis</i>	<i>Leishmania braziliensis</i>	<i>R. akari</i>	<i>Rickettsia akari</i>
<i>L. chagasi</i>	<i>Leishmania chagasi</i>	<i>R. conorii</i>	<i>Rickettsia conorii</i>
<i>L. donovani</i>	<i>Leishmania donovani</i>	<i>R. prowazekii</i>	<i>Rickettsia prowazekii</i>
<i>L. infantum</i>	<i>Leishmania infantum</i>	<i>R. rickettsii</i>	<i>Rickettsia rickettsii</i>
<i>L. major</i>	<i>Leishmania major</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>L. mexicana</i>	<i>Leishmania mexicana</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>L. monocytogenes</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>L. pneumophila</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>S. flexneri</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>L. tropica</i>	<i>Leishmania tropica</i>	<i>S. haematobium</i>	<i>Schistosoma haematobium</i>
<i>M. avium</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>S. japonicum</i>	<i>Schistosoma japonicum</i>
<i>M. avium-intracellulare</i>	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>M. bovis</i>	<i>Mycobacterium bovis</i>	<i>S. mansoni</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>
<i>M. hominis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>M. intracellulare</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>S. mekongi</i>	<i>Schistosoma mekongi</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>S. mutans</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>M. pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>S. saprophyticus</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>N. asteroides</i>	<i>Nocardia asteroides</i>	<i>S. stercoralis</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>N. brasiliensis</i>	<i>Nocardia brasiliensis</i>	<i>S. typhi</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>N. fowleri</i>	<i>Naegleria fowleri</i>	<i>S. viridans</i>	<i>Streptococcus viridans</i>
<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>T. brucei gambiense</i>	<i>Trypanosoma brucei gambiense</i>
<i>N. meningitidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>T. brucei rhodesiense</i>	<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>
<i>O. tsutsugamushi</i>	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	<i>T. canis</i>	<i>Toxocara canis</i>
<i>O. volvulus</i>	<i>Onchocerca volvulus</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>T. gambiense</i>	<i>Trypanosoma gambiense</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>T. gondii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>P. boydii</i>	<i>Pseudallescheria boydii</i>	<i>T. pallidum</i>	<i>Treponema pallidum</i>
<i>P. carinii</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>	<i>T. saginata</i>	<i>Taenia saginata</i>
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>T. solium</i>	<i>Taenia solium</i>
<i>P. jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>T. spiralis</i>	<i>Trichinella spiralis</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>	<i>T. vaginalis</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>U. urealyticum</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>P. morgani</i>	<i>Proteus morgani</i>	<i>V. cholerae</i>	<i>Vibrio cholerae</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>	<i>W. bancrofti</i>	<i>Wuchereria bancrofti</i>
<i>P. pubis</i>	<i>Phthirus pubis</i>	<i>Y. enterocolitica</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Y. pestis</i>	<i>Yersinia pestis</i>
<i>R. africae</i>	<i>Rickettsia africae</i>	<i>Y. pseudotuberculosis</i>	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>



Часть I

Общая патология



1

Ответ клетки на стресс и токсические повреждения: адаптация, повреждение, смерть

Введение в патологию 4

Ответ клетки на стресс и повреждающие агенты 5

Реакции адаптации роста клетки и дифференцировки 6

Гипертрофия 6

Гиперплазия 8

Атрофия 9

Метаплазия 11

Виды повреждения и смерти клетки 12

Причины повреждения клетки 12

Морфологические изменения при повреждении клетки 13

Обратимое повреждение 14

Некроз 15

Механизмы повреждения клетки 18

Истощение запасов аденозинтрифосфата 19

Повреждение митохондрий 20

Приток кальция и нарушение гомеостаза
кальция 21

Накопление свободных радикалов кислорода 21

Дефекты проницаемости мембран 24

Повреждение дезоксирибонуклеиновой
кислоты и белков 25

Клинико-морфологические взаимосвязи:

примеры дистрофии клеток и некроза 25

Ишемическое и гипоксическое повреждение 25

Ишемически-реперфузионное повреждение 26

Химическое повреждение 27

Апоптоз 27

Причины апоптоза 27

Морфологические и биохимические изменения
при апоптозе 28

Механизмы апоптоза 30

Клинико-патологические взаимосвязи:

апоптоз в норме и при заболеваниях 33

Аутофагия 35

Внутриклеточные накопления 35

Липиды 36

Белки 38

Гиалиноз 39

Гликоген 39

Пигменты 39

Патологическая кальцификация 41

Дистрофическая кальцификация 41

Метастатическая кальцификация 42

Старение клетки 42

Введение в патологию

Патология (от греч. *pathos* + *logos*) — это наука, изучающая болезни. Если рассматривать данный термин более детально, то это наука, посвященная изучению структурных, биохимических и функциональных изменений клеток, тканей и органов, лежащих в основе различных заболеваний. Патология стремится объяснить причины развития симптомов и синдромов, выявленных у пациентов, с помощью молекулярных, микробиологических, иммунологических и морфологических методов исследования для подбора наиболее эффективной терапии. Патология служит мостом, объединяющим базовые науки с клинической медициной, и является научной базой всей медицины.

Традиционно изучение патологии включает два подхода: изучение *общей патологии* и изучение *частной патологии* (патологических изменений органов и систем). При первом подходе исследуют реакции клетки и ткани на патологические агенты и наследственные дефекты, являющиеся основными причинами развития заболеваний. При втором подходе изучают изменения отдельных органов и тканей, происходящие при заболеваниях. В этой книге мы сначала рассмотрим основные принципы общей патологии, а потом перейдем к патологическим изменениям в отдельных органах или системах при заболеваниях.

Основы патологии рассматривают четыре фундаментальные характеристики заболевания: *этиологию* (причину заболевания), *патогенез* (механизм развития заболевания), *молекулярные и морфологические изменения* (биохимические и структурные изменения клеток и органов организма) и *клиническую картину* (изменения функций тканей и органов вследствие биохимических и структурных изменений клеток и органов организма).

Этиология. Концепция, что у каждого симптома или болезни должна быть причина, стара как мир. Жители Аркадии в середине III тысячелетия до н.э. считали, что если кто-то заболевает, то он сам виноват, поскольку либо согрешил, либо рассердил злых духов или богов, либо подвергся влиянию внешних факторов, например ядовитых запахов или холода [1]. В современном понимании этиологические факторы делят на два основных класса: *генетические* (наследственные мутации и генные варианты, ассоциированные с болезнью, или *полиморфизм*) и *приобретенные* (инфекционные, метаболические, химические, физические). Идея, что у каждой болезни существует своя причина, появилась вследствие изучения инфекций и болезней, вызванных одиночными генными перестройками, и не может быть применима к основному числу заболеваний. Фактически большинство распространенных заболеваний, например атеросклероз и злокачественные опухоли, многофакторные — появляются в результате воздействия различных внешних агентов на генетически предрасположенную особь. Сила влияния наследственной предрасположенности и внешних воздействий при разных болезнях варьирует.

Патогенез. Патогенез — совокупность последовательных событий в клетке или ткани, возникающих под действием этиологического фактора, начиная от первичного стимула и заканчивая завершающими проявлениями заболевания. Даже когда пусковая причина известна (инфекция или мутация), до проявления заболевания остается еще много ступеней. Например, для понимания кистозного фиброза (муковисцидоза) недостаточно знания только мутантного гена или его продукта, также необходимо знание биохимических и морфологических процессов, ведущих к образованию кист и фиброза в легких, поджелудочной железе и других органах. Несомненно, молекулярная революция полностью картировала геном человека и уже определила мутантные гены, лежащие в основе большого числа заболеваний. Тем не менее до сих пор часто остаются непонятными функции закодированных белков и механизмы влияния мутаций на развитие заболевания. Новые технологии дают возможность связать специфические молекулярные нарушения с проявлениями заболеваний и использовать эти знания для создания новых подходов к лечению, поэтому сейчас, как никогда, изучение патогенеза является увлекательной научной проблемой, без понимания которой нельзя добиться успеха в клинической практике.

Молекулярные и морфологические изменения. Морфологические изменения относятся к структурным перестройкам в клетках или тканях, характеризующим заболевание или диагностирующим этиологию процесса. Практическая диагностическая патология занимается изучением природы и прогрессирования заболевания, исследуя морфологические изменения тканей и химические перестройки. На современном этапе стало очевидно, что морфология ограничена в возможностях при диагностике заболеваний, поэтому сегодня диагностическая патология использует для определения болезни молекулярно-биологические и иммунологические методы исследования. Это в большей степени значимо при исследовании опухолей. Рак молочной железы с похожей морфологией может иметь разную клиническую картину, дать разный ответ на лечение и иметь разный прогноз. Молекулярный анализ дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с помощью микрочипирования (см. главу 5) раскрыл генетические различия, которые определяют поведение опухолей и их чувствительность к разным методам лечения. Такие технологии все чаще используют для подтверждения и уточнения традиционного морфологического анализа.

Функциональные перестройки и клиническая картина. Конечным результатом генетических, биохимических и структурных изменений клеток и тканей являются изменения функций, которые приводят как к развитию *клинических проявлений болезни* (симптомов или синдромов), так и к их *прогрессированию* (течению заболевания и исходам).

Согласно концепции, впервые озвученной в XIX в. отцом современной патологии Рудольфом Вирховым, практически все формы заболевания начинаются с молекулярных или структурных перестроек в клетках.

Тем не менее патологию начинают рассматривать с исследования причин, механизмов и морфологических и биохимических связей при повреждении клетки. Повреждение клетки и внеклеточного матрикса (ВКМ) в конечном итоге приводит к повреждению ткани или органа, что определяет морфологические и клинические проявления заболевания.

Ответ клетки на стресс и повреждающие агенты

Нормальная клетка предназначена для выполнения узкого спектра функций и имеет структуру, детерминированную ее метаболизмом, дифференцировкой и функциональной специализацией, влиянием соседних клеток и доступностью метаболитических субстратов. В частности, она выполняет физиологическую функцию, поддерживая определенное состояние, называемое *гомеостазом*. *Адаптация* — обратимый функциональный и структурный ответ на более тяжелый физиологический стресс и некоторые патологические стимулы, в результате которых клетка приспосабливается, а также компенсирует утраченную функцию, для чего меняет свой статус, чтобы выжить и продолжать функционировать (рис. 1.1; табл. 1.1). Адаптивная реакция клетки может проявляться в виде *гипертрофии* (увеличения клетки в размерах), усиления функциональной активности, *гиперплазии* (увеличения количества клеток), *атрофии* (уменьшения клетки в размерах и снижения метаболической активности) или *метаплазии* (изменения фенотипа клеток). После удаления такого стимула клетка может полностью восстановиться без каких-либо серьезных последствий.

Последовательность событий, приводящая к *повреждению клетки* (см. рис. 1.1), запускается в том случае, когда ресурс адаптационной реакции исчерпан либо клетка подвергается действию повреждающего

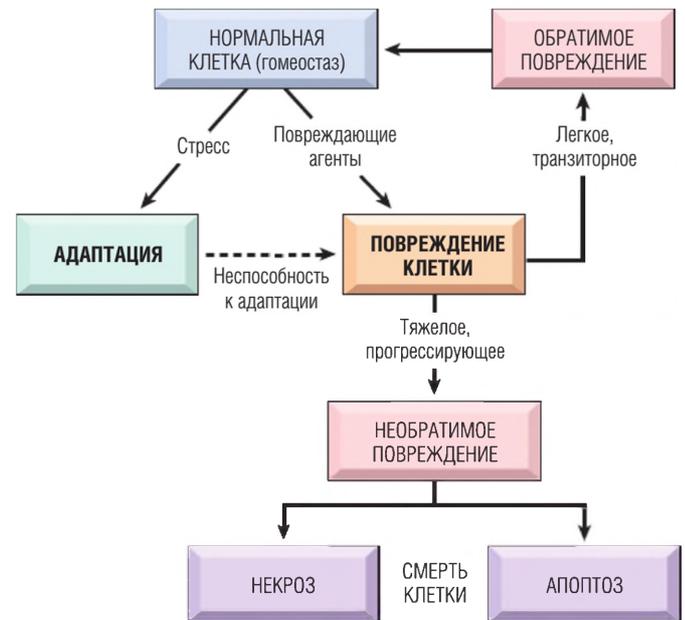


РИС. 1.1 Стадии ответа клетки на стресс и повреждающие агенты.

агента, а также стрессу, лишается основных питательных веществ или компрометируется мутациями, влияющими на изначальную сущность клетки. Повреждение клетки бывает *обратимым* до определенного момента, но если стимул присутствует постоянно или слишком сильный вначале, то клетка подвергается *необратимому* повреждению и наступает *смерть клетки*. Адаптация, обратимое повреждение и смерть клетки могут быть стадиями одного прогрессирующего процесса. Например, в ответ на увеличение гемодинамических перегрузок миокард увеличивается в размерах в процессе адаптации и даже может подвергнуться дистрофическим изменениям. Если кровоснабжение миокарда неадекватно выполняемой нагрузке, мио-

ТАБЛИЦА 1.1 Ответ клетки на повреждение

Повреждающие агенты	Ответ клетки
Физиологические повреждающие агенты; некоторые повреждающие агенты, не приводящие к смерти Повышенная потребность, усиленная стимуляция (например, факторами роста, гормонами) Уменьшение поступления питательных веществ, ослабленная стимуляция Постоянное воздействие агентов (физического или химического)	Реакции клеточной адаптации Гиперплазия, гипертрофия Атрофия Метаплазия
Недостаточное поступление кислорода; химическое повреждение; микробная инфекция Острое и транзиторное повреждение Прогрессирующее и тяжелое повреждение (включая повреждение ДНК)	Повреждение клетки Острое обратимое повреждение Набухание клетки, жировая дистрофия Необратимое повреждение → смерть клетки Некроз Апоптоз
Метаболические нарушения, генетические или приобретенные; хроническое повреждение	Внутриклеточные накопления; обызвествление
Длительное кумулятивное сублетальное повреждение	Старение клеток

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

кард подвергается обратимому повреждению, проявляющемуся определенными изменениями цитоплазмы (см. далее). Однако при прогрессировании ишемии в клетках развивается необратимое повреждение, и они погибают (рис. 1.2).

Смерть клетки, конечный результат прогрессирующего повреждения, — наиболее важный момент в эволюции болезни любого органа или ткани. Причинами могут стать различные факторы, например ишемия (снижение кровотока), инфекция, токсины. Смерть клетки также является нормальным процессом эмбриогенеза, развития органов и становления гомеостаза. Существует два принципиально разных варианта смерти клетки: *некроз* и *апоптоз*. Потеря питательных веществ запускает адаптационный ответ клетки, называемый *аутофагией*, которая может, в свою очередь, завершаться смертью клетки. Детально эти варианты смерти клетки рассмотрены далее.

Разные варианты стресса могут вызвать в клетке и ткани изменения, отличные от адаптации, повреждения или смерти (см. табл. 1.1). Метаболические перестройки в клетке и сублетальное хроническое повреждение могут сопровождаться внутриклеточным накоплением разных субстанций, включая белки, липиды и углеводы. Часто отложение кальция приводит к *пато-*

логической кальцификации (см. далее). В итоге нормальный процесс старения клеток сопровождается характерными морфологическими и функциональными изменениями клетки.

Реакции адаптации роста клетки и дифференцировки

Реакции адаптации — обратимое изменение размера, количества, фенотипа, метаболической активности и функций клеток в ответ на изменения окружающей среды. Реакции адаптации могут иметь несколько форм.

ГИПЕРТРОФИЯ

Гипертрофия возникает за счет увеличения клеток в размерах, что приводит к увеличению размеров органа. Новообразованные клетки в гипертрофированном органе отсутствуют. Увеличение размеров органа происходит только за счет увеличения в размерах каждой клетки, но не за счет их количества. Клетки, способные к делению, могут реагировать на стресс двумя путями: *гипертрофией*, т.е. увеличением клетки в размерах за

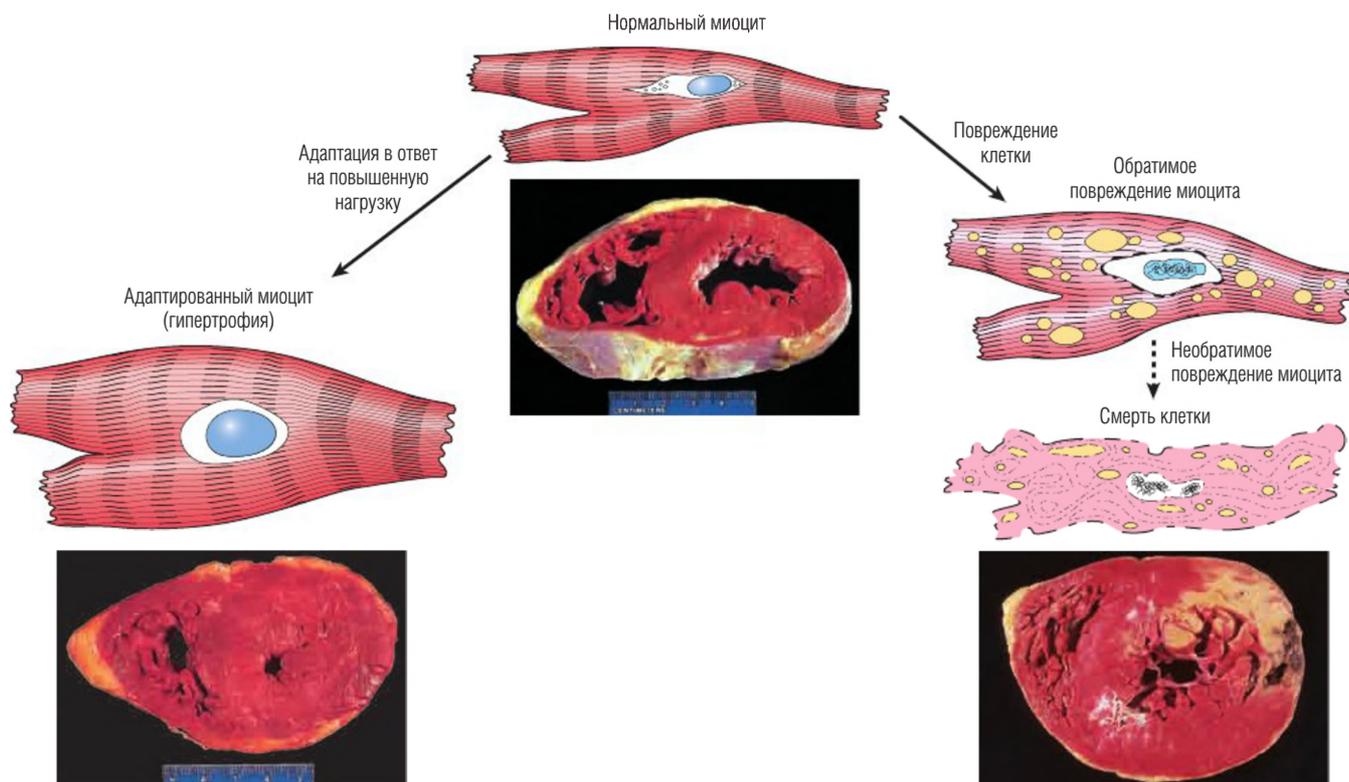


РИС. 1.2 Нормальные, адаптированные, обратимо поврежденные и мертвые клетки миокарда. Реакция клеточной адаптации представлена гипертрофией (внизу слева), которая вызвана увеличением кровотока, создающим большую нагрузку для кардиомиоцитов. Этот тип адаптационной реакции приводит к утолщению стенки левого желудочка (толщина стенки становится более 2 см, в норме — 1–1,5 см). В обратимо поврежденном миокарде (схематично изображен справа) изменения проявляются на функциональном уровне, а на макро- или микроскопическом уровне отсутствуют. В макропрепарате, демонстрирующем некроз (внизу справа), в заднебоковой стенке левого желудочка виден очаг острого инфаркта миокарда, вызванного снижением кровоснабжения этой зоны (ишемией). Все три поперечных среза миокарда окрашены хлористым трифенилтетразолом — ферментным субстратом, придающим жизнеспособному миокарду пурпурный цвет. Неспособность к окрашиванию обусловлена потерей фермента после смерти клетки.

счет синтеза большего количества ее структурных компонентов, и *гиперплазией*, т.е. делением клеток (см. далее). Клетки, неспособные к делению или с ограниченной способностью делиться (например, волокна кардиомиоцитов), увеличивают массу ткани только за счет гипертрофии. Нередко процессы гипертрофии и гиперплазии сосуществуют и совместно приводят к увеличению размера органа.

Гипертрофия может быть *физиологической* или *патологической* в результате увеличения функциональной нагрузки, стимуляции гормонами или факторами роста. Клетки поперечнополосатых скелетных мышц и сердечной мышцы имеют ограниченную способность к делению и отвечают на повышенные метаболические требования развитием гипертрофии. Самая характерная причина гипертрофии мышц — это повышенная рабочая нагрузка. Например, скелетные мышцы бодибилдеров — результат увеличения размеров мышечных волокон в ответ на повышенную нагрузку. Стимулом, запускающим гипертрофию сердца, обычно является гемодинамическая перегрузка, возникающая в результате гипертонии или клапанной недостаточности (см. рис. 1.2). В обоих видах ткани мышечные клетки синтезируют больше белков, и количество миофиламентов растет. Это, в свою очередь, увеличивает силу, которую может генерировать каждый отдельный миоцит. Таким образом, увеличиваются сила и работоспособность всей мышцы в целом.

Мощный физиологический рост матки во время беременности — яркий пример гормоноиндуцированного увеличения размера органа, который в большей степени является результатом гипертрофии мышечных волокон (рис. 1.3), чем гиперплазии. Увеличение клетки стимулируется эстрогенными гормонами, действующими на эстрогеновые рецепторы гладких мышц и в итоге приводящими к усиленному синтезу белков и увеличению размера клетки.

Традиционный взгляд на сердечную и скелетные мышцы: у взрослых эти ткани неспособны к пролиферации, таким образом, увеличение их массы является следствием гипертрофии. Однако сейчас собраны доказательства, что помимо гипертрофии мышечные клетки способны к делению, а также возможно повторное заселение клеток из клеток-предшественников (см. главу 3) [2].

Механизмы развития гипертрофии

Гипертрофия — результат повышенной продукции белков клетки. Понимание процессов гипертрофии в значительной степени основано на исследованиях сердечной мышцы. Гипертрофия может быть индуцирована совместным действием сенсоров к механическому воздействию (которые запускаются повышенной рабочей нагрузкой), факторами роста (включая трансформирующий фактор роста β , инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста фибробластов) и вазоактивными факторами (α -адренергическими агонистами, эндотелином-1 и ангиотензином II). Несомненно, механические сенсоры сами по себе индуцируют продукцию факторов роста и агонистов (рис. 1.4) [3–5]. Эти стимулы совместно усиливают в мышечной ткани синтез белков, которые отвечают за гипертрофию. К мышечной гипертрофии приводят два основных биохимических пути: *путь PI3K/AKT*, считающийся наиболее важным при физиологической гипертрофии, например индуцированной физическими упражнениями, и *путь передачи сигнала по обратной связи через рецепторы, сцепленные с G-белком* (индуцированные факторами роста и вазоактивными агентами и считающиеся более важными при патологической гипертрофии). Гипертрофия также может сопровождаться сменой форм сократительных белков — взрослых на эмбриональные или неонатальные. Например, при мышечной гипертрофии α -форма тяжелой цепи мио-

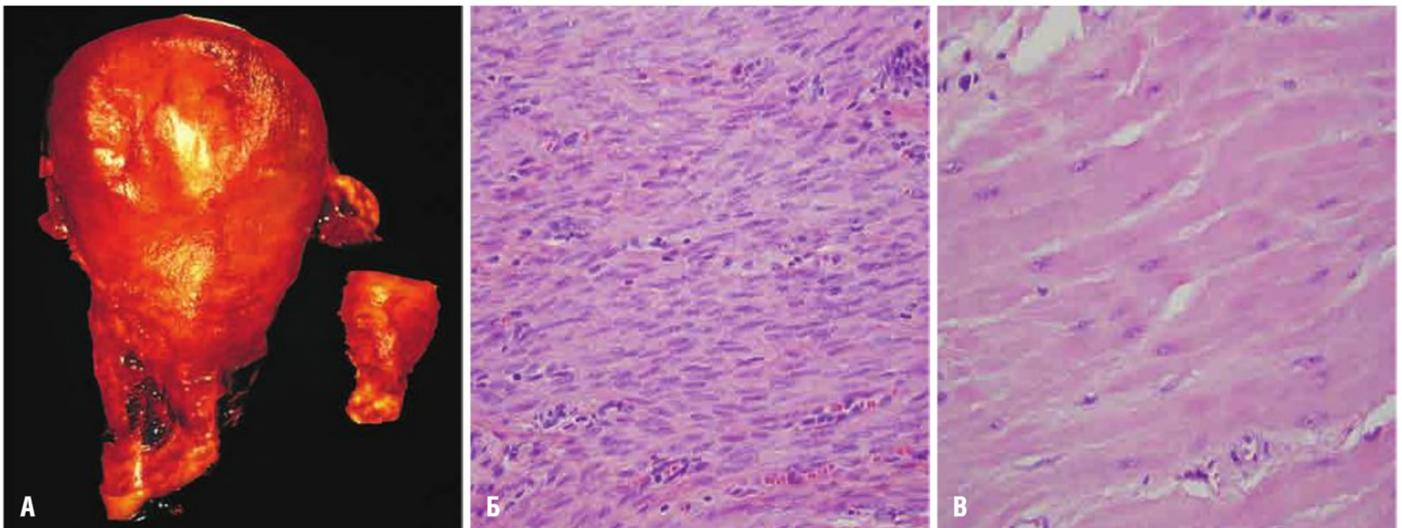


РИС. 1.3 Физиологическая гипертрофия матки во время беременности. (А) Нормальная матка (справа) и увеличенная беременная матка, удаленная из-за кровотечения при родах (слева). (Б) Мышечные волокна миометрия нормальной матки (окрашивание гематоксилином и эозином). (В) Мышечные волокна миометрия беременной матки при таком же увеличении, что и на (Б): миоциты увеличены в размерах (окрашивание гематоксилином и эозином).

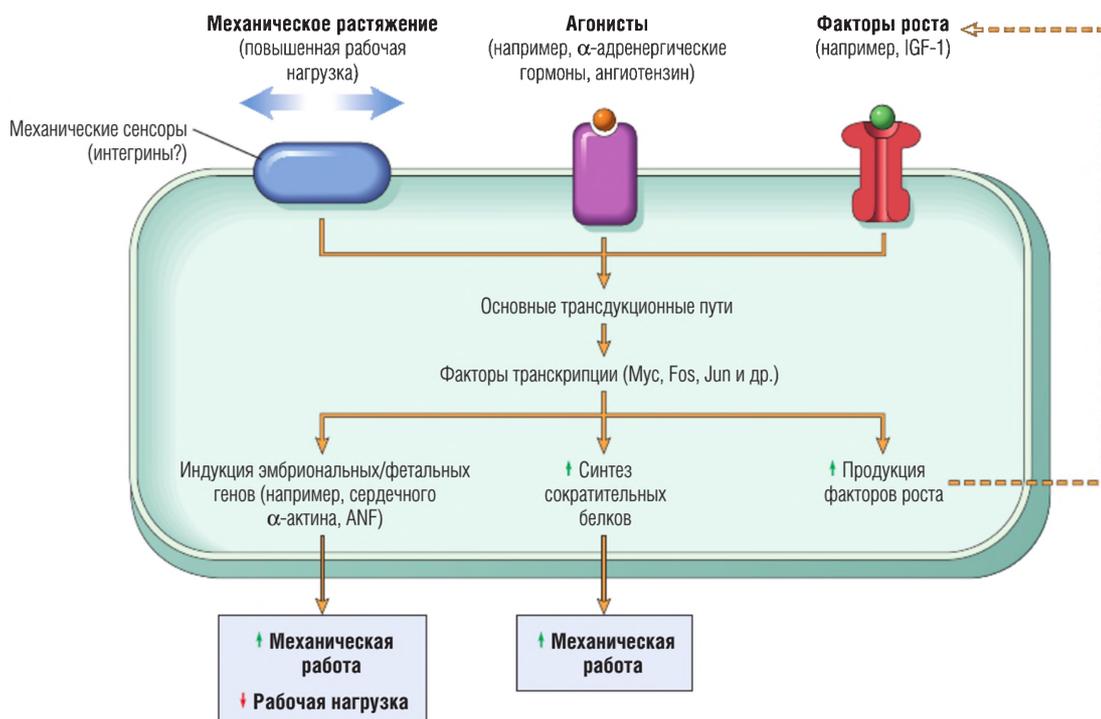


РИС. 1.4 Биохимические механизмы развития гипертрофии миокарда. Показаны основные пути развития и функциональные эффекты. Механические сенсоры являются основными триггерами физиологической гипертрофии. При патологической гипертрофии основная роль в развитии принадлежит факторам роста и агонистам. ANF — предсердный натрийуретический фактор; IGF — инсулиноподобный фактор роста.

зина замещается β -формой тяжелой цепи миозина, которая характеризуется более медленным и энергоёмким сокращением. К тому же некоторые гены, экспрессирующиеся только во время раннего развития, реэкспрессируются в гипертрофированных клетках, а продукты этих генов участвуют в ответе клетки на стресс. Например, ген предсердного натрийуретического фактора экспрессируется и в предсердиях, и в желудочках сердца эмбриона, но после рождения исчезает. Тем не менее гипертрофия сердца сопровождается реиндукцией экспрессии гена предсердного натрийуретического фактора. Предсердный натрийуретический фактор — это пептидный гормон, который вызывает выделение соли почками, уменьшает объем крови и снижает кровяное давление, т.е. снижает гемодинамическую нагрузку.

Какими бы ни были причина или механизм развития гипертрофии сердца, наступает момент, когда увеличенная в размерах сердечная мышца не может больше выполнять повышенные нагрузки. На этой стадии в миокардиальных волокнах происходят декомпенсационные изменения, самое важное из которых — потеря сократительных миофибрилл в результате лизиса. В крайних случаях кардиомиоцит погибает в результате апоптоза или некроза [5, 6]. В результате таких изменений развивается сердечная недостаточность, являющаяся следствием череды событий с момента адаптации в ответ на стресс до развития значимого повреждения клеток при продолжительном воздействии стресса.

Несмотря на то что гипертрофию рассматривают как увеличение размера клетки или ткани, иногда на

субклеточном уровне гипертрофии могут подвергаться селективно отдельные органеллы. Например, у пациентов, принимавших барбитураты, обнаруживают гипертрофию гладкого эндоплазматического ретикулума (ЭПР) гепатоцитов, которая является адаптационной реакцией, обеспечивающей усиленный синтез ферментов (смешанно-функциональных оксидаз цитохрома P450), необходимых для метаболизации лекарственных средств. Со временем в результате адаптационной реакции эти лекарственные средства у пациентов становятся менее эффективны. Адаптация к одному лекарственному средству может увеличить способность гепатоцитов метаболизировать и другие препараты. Например, алкоголь вызывает гипертрофию гладкого ЭПР и может привести к снижению концентрации барбитуратов, принятых с ним одновременно. Опосредованную P450 трансформацию часто понимают как процесс детоксикации. Но многие ее компоненты, вовлеченные в процесс, могут оказывать более сильное повреждающее действие, чем лекарственные средства. Кроме того, продуктом распада этой окислительной реакции является активная форма кислорода, которая сама по себе может повредить клетку. Нормальная генетическая вариация (полиморфизм) влияет на активность P450, и таким образом определяется чувствительность разных пациентов к лекарственным средствам [7].

ГИПЕРПЛАЗИЯ

Гиперплазия — увеличение количества клеток в органе или ткани, ведущее к увеличению размеров органа или ткани. Гипертрофия и гиперплазия — разные процес-

сы, но часто они сопровождают друг друга и могут быть инициированы одними и теми же внешними стимулами. Гиперплазия развивается в органах и тканях, где клетки способны к делению, т.е. к увеличению своего количества. Гиперплазия может быть физиологической и патологической.

Физиологическая гиперплазия

Физиологическую гиперплазию подразделяют на: (1) *гормональную гиперплазию*, которая при необходимости увеличивает способность ткани выполнять большую функциональную нагрузку; (2) *компенсаторную гиперплазию*, которая обеспечивает увеличение массы ткани после повреждения или частичного удаления. Пролiferация железистого эпителия женских молочных желез в пубертатном периоде и во время беременности, которая часто сопровождается гипертрофией клеток железистого эпителия, — яркий пример гормональной гиперплазии. Классический пример компенсаторной гиперплазии — миф о Прометее, который за кражу секрета огня у богов Олимпа был прикован цепями к скале; каждый день орел выклевал почти всю его печень, оставляя лишь маленький кусочек, чтобы она могла за ночь восстановиться и попытка продолжилась бы. Этот миф подтверждает, что древние греки признавали способность печени к регенерации [1]. У доноров, предоставивших одну долю печени для трансплантации, оставшиеся клетки пролиферировали, и в скором времени печень выросла до прежних размеров. Экспериментальные модели частичной гепатэктомии позволили определить механизмы, стимулирующие регенерацию печени [7] (см. главу 3).

Патологическая гиперплазия

Большинство форм патологической гиперплазии обусловлены чрезмерным действием *гормонов* или *факторов роста* на клетки-мишени. В норме менструальный период сменяется быстрым всплеском пролиферативной активности эпителия, вызванным гормонами гипофиза и эстрогенами яичников. Этот процесс обычно останавливается при подъеме уровня прогестерона за 10–14 дней до окончания менструации. В некоторых случаях нарушается баланс уровней эстрогенов и прогестерона, что приводит к абсолютному или относительному подъему уровня эстрогенов с последующей гиперплазией желез эндометрия. Эта форма патологической гиперплазии — частая причина аномального менструального кровотечения. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы — другой характерный пример патологической гиперплазии, вызванной ответом на действие гормонов, в данном случае андрогенов. Вследствие отсутствия мутаций в генах, регулирующих деление клеток, эти формы патологической гиперплазии являются нефизиологическими, остаются контролируруемыми и регрессируют при элиминации гормональной стимуляции. В результате генетических aberrаций при злокачественных опухолях рост клеток становится неуправляемым, контроль — неэффективным, что при-

водит к безудержной пролиферации клеток (см. главу 7). Таким образом, гиперплазия отличается от злокачественных опухолей, но патологическая гиперплазия создает благодатную почву для их развития. Например, пациенток с гиперплазией эндометрия относят к группе повышенного риска развития рака эндометрия (см. главу 22).

Гиперплазия является характерным ответом на некоторые вирусные инфекции, например папилломавирусную инфекцию, которая вызывает появление кожных бородавок и некоторые другие повреждения слизистых оболочек, представленных массами гиперпластического эпителия. При этих состояниях пролиферацию клеток стимулируют факторы роста, продуцирующиеся генами вирусов или инфицированных клеток (см. главу 7).

Механизмы развития гиперплазии

Гиперплазия является результатом пролиферации, управляемой факторами роста, с последующим созреванием клеток. В некоторых случаях источником гиперплазии становятся тканевые стволовые клетки. Например, в печени после частичной гепатэктомии продуцируются факторы роста, которые связываются с рецепторами на живых клетках и активируют сигнальные пути, стимулирующие пролиферацию клеток. Но если пролиферативная способность клеток печени скомпрометирована, как при некоторых формах гепатитов, то гепатоциты могут регенерировать за счет промежуточных печеночных стволовых клеток [8]. Более детально роль факторов роста и стволовых клеток при репликации клетки и тканевой гиперплазии обсуждена в главе 3.

АТРОФИЯ

Атрофия — уменьшение размеров органа или ткани, являющееся результатом уменьшения размеров и/или количества клеток. Атрофия может быть физиологической и патологической.

Физиологическая атрофия характерна для нормального развития. Некоторые структуры эмбриона, например спинная струна и щитовидно-язычная трубка, подвергаются атрофии во время фетального развития. Матка быстро уменьшается в размерах после родов, и это — форма физиологической атрофии.

Патологическая атрофия может быть местной или генерализованной. Причиной патологической атрофии может стать один из следующих процессов:

- *недостаточная функциональная нагрузка на орган* (атрофия от бездействия). При иммобилизации в гипс сломанной кости или длительном постельном режиме быстро наступает атрофия скелетных мышц. Первичное уменьшение размеров клеток в данном случае обратимо, при возобновлении активности все возвращается к норме. При более продолжительном бездействии уменьшаются количество волокон скелетных мышц (за счет апоптоза) и их размер; такая атрофия может сопровождаться повышенной резорб-

цией кости, ведущей к развитию остеопороза от бездействия;

- **денервация скелетных мышц** (денервационная атрофия). Нормальный метаболизм и функции скелетных мышц зависят от иннервации мышц. Повреждение нервов ведет к атрофии мышечных волокон, иннервируемых ими (см. главу 27);
- **сниженный кровоток**. Снижение кровотока (ишемия) в ткани в результате медленно развивающейся артериальной окклюзионной болезни приводит к атрофии ткани. В пожилом возрасте мозг может подвергнуться массивной атрофии в основном за счет сниженного кровоснабжения при атеросклерозе (рис. 1.5); этот процесс называют *сенильной атрофией*; она также может поражать сердце;
- **недостаточное питание**. Белково-энергетическая недостаточность сопровождается использованием скелетных мышц в качестве источника энергии, после того как другие ресурсы (жировые депо) уже истощены. Это приводит к потере мышечной массы — *кахексии* (см. главу 9). Кахексия может развиваться у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями и при злокачественных опухолях. Считается, что у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями постоянная гиперпродукция воспалительного цитокина фактора некроза опухоли (TNF) отвечает за подавление аппетита и истощение запасов липидов, что и приводит к мышечной атрофии;
- **прекращение эндокринной стимуляции** (недостаточное поступление тропных гормонов). Большинство гормонозависимых тканей, например

ткани молочной железы или органы репродуктивной системы, зависят от эндокринной стимуляции для осуществления нормального метаболизма и функционирования. Отсутствие эстрогеновой стимуляции после менопаузы приводит к физиологической атрофии эндометрия, эпителия влагалища и молочной железы;

- **увеличение давления** (атрофия от давления). Компрессия ткани в течение длительного времени может вызвать атрофию. Увеличивающаяся в размере доброкачественная опухоль может вызвать атрофию окружающих тканей. В таком случае атрофия становится результатом ишемических изменений, вызванных компрессией кровоснабжающих эту ткань сосудов растущей опухолевой массой.

Основные изменения, сопровождающие атрофию, идентичны во всех случаях. Первичный ответ — это уменьшение размера клеток и их органелл, что может снизить метаболические потребности клетки до уровня поддержания ее жизни. Клетки в атрофированной мышце содержат малое число митохондрий и миофиламентов и уменьшенное количество компонентов гранулярного ЭПР. Новое равновесие достигается путем достижения баланса между метаболическими потребностями и низкими уровнями кровоснабжения, питания или трофической стимуляции. На ранних стадиях атрофированные клетки могут снижать функциональную активность, но они не погибают. Однако атрофия, вызванная постепенным уменьшением кровоснабжения, может привести к необратимому повреждению клеток и их смерти, чаще в результате апоптоза. Смерть клетки вследствие апоптоза также

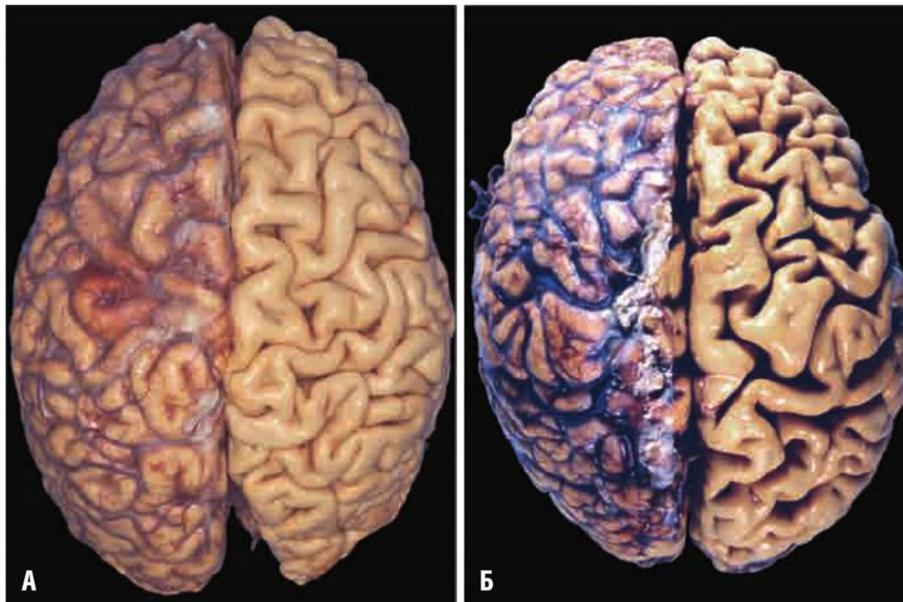


РИС. 1.5 Атрофия. (А) Нормальный головной мозг взрослого человека. (Б) Атрофия головного мозга у 82-летнего мужчины с цереброваскулярной формой атеросклероза, приведшая к снижению кровоснабжения. Обратите внимание, что уменьшение вещества мозга приводит к сужению извилин и расширению борозд. Справа на обеих фотографиях у полушария удалена мягкая мозговая оболочка, что делает картину поверхности мозга более отчетливой.

становится результатом атрофии эндокринных органов после отмены гормонов.

Механизмы развития атрофии

Атрофия развивается в результате ослабленного синтеза и усиленной деградации белков клетки. Синтез белков ослабляется за счет снижения метаболической активности. Деградация белков клетки в основном происходит через убиквитин-протеасомный путь. Недостаточность питательных веществ и бездействие могут активировать убиквитин-лигазы, которые прикрепляют малый пептид убиквитин к белкам клетки и маркируют их для деградации в протеасомах [3, 9, 10]. Считается, что этот путь также участвует в усиленном протеолизе, описанном при разных катаболических состояниях, включая опухолевую кахексию.

Во многих ситуациях атрофия сопровождается усиленной *аутофагией* (см. далее), которая приводит к увеличению количества аутофагических вакуолей. *Аутофагические вакуоли* — это мембранные вакуоли, содержащие фрагменты компонентов клетки. В конечном итоге вакуоли подвергаются расплавлению лизосомными ферментами. Некоторые из аутофагических вакуолей могут устоять при лизосомной атаке и сохраниться в качестве мембраносвязанных *резидуальных (остаточных) телец*, которые могут оставаться в цитоплазме в качестве саркофага. Примером таких резидуальных телец являются гранулы липофусцина (см. далее). Когда гранулы липофусцина присутствуют в значительных количествах, ткань приобретает коричневый цвет. Это состояние называют *коричневой атрофией*. Аутофагия сопровождается различными вариантами повреждения клеток (см. далее).

МЕТАПЛАЗИЯ

Метаплазия — обратимое повреждение клеток, при котором один тип дифференцированных клеток (эпителиальных или мезенхимальных) замещается другим типом в пределах одного вида ткани. Метаплазия может развиваться в качестве адаптационной реакции клеток, чувствительных к стрессу и замещающихся клетками, более устойчивыми к изменившимся условиям окружающей среды.

Чаще всего развивается *плоскоклеточная метаплазия цилиндрического (призматического) эпителия* (рис. 1.6), происходящая в дыхательных путях в ответ на постоянное раздражение. У постоянно курящих лиц нормальный реснитчатый цилиндрический эпителий трахеи и бронхов часто замещается многослойным плоским эпителием. Камни в выводящих протоках слюнных желез, поджелудочной железы или желчных протоках могут стать причиной замещения нормального секреторного цилиндрического эпителия многослойным плоским. Недостаток витамина А (ретиноевой кислоты) вызывает плоскоклеточную метаплазию респираторного эпителия (см. главу 9). Во всех этих случаях более прочный многослойный плоский эпителий жизнеспособнее, чем цилиндрический. Однако эта замена имеет свою цену. Например, в дыхательных путях, несмотря на появление более прочного покры-

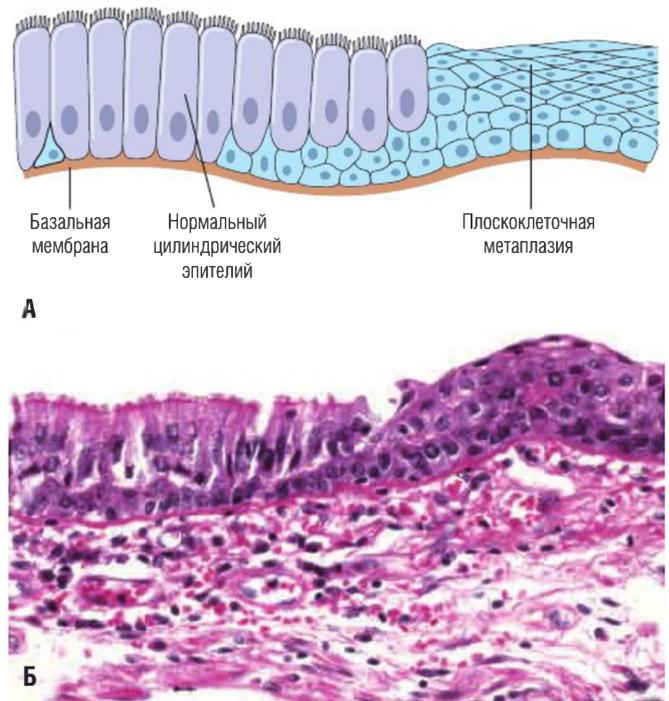


РИС. 1.6 Плоскоклеточная метаплазия цилиндрического эпителия. (А) Схема. (Б) Метаплазия цилиндрического эпителия (слева) в плоскоклеточный эпителий (справа) в бронхе.

тия, теряются такие важные функции реснитчатого эпителия, как секреция слизи — важный механизм защиты от инфекций. Таким образом, эпителиальная метаплазия — это палка о двух концах, и в большинстве случаев она является нежелательным изменением. Более того, фактор, вызвавший метаплазию, при персистирующем воздействии может запустить злокачественную трансформацию метаплазированного эпителия. В дыхательных путях обычно развивается плоскоклеточный рак, который растет в местах метаплазии цилиндрического эпителия в плоский.

Бывает наоборот: происходит метаплазия плоского эпителия в цилиндрический, как при пищеводе Барретта, когда плоский эпителий пищевода замещается цилиндрическим эпителием кишечного типа под воздействием рефлюкса желудочной кислоты. В этих местах может развиваться злокачественная опухоль, обычно аденокарцинома (см. главу 17).

Метаплазия соединительной ткани — это формирование хряща, кости или жировой ткани (мезенхимальных тканей) в тканях, которые в норме не содержат эти элементы. Например, формирование костной ткани в мышце (*оссифицирующий миозит*) развивается после внутримышечных кровоизлияний. Этот вид метаплазии редко рассматривается как адаптационная реакция и может быть результатом повреждения клеток.

Механизмы развития метаплазии

Метаплазия не является результатом смены фенотипа дифференцированной клетки. Это следствие перепрограммирования стволовых клеток, которые, как известно, существуют в нормальных тканях, или недиффе-

ренцированных мезенхимальных клеток, присутствующих в соединительной ткани. При метаплазии эти клетки-предшественники дифференцируются в новом направлении. Дифференцировка стволовых клеток в специфическую линию запускается сигналами, генерируемыми цитокинами, факторами роста и компонентами ВКМ [11, 12]. Эти внешние стимулы запускают экспрессию генов, которые обеспечивают специфическую дифференцировку клеток. Известно, что витамин А в случае его недостатка или избытка регулирует транскрипцию генов напрямую через ядерные рецепторы ретиноевой кислоты (см. главу 9), которые могут влиять на дифференцировку клеток-предшественников, происходящих из стволовых клеток тканей. Неизвестно, как другие внешние стимулы вызывают метаплазию, но очевидно, что они каким-то образом нарушают активность факторов транскрипции, регулирующих дифференцировку.

Виды повреждения и смерти клетки

Повреждение клетки происходит в результате стресса, к которому она не может адаптироваться, воздействия повреждающих агентов или нарушения внутренней среды. Повреждение может прогрессировать через обратимую стадию к необратимой стадии и к конечной стадии — смерти клетки (см. рис. 1.1).

Обратимое повреждение клетки. На ранних стадиях или при повреждении средней тяжести функциональные и морфологические изменения являются обратимыми и исчезают после удаления повреждающего агента. Признаки обратимого повреждения — снижение интенсивности окислительного фосфорилирования, приводящее к истощению энергетических запасов в форме аденозинтрифосфата (АТФ), и набухание клетки, вызванное изменениями концентрации ионов и входом в клетку воды. Кроме того, повреждение может быть в некоторых клеточных органеллах, например митохондриях или цитоскелете.

Смерть клетки. При продолжающемся действии повреждающего агента изменение становится необратимым, т.е. клетка больше не может восстановиться. Существует два принципиально разных типа смерти клетки: некроз и апоптоз, отличающиеся морфологией, механизмами развития и ролью в нормальных физиологических и патологических процессах [13–15]. При тяжелом повреждении мембран лизосомные ферменты выходят в цитоплазму и переваривают клетку, содержимое клетки просачивается наружу, развивается некроз. В ситуации, когда клетка не может восстановить ДНК или белки, начинается процесс *апоптоза*, характеризующийся растворением ядра, фрагментацией клетки на мембранные тельца и быстрым удалением остатков клетки. Апоптоз нужен для осуществления многих нормальных функций и необязательно связан с повреждением клетки, в то время как некроз — всегда патологический процесс. Иногда смерть клетки является результатом *аутофагии*. Понять механизмы развития этих процессов очень легко, рассмотрев их по отдельности, между ними есть много

общего. И апоптоз, и некроз присутствуют при действии таких факторов, как ишемия, но, возможно, на разных стадиях. Апоптоз может прогрессировать в некроз, и при аутофагии могут проявиться биохимические черты апоптоза.

Причины повреждения клетки

Причиной повреждения клетки может быть как массивная травма (например, в результате автомобильной катастрофы), так и единичный генетический дефект, который завершается образованием дефектного фермента, обуславливающего специфическое нарушение обмена веществ. Большинство повреждающих агентов можно разделить на следующие группы.

Гипоксия. Гипоксия — недостаток кислорода, вызывающий повреждение клетки через уменьшение аэробного дыхания. Гипоксия — очень частая причина повреждения и смерти клетки. Причинами гипоксии являются снижение кровотока (ишемия клеток), недостаточная оксигенация крови из-за кардиореспираторной недостаточности и уменьшения способности крови переносить кислород (например, при анемии или отравлении монооксидом углерода, или угарным газом, когда происходит его стабильное соединение с гемоглобином (Hb), блокирующее возможность переноса кислорода) и массивная кровопотеря. В зависимости от тяжести гипоксии клетка может адаптироваться, подвергнуться повреждению или погибнуть. Например, если артерия сузилась, ткань, кровоснабжаемая этим сосудом, сначала уменьшается в размерах (атрофия), тогда как тяжелая или внезапная гипоксия вызывает необратимое повреждение и смерть клетки.

Физические факторы. К физическим факторам, способным вызвать повреждение клеток, относят механическую травму, экстремальные термические воздействия (ожоги и переохлаждение), внезапные изменения атмосферного давления, радиацию и поражения электрическим током (см. главу 9).

Химические агенты и лекарственные препараты. Список химических агентов, способных вызывать повреждение клеток, огромен. Простые химические вещества, например глюкоза и соль, в гипертонических концентрациях могут вызывать повреждение клеток напрямую или посредством нарушения электролитного баланса клетки. Даже кислород токсичен в высоких концентрациях. Следовые количества ядов (мышьяка, цианида, солей ртути), разрушив значимое количество клеток за несколько минут или часов, вызывают смерть клеток. Другие потенциальные опасности сопровождают нас каждый день: загрязняющие факторы внешней среды, инсектициды и гербициды, вредные промышленные и профессиональные вещества, например монооксид углерода и асбест, рекреационные средства, такие как алкоголь, и увеличивающееся множество лекарственных препаратов.

Инфекционные агенты. Они варьируют от субмикроскопических вирусов до метровых солитеров. В состав этой группы также входят риккетсии, бактерии,

грибы и простейшие. Различные пути, которыми инфекционные патогены вызывают повреждение, обсуждены в главе 8.

Иммунные реакции. Основная цель иммунной системы — защита макроорганизма от патогенных микроорганизмов, но иммунные реакции могут вызвать повреждение клеток и тканей. Реакции повреждения собственных эндогенных аутоантигенов лежат в основе нескольких аутоиммунных заболеваний (см. главу 6). Иммунные реакции на множество внешних факторов, например микроорганизмы или вещества внешней среды, также могут стать причиной повреждения клетки и ткани (см. главы 2, 6).

Генетические нарушения. Наличие генетического дефекта опосредует *явные* патологические изменения (врожденные пороки развития, ассоциированные с синдромом Дауна) или *неявные* (единственная замена аминокислоты в гемоглобине S, приводящая к возникновению серповидно-клеточной анемии) (см. главу 5). Генетические дефекты могут вызвать повреждение клетки в результате дефицита функциональных белков, например ферментов (при врожденных нарушениях метаболизма), а также накопление поврежденной ДНК или неправильно свернутых белков (при этом индуцируется смерть не подлежащих репарации клеток). Вариации генетической последовательности также могут влиять на предрасположенность клеток к повреждению химическими веществами и другими экологическими факторами.

Расстройства трофики. Основная причина повреждения клетки — расстройства трофики. Белково-энергетическая недостаточность вызывает огромное число летальных исходов, особенно среди малоимущих слоев населения. Недостаток специфических витаминов распространен по всему миру (см. главу 9). Проблемы питания могут быть признаком заболевания, например нервной анорексии (самоиндуцированного голодания). Избыточное питание также может стать причиной повреждения клетки. Ожирение сопровождается увеличением частоты развития диабета и злокачественных опухолей, а избыток холестерина предопределяет развитие атеросклероза. В США атеросклероз является эндемическим заболеванием, а ожирение стало национальной проблемой. Распространение различных диет значительно увеличивает количество заболеваний, связанных с расстройствами трофики.

Морфологические изменения при повреждении клетки

Охарактеризуем основные изменения, происходящие в поврежденных клетках, до описания биохимических процессов, приведших к этим изменениям. Все вредные воздействия первично происходят на молекулярном или биохимическом уровне. Существует временной промежуток от момента вредного воздействия до проявления морфологических изменений; длительность этого интервала может варьировать в зависимости от методов, используемых для определения изме-

нений (рис. 1.7). С помощью гистохимических или ультраструктурных методов изменения можно увидеть уже через несколько минут или часов после повреждения; гораздо больше времени (до нескольких дней) должно пройти до момента, когда изменения станут видны при световой микроскопии или на макроскопическом уровне. Для необратимых морфологических изменений (например, при некрозе) нужно больше времени, чем для обратимых. Например, при ишемии миокарда набухание клетки (обратимое морфологическое изменение) возникает за несколько минут и может стать необратимым через час или два. Однако неопровержимые микроскопические признаки смерти клетки будут видны только через 4–12 час после начала ишемии.

Последовательность морфологических изменений от повреждения клетки до ее смерти показана на рис. 1.8. Обратимое повреждение характеризуется генерализованным набуханием клетки и ее органелл, образованием везикул плазматической мембраной, отделением рибосом из ЭПР и распадом ядерного хроматина на глыбки. Эти морфологические изменения сопровождаются сниженным образованием АТФ, утратой целостности клеточной мембраны, нарушениями синтеза белков, повреждением цитоскелета и ДНК. Если удалить повреждающий агент, клетка до определенного момента способна восстановить поврежденные элементы и вернуться к нормальному состоянию. Постоянное или усиливающееся повреждение заставляет клетку пройти «точку невозврата», за которой — необратимое повреждение и смерть клетки. Разные повреждающие агенты могут индуцировать смерть клетки, приводя к



РИС. 1.7 Последовательность развития биохимических и морфологических изменений при повреждении клетки. Клетки могут перестать функционировать сразу после начала повреждения, хотя они еще живые и повреждение обратимо. Более длительное действие повреждающего агента может вызвать необратимое повреждение и смерть клетки. Обратите внимание, что необратимые биохимические изменения обычно предшествуют морфологическим, обнаруживаемым на ультраструктурном, микроскопическом и макроскопическом уровнях.

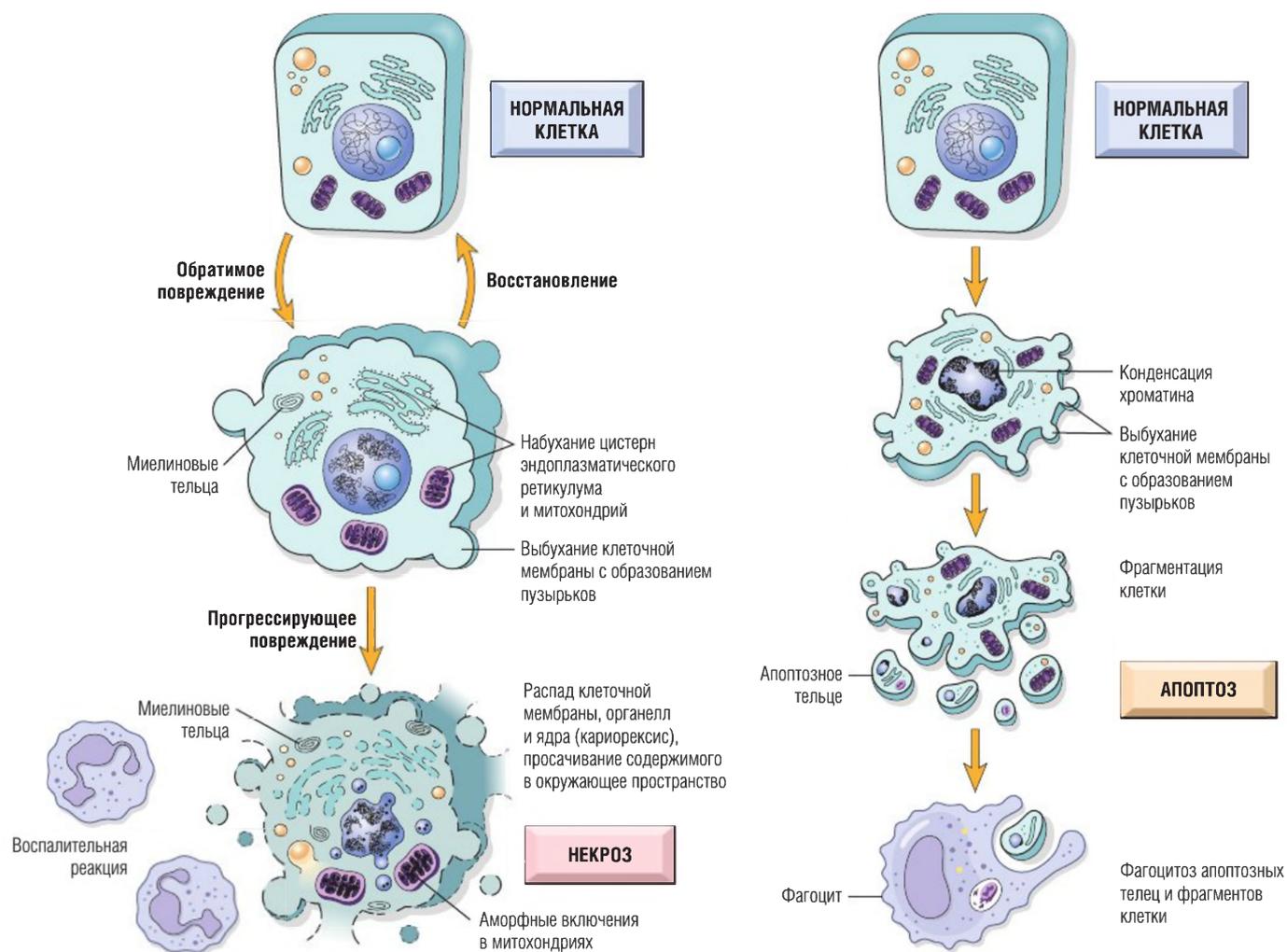


РИС. 1.8 Схема морфологических изменений, отражающих последовательность событий при некрозе и апоптозе.

ее некрозу или апоптозу (табл. 1.2; см. рис. 1.8). Для некроза характерно тяжелое повреждение митохондрий с истощением запасов АТФ и разрывом лизосом и плазматических мембран. Некроз — основной итог большого количества повреждений, например ишемии, действия токсинов, различных инфекций и травм. Апоптоз обладает большим количеством уникальных характеристик, которые будут рассмотрены далее в этой главе.

ОБРАТИМОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

При световой микроскопии обнаруживаются два признака обратимого повреждения клетки — *набухание клетки* и *жировая дистрофия*. Набухание клетки происходит всякий раз, когда клетка не способна сохранять ионы и жидкостный гомеостаз. Набухание — результат дефицита энергозависимых ионных насосов в плазматической мембране. Жировая дистрофия обнаруживается при гипоксии или различных формах токсического или метаболического повреждения. Она манифестирует появлением в цитоплазме клетки липидных вакуолей. В основном обнаруживается в клетках, вовлеченных или зависимых от метаболизма жиров, на-

пример гепатоцитов и кардиомиоцитов. Механизм жировых изменений описан далее в этой главе.

Морфология. Набухание клеток — первый признак повреждения клеток (рис. 1.9Б). Это морфологическое изменение трудно распознать при световой микроскопии, оно может быть более очевидным на уровне целого органа (при макроскопии). Когда набухание поражает большое количество клеток, то происходит побледнение и увеличение органа в размерах, а также повышается его тургор. При рутинной микроскопии в цитоплазме клетки обнаруживаются мелкие светлые вакуоли, которые представляют собой разрыхленные и сморщенные элементы ЭПР. Этот вид обратимого повреждения иногда называют гидropической или вакуольной дистрофией. Набухание клеток обратимо. При окрашивании гематоксилином и эозином можно выявить повышенную эозинофилию, которая усиливается при прогрессировании некроза (см. далее).

Ультраструктурные изменения при обратимом повреждении клетки включают (рис. 1.10Б):

- повреждение плазматической мембраны — пузырчатость, растрескивание, утрату микроворсинок;
- изменение митохондрий — набухание и появление мелких аморфных включений;

ТАБЛИЦА 1.2 Признаки некроза и апоптоза

Признаки	Некроз	Апоптоз
Размер клетки	Увеличен (набухание)	Уменьшен (сморщивание)
Ядро	Пикноз → кариорексис → кариолизис	Фрагментация на части размерами с нуклеосому
Плазматическая мембрана	Повреждена	Интактна, структура изменена, особенно ориентация в пространстве липидов
Клеточные компоненты	Ферментативное переваривание; содержимое может просачиваться в окружающее пространство	Интактны; могут присутствовать в апоптозных тельцах
Окружающая отграниченная воспалительная реакция	Присутствует почти всегда	Отсутствует
Роль в норме и при патологии	Всегда патологический процесс, развивающийся в результате необратимого повреждения клетки	Часто физиологический процесс, удаляющий ненужные клетки. Может быть патологическим при некоторых формах повреждения, особенно сопровождающихся повреждением ДНК

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

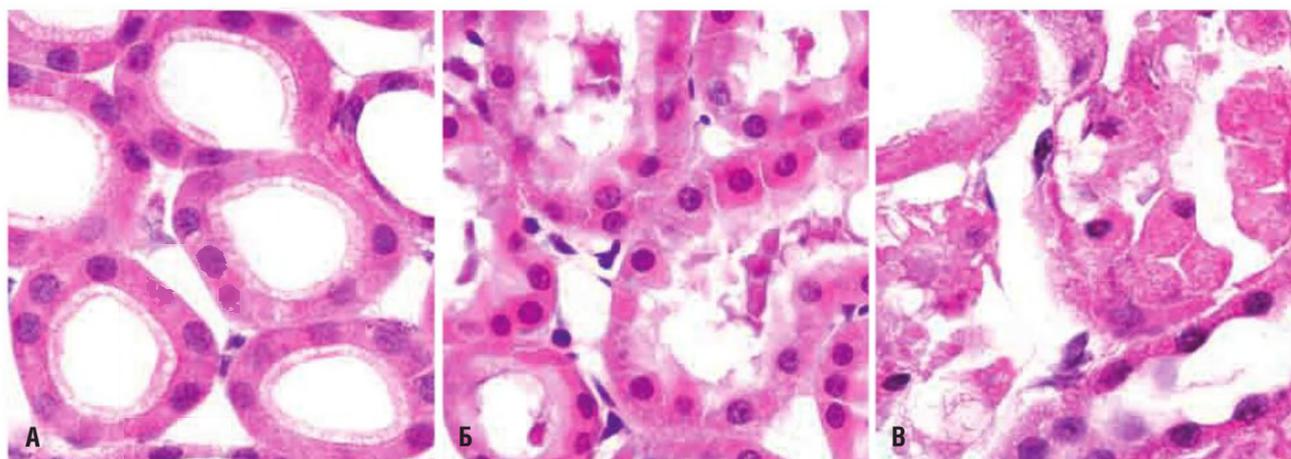


РИС. 1.9 Морфологические изменения при обратимом повреждении клетки и некрозе. (А) Нормальный эпителий почечных канальцев с жизнеспособными клетками. (Б) Раннее (обратимое) ишемическое повреждение с поверхностной пузырчатостью, эозинофилией цитоплазмы и набуханием отдельных клеток. (В) Некротическое (необратимое) повреждение эпителиальных клеток с утратой ядер и фрагментацией клеток (содержимое клеток может просачиваться в окружающее пространство). Ультраструктурные признаки этих повреждений показаны на рис. 1.10 [предоставлено Neal Pinckard, M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX].

- дилатацию ЭПР с отделением полисом; могут быть видны интрацитоплазматические миелиновые тельца;
- повреждение ядра с распадом гранулярных и фибриллярных элементов.

НЕКРОЗ

Морфологическая картина некроза — результат денатурации внутриклеточных белков и ферментативного переваривания необратимо поврежденной клетки лизосомными ферментами (клетки, помещенные в фиксационный раствор, мертвы, но не некротизированы). Некротические клетки не могут сохранять целостность своих мембран, и их содержимое просачивается наружу, что вызывает воспалительный процесс в окружающей ткани. Ферменты, переваривающие некротическую клетку, образуются из лизосом погибающих клеток и лизосом лейкоцитов, которые участвуют в воспалительной ре-

акции. Для переваривания клеточных компонентов и развития воспалительной реакции нужно время, поэтому, если, например, инфаркт миокарда привел к внезапной смерти больного, в клетках будут отсутствовать явные изменения. Единственным значимым доказательством может быть окклюзия коронарной артерии. Самые ранние гистологические изменения после инфаркта миокарда становятся видимыми в промежутке от 4 до 12 час после начала события. Тем не менее из-за утраты целостности плазматической мембраны из некротической мышцы быстро высвобождаются кардиоспецифические ферменты и белки, которые можно выявить в крови через 2 час после начала некроза миокарда.

Морфология. При окрашивании гематоксилином и эозином в случае некроза клеток выявляется усиленная эозинофилия, характерная для потери цитоплазматиче-

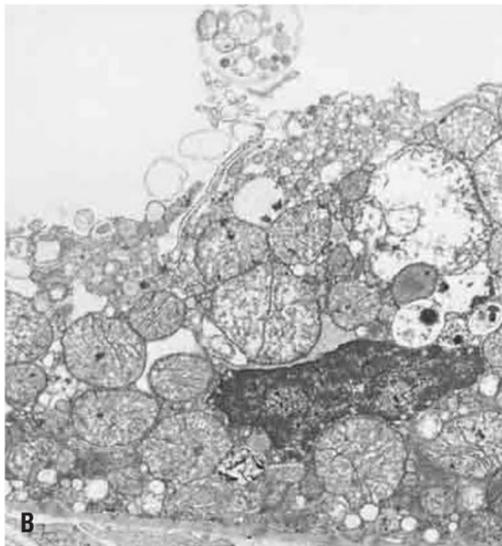
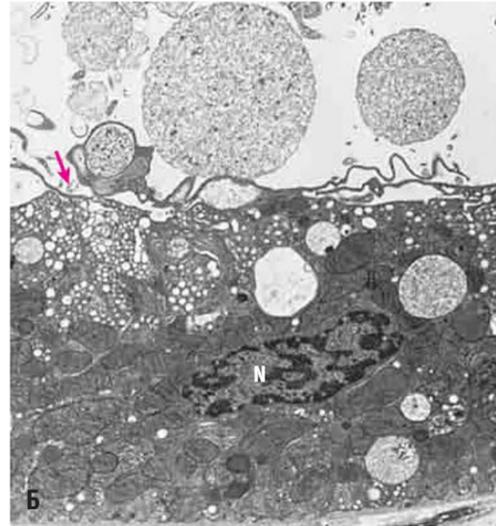
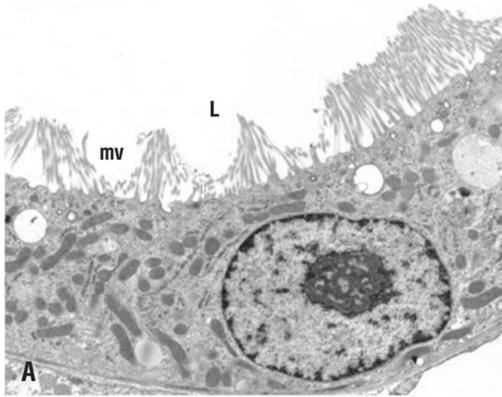


РИС. 1.10 Ультраструктурные характеристики обратимого и необратимого (некротического) повреждения клетки в почке кролика. **(А)** Электронная микрофотография нормальной эпителиальной клетки проксимального почечного канальца. Обратите внимание на микроворсинки (mv), присутствующие в избытке и располагающиеся в просвете канальца (L). **(Б)** Электронная микрофотография эпителиальной клетки с ранними признаками повреждения, развившимися в результате реперфузии, следующей за ишемией. Микроворсинки отсутствуют (стрелка), т.к. встроены в апикальную часть цитоплазмы. Цитоплазма формирует пузырьки, некоторые из них выбухают в просвет. При ишемии митохондрии набухают, при реперфузии они быстро уменьшаются в объеме и становятся электронно-плотными. **(В)** Эпителиальная клетка проксимального канальца на поздней стадии повреждения (необратимой). Обратите внимание на сильно набухшие митохондрии с электронно-плотными включениями, которые содержат преципитированный кальций и белки. Электронограмма при большем увеличении может выявить повреждение клеточной мембраны и набухание и фрагментацию органелл. N — ядро клетки [предоставлено Brigitte Kaisslin, Institute of Anatomy, University of Zurich, Switzerland — А; M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX — Б, В].

ской рибонуклеиновой кислоты (РНК) (синий цвет при окрашивании гематоксилином) и денатурированных цитоплазматических белков (красный цвет при окрашивании эозином). Некротические клетки могут иметь более прозрачный однородный вид в сравнении с нормальными клетками, что в большей степени объясняется потерей гликогена (см. рис. 1.9В). Когда ферменты переварили цитоплазматические органеллы, цитоплазма становится вакуолизированной, и кажется, что она как бы изъедена молью. Мертвые клетки могут быть замещены большими муточатыми массами фосфолипидов (миелиновыми тельцами), которые образуются из мембран поврежденных клеток. Эти фосфолипидные преципитаты впоследствии могут либо фагоцитироваться другими клетками, либо расщепляться до жирных кислот. Кальцификация этих остатков жирных кислот приводит к образованию кальциевых мыл, в конечном итоге мертвая клетка становится кальцифицированной. При электронной микроскопии некротическая клетка характеризуется распадом плазматической мембраны и мембран органелл с дилатацией митохондрий и появлением больших аморфных включений, интрацитоплазматических миелиновых телец, аморф-

ного детрита и скоплений рыхлого материала, возможно являющегося денатурированными белками (см. рис. 1.10В). Изменения ядра появляются из-за неспецифического разрыва ДНК (см. рис. 1.9В). Один вид изменений (который встречается при апоптозе) — пикноз, характеризующийся сморщиванием ядра и усиленной базофилией. В этом случае хроматин конденсируется в плотную сморщенную базофильную массу, затем пикнотичное ядро подвергается фрагментации (кариорексису). По прошествии времени (1–2 дней) ядро в некротической клетке исчезает полностью. Базофильный хроматин может бледнеть, что отражает потерю ДНК в результате ферментативного расщепления эндонуклеазами (кариолизис).

Виды некроза тканей

До сих пор обсуждение некроза касалось изменений в отдельных клетках. Когда погибает большое количество клеток, ткань или орган называют некротическими. Таким образом, инфаркт миокарда — некроз части сердца, вызванный смертью большого количества кардиомиоцитов. Некроз тканей представлен несколькими

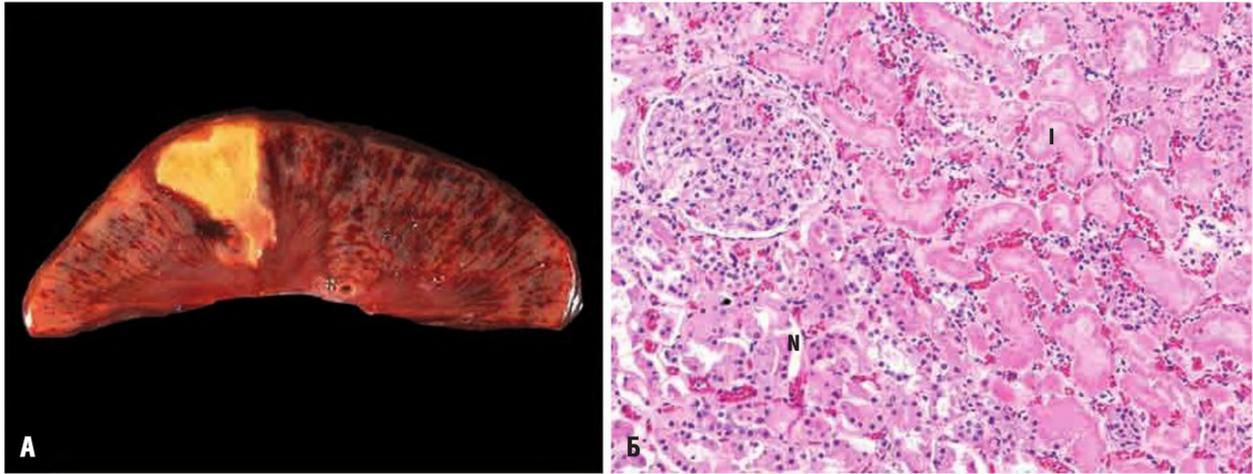


РИС. 1.11 Коагуляционный некроз. (А) Инфаркт почки, выявленный при макроскопическом исследовании: в почке обнаруживается участок желтого цвета, плотной консистенции, имеющий треугольную форму и обращенный основанием к капсуле. (Б) Микрофотография при малом увеличении гистологического среза почки (окрашивание гематоксилином и эозином): N — нормальная область, I — область инфаркта. В области инфаркта видны некротические клетки, ограниченные воспалительным инфильтратом (зоной демаркационного воспаления).

ми морфологически разными видами, которые важно различать, чтобы правильно определить вызвавшую его причину. Термины, которые используют при описании этих видов, несколько устарели, но они понятны и для патологоанатомов, и для клиницистов.

Морфология. Коагуляционный некроз — вид некроза, при котором структура мертвой ткани сохраняется в течение нескольких дней (рис. 1.11). Пораженные ткани имеют плотную консистенцию. Возможно, повреждения денатурируют не только структурные белки, но и ферменты, что блокирует протеолиз мертвой клетки. В итоге эозинофильная клетка без ядра может существовать в течение нескольких дней или недель. В конечном итоге некротическая клетка удаляется при фагоцитозе клеточного детрита лейкоцитами инфильтрата или при переваривании мертвых клеток активными лизосомными ферментами лейкоцитов. Ишемия в результате обструкции сосуда может привести к коагуляционному некрозу кровоснабжаемой ткани во всех органах, кроме головного мозга. Локализованный участок коагуляционного некроза называют инфарктом.

Колликвационный (влажный) некроз, в отличие от коагуляционного некроза, характеризуется перевариванием мертвых клеток, приводящим к трансформации ткани в жидкую вязкую (кашицеобразную) массу (рис. 1.12). Этот вид некроза проявляется при локальных бактериальных или иногда грибковых инфекциях, т.к. микробы стимулируют накопление в очаге инфекции лейкоцитов и высвобождение из них ферментов. Некротический материал (гной) часто имеет кремово-желтый цвет из-за присутствия в нем мертвых лейкоцитов. По непонятным причинам смерть клеток центральной нервной системы (ЦНС) в результате гипоксии всегда проявляется в виде колликвационного некроза.

Гангренозный некроз (гангрена) не является отдельным видом некроза. В клинической практике термин используют для обозначения некроза тканей, имеющих контакт с воздухом, в результате чего формируется сернистое железо, придающее тканям черный цвет. Термин применяют для описания конечностей (обычно нижних), которые были лишены нормального кровотока и под-



РИС. 1.12 Колликвационный некроз. В белом веществе головного мозга виден участок серого цвета, кашицеобразной консистенции, имеющий неправильную форму. Кашицеобразная консистенция свидетельствует о расплавлении ткани.

верглись некрозу (обычно коагуляционному). При присоединении бактериальной инфекции некроз становится колликвационным в результате действия ферментов бактерий и привлеченных лейкоцитов. В итоге развивается влажная гангрена.

Казеозный некроз наиболее часто наблюдается в очагах туберкулезной инфекции (см. главу 8). Термин «казеозный» (творожистый) используют из-за внешнего вида очагов этого некроза: они заполнены бело-серыми бесструктурными массами (рис. 1.13). При микроскопическом исследовании область некроза представлена фрагментированными или лизированными клетками и аморфным гранулированным детритом. Очаг некроза ограничен от окружающей ткани особой воспалительной реакцией — гранулемой (см. главу 2).

Жировой некроз (стеатонекроз) — термин, прижившийся в клинической практике, но на самом деле не



РИС. 1.13 Казеозный некроз при туберкулезе легких. В верхушке легкого виден очаг округлой формы, с четкими контурами, содержащий белосерые бесструктурные массы (гранулемы).

отражающий специфичность этого вида некроза. Этим термином обозначают очаги разрушения жировой ткани, обычно возникающие вследствие высвобождения активных панкреатических липаз в вещество поджелудочной железы и перитонеальное пространство. Такой вид некроза развивается при остром панкреатите, который относится к состояниям, при которых нужна экстренная медицинская помощь (см. главу 19). При остром панкреатите ферменты просачиваются из ацинарных клеток и «расплавляют» мембраны адипоцитов брюшной полости. Высвобожденные липазы разрушают эфиры триглицерида, содержащиеся в адипоцитах. Образованные таким путем жирные кислоты соединяются с кальцием, что приводит к формированию видимых при макроскопии белых меловых включений (жировой некроз с сапонификацией), которые мешают хирургу или патологоанатому определить повреждение (рис. 1.14). При гистологическом исследовании в очагах некроза видны нечеткие очертания некротических жировых клеток с базофильными включениями кальция, окруженными клетками воспаления.

Фибриноидный некроз является отдельным видом некроза, которая обычно характерна для иммунных

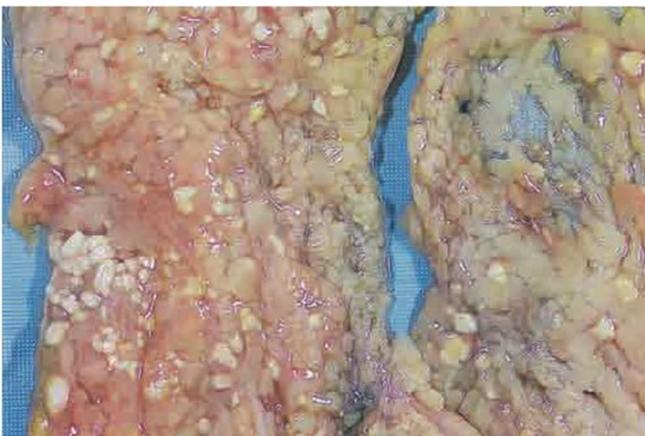


РИС. 1.14 Жировой некроз с сапонификацией (омылением). В брыжейке видны белые меловые включения на участках повреждения липидов.

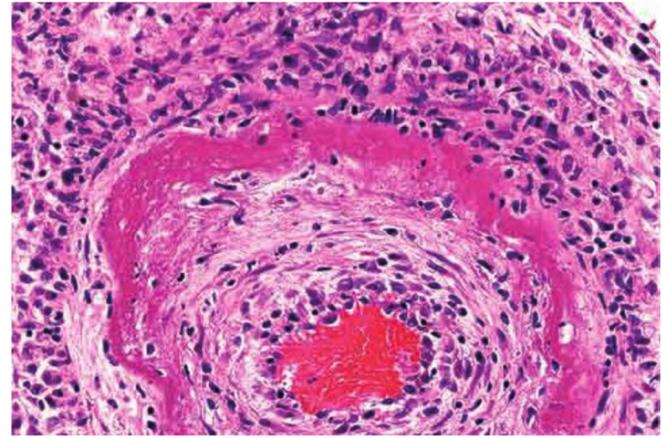


РИС. 1.15 Фибриноидный некроз. Стенка артерии утолщена. В стенке артерии виден ярко-розовый участок некроза (в виде кольца) с воспалительной реакцией (нейтрофилы с темными ядрами).

реакций, вовлекающих кровеносные сосуды. Он возникает в результате оседания на стенках артерий иммунных комплексов антиген-антитело. Оседание этих иммунных комплексов вместе с фибрином, просачивающимся из сосуда, образует аморфную субстанцию, имеющую ярко-розовый цвет при окрашивании гематоксилином и эозином и названную патологами *фибриноидом* (что означает «похожий на фибрин») (рис. 1.15). Этот вид некроза развивается при синдроме аутоиммунного васкулита (см. главу 6).

У живого пациента некротические клетки и детрит элиминируются путем фагоцитоза и ферментативного переваривания лейкоцитами. Если некротический детрит не был вовремя удален, туда откладываются соли кальция и других минералов, т.е. идет процесс кальцификации (обызвествления). Этот феномен, названный *дистрофической кальцификацией*, рассмотрен далее в этой главе.

Механизмы повреждения клетки

Механизмы, вызывающие повреждение клетки, сложны. Однако существует несколько принципиальных моментов, характерных для большинства видов повреждения клетки:

- *ответ клетки на повреждение зависит от природы повреждения, его длительности и тяжести.* Малые дозы химических токсинов или короткие периоды ишемии могут вызвать обратимый процесс, тогда как большие дозы тех же токсинов или более длительный период ишемии приводят либо к мгновенной смерти клетки, либо к медленному необратимому повреждению, тоже заканчивающемуся смертью клетки;
- *последовательность событий при повреждении клетки зависит от типа, состояния и адаптационных возможностей поврежденной клетки.* Реакции клетки на повреждение обусловлены ее трофическим и гормональным статусом и метаболическими потребностями. Насколько уязви-

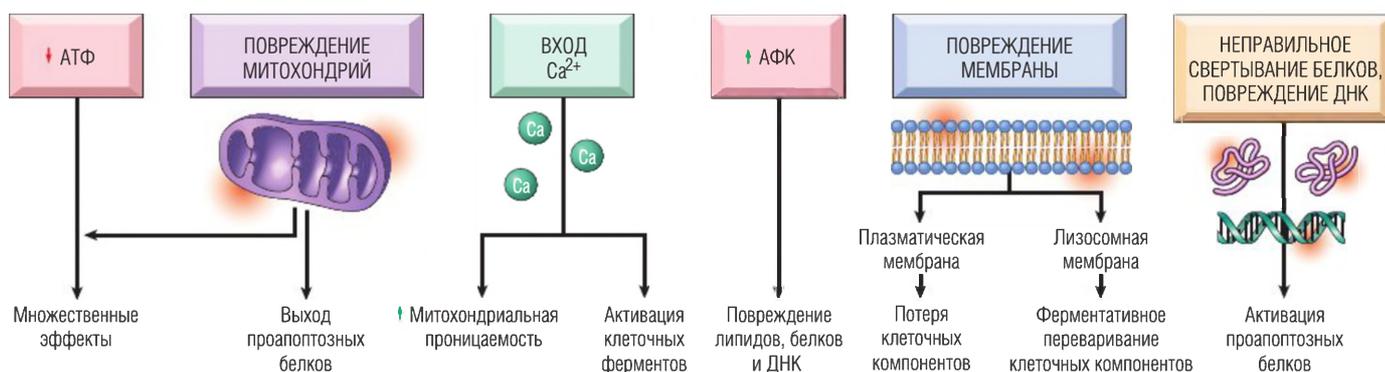


РИС. 1.16 Основные механизмы повреждения клетки и их биохимические и функциональные эффекты (см. текст). АТФ — аденозинтрифосфат; АФК — активные формы кислорода; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

ма клетка при утрате кровоснабжения или гипоксии? В отличие от поперечнополосатых мышц миокарда поперечнополосатая мышца нижней конечности мало зависит от ее кровоснабжения, она может находиться в состоянии покоя и сохраняться. Воздействие на двух людей одинаковых концентраций тетрахлорида углерода (CCl₄) у одного вызовет смерть, а у другого пройдет бесследно. Это может происходить из-за наличия генетических вариаций, влияющих на количество и активность печеночных ферментов, метаболизирующих CCl₄ в токсические продукты (см. главу 9). После полной расшивки клеточного генома большой интерес вызывает выявление генетического полиморфизма, лежащего в основе разного ответа клеток на повреждающие агенты;

- повреждение клетки является результатом действия разных биохимических механизмов на базовые (жизненно важные) компоненты клетки (рис. 1.16). Каждый из этих механизмов описан далее. Чаще всего повреждающие агенты влияют на митохондрии, клеточные мембраны, механизм белкового синтеза и упаковки, а также ДНК в ядрах;
- любой повреждающий агент может одновременно запустить несколько взаимосвязанных механизмов. Это одна из причин затруднений в определении одной доминантной биохимической перестройки при каждом отдельно взятом повреждении клетки.

ИСТОЩЕНИЕ ЗАПАСОВ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА

Истощение запасов и снижение синтеза АТФ часто связаны и с гипоксическим, и с химическим (токсическим) повреждением (рис. 1.17). АТФ образуется двумя путями. Основной путь его образования в клетках млекопитающих — окислительное фосфорилирование. Эта реакция заканчивается преобразованием кислорода системой электронного транспорта митохондрий. Другой путь — гликозилирование, при котором синтез АТФ происходит в отсутствие кислорода с использованием глюкозы, поступающей из жидкостей тела или

образующейся при гидролизе гликогена. Основные причины истощения запасов АТФ — сниженное поступление кислорода и питательных веществ, повреждение митохондрий, а также действие некоторых ядов (например, цианида). Ткани с большей способностью к гликозилированию (например, ткань печени) в отличие от обладающих ограниченной способностью к гликолизу (например, от ткани головного мозга) способны выживать в условиях низкой оксигенации и сниженного окислительного фосфорилирования.

Высокоэнергетический фосфат в форме АТФ необходим практически для всех процессов синтеза и деградации в клетке: мембранного транспорта, синтеза белков, липогенеза и реакции деацелирования—реацелирования (переацелирования), необходимых для

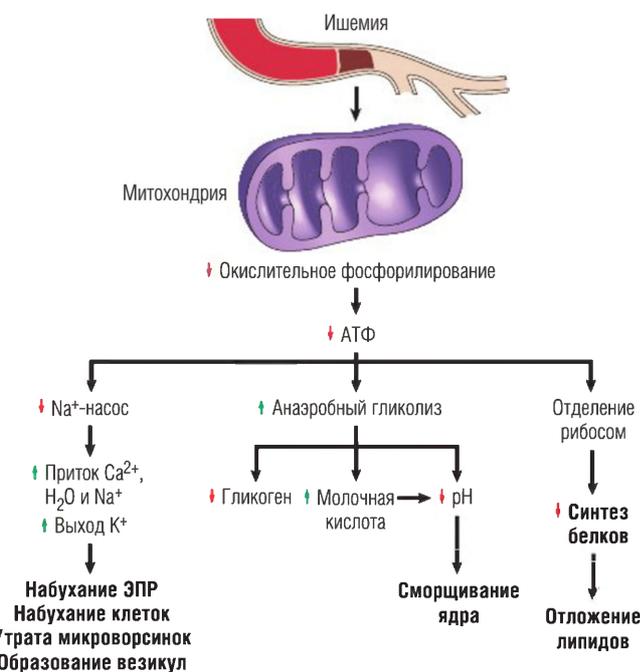


РИС. 1.17 Функциональные и морфологические последствия снижения содержания аденозинтрифосфата (АТФ). Морфологические изменения указывают на обратимое повреждение клетки. Дальнейшее истощение запасов АТФ ведет к смерти клетки, обычно развивается некроз. pH — водородный показатель; ЭПР — эндоплазматический ретикулум.

обмена фосфолипидов. Снижение содержания АТФ до 5–10% от нормального уровня оказывает широкий спектр действий на многие базовые клеточные системы:

- *снижает активность мембранного энергозависимого натриевого насоса* (убаин-чувствительная Na^+/K^+ -АТФаза). Недостаточность системы активного транспорта вызывает вход и накопление натрия внутри клеток и выход из них калия. Такое увеличение растворенного вещества сопровождается изотоническим увеличением воды, вызывающим набухание клетки и дилатацию ЭПР;
- *нарушает энергетический метаболизм клетки*. Если доставка кислорода к клеткам снижена (как при ишемии), окислительное фосфорилирование прекращается, что, в свою очередь, приводит к снижению количества АТФ и связанному с этим повышению содержания аденозинмонофосфата. Эти изменения стимулируют активность фосфофруктокиназы и фосфоорилазы, повышающую уровень анаэробного гликолиза, который создан для поддержания энергозапасов клетки путем синтеза АТФ через метаболизм глюкозы, образованной из гликогена. В результате запасы гликогена быстро истощаются. Анаэробный гликолиз приводит к накоплению молочной кислоты и неорганических фосфатов, образованных при гидролизе фосфатных эфиров, вследствие чего снижаются рН внутри клетки и активность многих клеточных ферментов;
- *обуславливает приток Ca^{2+} в клетку из-за нарушений Ca^{2+} -насоса*, что повреждает множество клеточных компонентов (см. далее);
- *длительное или усиливающееся истощение запасов АТФ структурно разрушает аппарат, синтезирующий белки*, начиная с отделения рибосом от гранулярного ЭПР и диссоциации полисом, что приводит к снижению синтеза белков;
- *запускает реакцию «ответ развернутого белка»* (в клетках, лишенных кислорода и глюкозы, белки могут стать неправильно свернутыми), что может закончиться повреждением клетки или ее смертью (см. далее);
- в результате этих процессов происходит необратимое повреждение мембран митохондрий и лизосом, и клетка подвергается некрозу.

ПОВРЕЖДЕНИЕ МИТОХОНДРИЙ

Митохондрии являются для клетки поставщиками жизненно необходимой энергии в форме АТФ. Также митохондрии участвуют в процессе повреждения и смерти клетки [16, 17]. Повреждение митохондрий может быть индуцировано повышением содержания Ca^{2+} в цитозоле, активными формами кислорода (см. далее) и гипоксией. Таким образом, митохондрии чувствительны практически ко всем видам повреждающих воздействий, включая яды. Кроме того, причинами некоторых наследственных заболеваний служат мутации в митохондриальных генах (см. главу 5).

Известны два основных последствия повреждения митохондрий (рис. 1.18):

- формирование в митохондриальной мембране высокопроводящего канала, который называют *митохондриальной порой* [18]. Открытие этого канала приводит к изменению митохондриальной проницаемости и к утрате мембранного потенциала, а в результате — к недостаточности окислительного фосфорилирования, истощению запасов АТФ, что заканчивается некрозом клетки. Белок циклофилин D является одним из структурных компонентов этих каналов. Циклофилин D представляет собой мишень для действия иммуносупрессивного лекарственного средства циклоспорина (используемого для предотвращения отторжения трансплантата). В некоторых экспериментальных моделях ишемии циклоспорин уменьшал повреждение клеток, предотвращая формирование и открытие пор и, как следствие, изменение митохондриальной проницаемости. Данное молекулярное воздействие — пример таргетной терапии поврежденной клетки (клиническая ценность терапии еще не определена);
- выход белков, расположенных между внутренней и наружной митохондриальными мембрана-

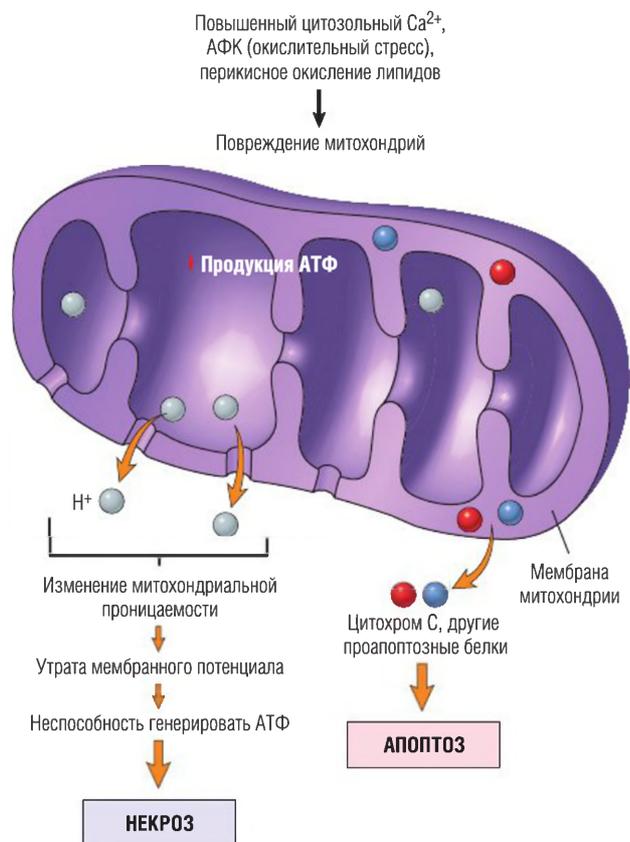


РИС. 1.18 Последствия повреждения митохондрий, заканчивающиеся смертью клетки в результате некроза или апоптоза. АТФ — аденозинтрифосфат; АФК — активные формы кислорода.

ми и способных активировать апоптоз, в результате повышения проницаемости наружной митохондриальной мембраны. К этим белкам относят цитохром С и белки, которые активируют апоптоз опосредованно, включая ферменты *каспазы*. Выход этих белков в цитозоль может привести к смерти клетки в результате апоптоза (см. далее).

ПРИТОК КАЛЬЦИЯ И НАРУШЕНИЕ ГОМЕОСТАЗА КАЛЬЦИЯ

Открытие факта, что истощение запасов кальция защищает клетку от повреждения, индуцированного различными стимулами, подтверждает, что ионы кальция являются важными медиаторами повреждения клетки [19]. В норме в цитозоле очень низкая концентрация свободного кальция ($\approx 0,1$ мкмоль) в сравнении с внеклеточным уровнем (1,3 ммоль). В клетке кальций находится преимущественно в митохондриях и ЭПР. Ишемия и определенные яды вызывают повышение концентрации кальция в цитозоле сначала в результате высвобождения кальция из внутриклеточных депо, а позднее — вследствие повышенного притока через плазматическую мембрану (рис. 1.19).

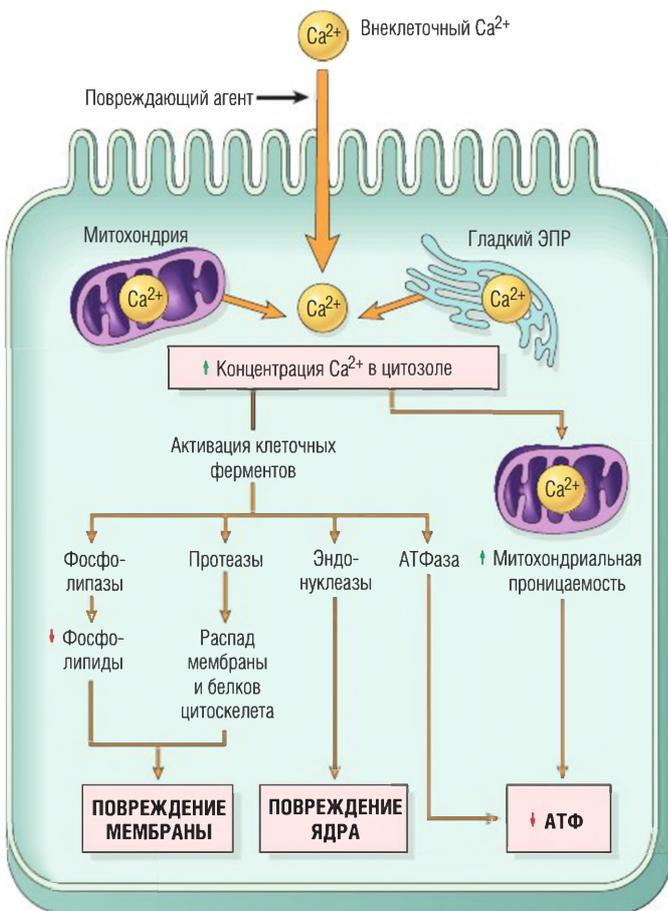


РИС. 1.19 Роль повышения кальция в цитозоле при повреждении клетки. АТФ — аденозинтрифосфат; АТФаза — аденозинтрифосфатаза; ЭПР — эндоплазматический ретикулум.

Повышенное содержание внутриклеточного Ca^{2+} вызывает повреждение клетки несколькими путями:

- накопление Ca^{2+} в митохондриях приводит к открытию митохондриальных пор и, как следствие, изменению митохондриальной проницаемости и недостаточности синтеза АТФ;
- повышенная концентрация Ca^{2+} в цитозоле активирует несколько ферментов с потенциально разрушительными для клетки эффектами: *фосфолипазы* (вызывают повреждение мембран), *протеазы* (повреждают и мембрану, и белки цитоскелета), *эндонуклеазы* (отвечают за фрагментацию ДНК и хроматина), *АТФазы* (ускоряют истощение запасов АТФ);
- повышенный уровень внутриклеточного Ca^{2+} индуцирует апоптоз через прямую активацию каспаз и повышение митохондриальной проницаемости [20].

НАКОПЛЕНИЕ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ КИСЛОРОДА

Повреждение клетки может быть индуцировано свободными радикалами при многих патологических состояниях, вызванных химическим или радиационным повреждением, повреждением при ишемической реперфузии (индуцированным восстановлением кровотока в ишемизированной ткани), старением клетки и киллингом микробов при фагоцитозе [21].

Свободные радикалы имеют один неспаренный электрон на внешней орбите. Энергия, созданная этой нестабильной конфигурацией, высвобождается через реакцию с соседними молекулами белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот, многие из которых являются ключевыми компонентами мембран клеток и ядер. Более того, свободные радикалы запускают аутокаталитические реакции. Молекулы, с которыми они реагируют, самоконвертируются в свободные радикалы, продолжая процесс повреждения.

Активные формы кислорода (АФК) — это свободные радикалы кислорода, роль которых при повреждении клетки хорошо изучена. В норме АФК образуются в клетках при дыхании митохондрий и генерации энергии, но АФК расщепляются и удаляются системой защиты клетки. Таким образом, клетки способны сохранять стабильное состояние, при котором свободные радикалы присутствуют в низких концентрациях транзиторно и не вызывают повреждений. Когда продукция АФК повышается или «очистительные системы» клетки становятся неэффективными, это приводит к накоплению свободных радикалов. Такое состояние называют *окислительным стрессом*. Многие патологические процессы, например повреждение клетки, злокачественные опухоли, старение, некоторые дегенеративные заболевания (в частности, болезнь Альцгеймера) развиваются с участием окислительного стресса. АФК в большом количестве продуцируются лейкоцитами, особенно нейтрофилами и макрофагами, как медиаторы для уничтожения микробов, мертвых тканей и других ненужных субстанций. Вследствие этого повреждение, вызванное этими активными ком-

понентами, часто сопровождается воспалительными реакциями и активацией лейкоцитов (см. главу 2).

Свойства некоторых особенно важных свободных радикалов представлены в табл. 1.3.

Генерация свободных радикалов. Свободные радикалы могут генерироваться внутри клеток вследствие (рис. 1.20):

- *окислительно-восстановительных реакций в ходе нормальных метаболических процессов.* Во время нормального дыхания молекула O_2 восстанавливается при переносе четырех электронов на H_2 , в результате образуется молекула воды (H_2O). Эта конверсия катализируется ферментами окисления в ЭПР, цитозоле, митохондриях, пероксисомах и лизосомах. При этом продуцируются частично восстановленные медиаторы, на которые с молекулы O_2 переносится разное количество электронов: 1 электрон — на супероксид (O_2^{\bullet}), 2 электрона — на пероксид водорода (H_2O_2) и 3 электрона — на гидроксильные ионы ($\bullet OH$);
- *поглощения радиоактивной энергии* (например, ультрафиолетовых лучей, рентгеновских лучей). В частности, ионизирующая радиация может гидролизовать воду в свободные радикалы: гидроксильный ион ($\bullet OH$) и ион водорода (H^+);
- *реакции воспаления*, во время которой АФК в активированных лейкоцитах быстро разрушается. Этот процесс происходит под строгим контролем в мультипротеиновом комплексе плазматической мембраны, который для окислительно-восстановительной реакции использует оксидазу восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH-оксидазу) (см. главу 2). Кроме того, некоторые внутриклеточные оксидазы (например, ксантин-оксидаза) генерируют O_2^{\bullet} ;

- *ферментативного метаболизма экзогенных химических веществ или лекарственных средств*, при котором могут образовываться свободные радикалы, обладающие теми же эффектами, что АФК (например, CCl_4 может образовывать CCl_3 ; см. далее);
- *донирования или акцептирования переходными металлами*, например железом и медью, свободных электронов во время внутриклеточных реакций и катализации формирования свободных радикалов, как при реакции Фентона ($H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + OH + OH^-$). Поскольку большинство внутриклеточного свободного железа трехвалентно (Fe^{3+}), для участия в реакции Фентона оно должно превратиться в двухвалентное (Fe^{2+}). Преобразование может быть усилено O_2^{\bullet} , и, таким образом, железо совместно с O_2^{\bullet} может участвовать в окислительном повреждении клетки;
- *участия оксида азота (NO)* — важного химического медиатора, образующегося в эндотелиальных клетках, макрофагах, нейронах и других типах клеток (см. главу 2). Он может действовать как свободный радикал и конвертироваться в высокоактивный пероксинитрит ($ONOO^-$) так же, как NO_2 и NO_3^- [22].

Удаление свободных радикалов. Свободные радикалы нестабильны и обычно спонтанно распадаются. Например, O_2^{\bullet} превращается в O_2 и H_2O_2 в присутствии воды. Кроме того, в клетках существует множество неферментативных и ферментативных механизмов удаления свободных радикалов, посредством которых минимизируются повреждения (см. рис. 1.20):

- *антиоксиданты* либо блокируют образование свободных радикалов, либо инактивируют их. Примерами антиоксидантов являются жирорас-

ТАБЛИЦА 1.3 Свойства основных свободных радикалов, вовлеченных в повреждение клетки

Свойства	Супероксид (O_2^{\bullet})	Пероксид водорода (H_2O_2)	Гидроксильный ион ($\bullet OH$)	Пероксинитрит ($ONOO^-$)
Механизм продукции	Неполное восстановление O_2 при окислительном фосфорилировании фагоцитарными оксидазами лейкоцитов	Генерируется супероксиддисмутазой из O_2^{\bullet} и оксидазами (в пероксисомах)	Образуется из H_2O при гидролизе, например под действием радиации, или из H_2O_2 в реакции Фентона, или из O_2^{\bullet}	Образуется при взаимодействии O_2^{\bullet} и NO; производится NOS во многих клетках (эндотелиоцитах, лейкоцитах, нейронах и др.)
Механизм инактивации	Превращается в H_2O_2 и O_2 супероксиддисмутазой	Превращается в H_2O и O_2 каталазами (в пероксисомах) и глутатионпероксидазами (в цитозоле и митохондриях)	Превращается в H_2O глутатионпероксидазой	Превращается в HNO_2 пероксиредоксином (цитозоль, митохондрии)
Патологические эффекты	Стимулирует продукцию лизосомных ферментов в лейкоцитах и других клетках. Может напрямую повреждать липиды, белки, ДНК. Действует рядом с местами продукции	Может быть превращен в $\bullet OH$ и $OSCl$, повреждающие микробы и клетки, которые могут работать дистанционно от места продукции	Наиболее активный свободный радикал, производное кислорода. Основная АФК, ответственная за повреждение липидов, белков и ДНК	Повреждает липиды, белки и ДНК

HNO_2 — азотистая кислота; NO — оксид азота; NOS — синтаза оксида азота; АФК — активная форма кислорода; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

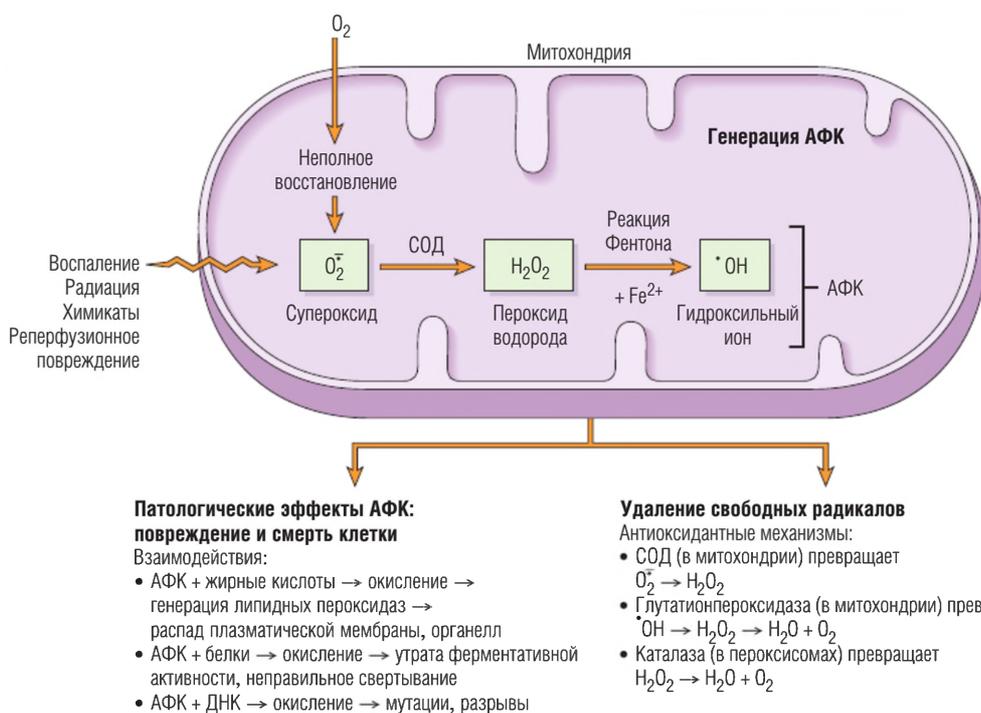


РИС. 1.20 Роль активных форм кислорода (АФК) при повреждении клетки. O_2 превращается в $O_2^{\cdot-}$ ферментами окисления в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях, плазматической мембране, пероксисомах и цитозоле. $O_2^{\cdot-}$ превращается в H_2O_2 при дисмутации, а потом в $\cdot OH$ в результате реакции Фентона, катализируемой Cu^{2+}/Fe^{2+} . H_2O_2 образуется из оксидов в пероксисомах (не показано). Повреждение липидов, белков и ДНК в результате действия свободных радикалов приводит к повреждению многочисленных клеточных компонентов. Основные антиоксидантные ферменты — супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза и каталаза. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

творимые витамины Е и А, а также аскорбиновая кислота и глутатион в цитозоле;

- **железо и медь** могут катализировать образование АФК. Уровни этих активных металлов минимизируются путем связывания ионов с накопительными и транспортными белками (например, трансферрином, ферритином, лактоферрином и церулоплазмином), что снижает образование АФК;
- некоторые ферменты удаляют свободные радикалы и расщепляют H_2O_2 и $O_2^{\cdot-}$ [21, 23]. Эти ферменты располагаются рядом с участками генерации окислителей. К ним относятся:
 - **каталаза**. Присутствующая в пероксисомах каталаза разлагает H_2O_2 ($2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$);
 - **супероксиддисмутаза (СОД)**. Обнаруживается во многих типах клеток и конвертирует $O_2^{\cdot-}$ в H_2O_2 ($O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$). Эта группа ферментов включает и марганец-СОД, которая локализуется в митохондриях, и медь-цинк-СОД, которая присутствует в цитозоле;
 - **глутатионпероксидаза**. Защищает от повреждения, катализируя расщепление свободных радикалов ($H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG$ [гомономер глутатиона] + $2H_2O$ или $2OH + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O$). Внутриклеточное отношение содержания окисленного глутатиона (GSSG) к восстановленному глутатиону (GSH) является отражением окислительного состояния

клетки и важным индикатором способности клетки инактивировать АФК.

Патологические эффекты свободных радикалов. Воздействие АФК и других свободных радикалов многостороннее, но для повреждения клетки наиболее значимы следующие реакции (см. рис. 1.20):

- **перекисное окисление липидов мембран.** В присутствии O_2 свободные радикалы могут вызвать перекисное окисление липидов цитоплазматической мембраны и мембран органелл. Окислительное повреждение начинается, когда двойные связи в ненасыщенных жирных кислотах мембранных липидов атакуются АФК, особенно при атаке $\cdot OH$. В результате взаимодействий свободных радикалов с липидами образуются пероксиды, которые сами по себе нестабильны и активны, запускается цепь аутокаталитических реакций (**цепная реакция**), которая заканчивается обширным повреждением мембран;
- **окислительная трансформация белков.** Свободные радикалы стимулируют окисление цепей аминокислот, формирование перекрестных связей белок–белок (например, дисульфидных связей) и окисление белкового скелета. Окислительная трансформация белков может повредить активные участки ферментов, разрушить конформационные структуры белков, усилить протеасомную деградацию развернутых или неправильно свернутых белков, увеличивая повреждение клетки;

- **повреждение ДНК.** Свободные радикалы способны вызывать разрывы одно- или двухцепочечных ДНК, перекрестное сшивание цепей ДНК и формирование побочных продуктов. Окислительное повреждение ДНК наблюдается при старении клеток (см. далее) и злокачественной трансформации клеток (см. главу 7).

Принято считать, что свободные радикалы могут вызвать повреждение клетки и ее смерть в результате некроза: в действительности продукция АФК часто предшествует некрозу. Сейчас полагают, что свободные радикалы также могут запускать апоптоз [24]. Современные исследования выявили, что АФК участвуют в передаче различных сигналов через клеточные рецепторы и биохимические медиаторы [25]. В соответствии с одной гипотезой, основное действие $O_2^{\cdot -}$ в большей степени обусловлено его способностью стимулировать выработку ферментов деградации, чем прямым повреждением макромолекул [26].

ДЕФЕКТЫ ПРОНИЦАЕМОСТИ МЕМБРАН

Ранняя утрата селективной проницаемости мембран, в итоге приводящая к явному их повреждению, является особенностью большинства форм повреждения клетки (кроме апоптоза). Повреждение части мембран может действовать на функции и целостность всех мембран клетки.

Механизмы повреждения мембран. В ишемизированных клетках дефекты мембран могут быть результатом истощения запасов АТФ и кальций-зависимой активации фосфолипаз (см. далее). Плазматическая мембрана также может быть повреждена в результате прямого воздействия бактериальных токсинов, вирусных белков, литических компонентов системы комплемента и различных физических и химических факторов.

Повреждение мембран ассоциируется с несколькими биохимическими механизмами (рис. 1.21):

- **воздействие АФК.** АФК вызывают повреждение клеточных мембран посредством перекисного окисления липидов (см. ранее);
- **снижение синтеза фосфолипидов.** Продукция фосфолипидов в клетках может быть уменьшена вследствие нарушения функций митохондрий или гипоксии, которые сокращают выработку АТФ и таким образом влияют на энергозависимую активность ферментов. Снижение синтеза фосфолипидов может отразиться на всех клеточных мембранах, включая митохондрии;
- **усиленный распад фосфолипидов.** Тяжелое повреждение клетки сопровождается повышенной деградацией мембранных фосфолипидов, возможно из-за активации эндогенных фосфолипаз повышенными уровнями цитозольного и митохондриального Ca^{2+} [19]. Распад фосфолипидов приводит к накоплению продуктов их распада, включая неэфирные свободные жирные кислоты ацилкарнитин и лизофосфолипиды, которые оказывают разрушающее действие на мембраны.

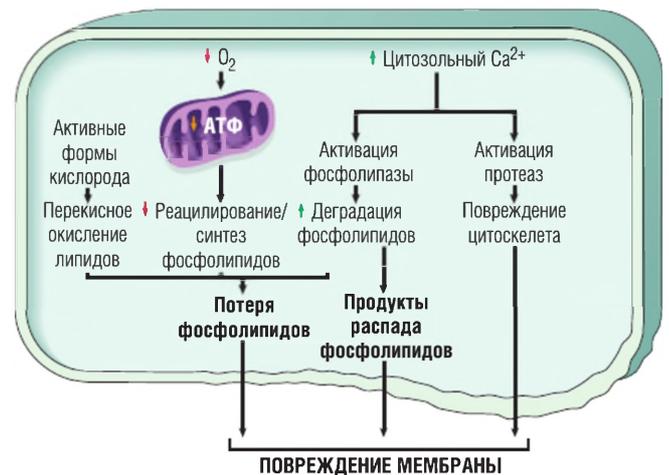


РИС. 1.21 Механизм повреждения мембраны при повреждении клетки. Снижение содержания O_2 и повышение содержания Ca^{2+} в цитозоле характерно для ишемии, но может сопровождать и другие формы повреждения клетки. Активные формы кислорода, которые продуцируются при реперфузии ишемизированных тканей, также вызывают повреждение мембраны (не показано). АТФ — аденозинтрифосфат.

Они могут встраиваться в липидный бислой мембраны, а также замещать мембранные фосфолипиды, вызывая изменения проницаемости или электрофизиологические изменения;

- **повреждение цитоскелета.** Филаменты цитоскелета соединяют плазматическую мембрану с внутренней частью клетки. Активация протеаз повышенным уровнем кальция в цитозоле может вызвать повреждение элементов цитоскелета. В случае набухания клетки это повреждение приводит к отделению клеточных мембран цитоскелета (особенно в кардиомиоцитах), делая его предрасположенным к растяжению и разрыву.

Последствия повреждения мембран. Среди мембран клетки в основном повреждаются мембраны митохондрий, плазматическая мембрана и мембраны лизосом.

Повреждение мембран митохондрий приводит к открытию митохондриальных пор, которое изменяет митохондриальную проницаемость, ведущую к снижению содержания АТФ и высвобождению белков, запускающих апоптоз (см. ранее).

Повреждение плазматической мембраны приводит к утрате осмотического равновесия в клетке и входу ионов, а также к потере содержимого клетки. Клетки могут потерять метаболиты, которые жизненно необходимы для восстановления АТФ. Таким образом, происходит дальнейшее истощение энергетических запасов клетки.

Повреждение мембран лизосом приводит к высвобождению их ферментов в цитоплазму и активации кислых гидролаз во внутриклеточной среде с низким рН поврежденной клетки (например, ишемизированной). Лизосомы содержат рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, протеазы, фосфатазы, гликозидазы и катепсины. Активация этих ферментов приводит к фер-

ментативному перевариванию белков, РНК, ДНК и гликогена, и клетка погибает в результате некроза.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ И БЕЛКОВ

В клетках есть механизмы восстановления ДНК. Но при очень тяжелом, не поддающемся коррекции повреждении (например, после действия на ДНК разрушающих препаратов, радиации или окислительного стресса) клетка запускает программу самоуничтожения, которая в итоге приводит к апоптозу (см. далее). Подобная реакция запускается неправильно свернутыми белками, которые появились в результате наследственных мутаций или воздействия внешних факторов, например свободных радикалов.

При каких условиях повреждение клетки из обратимого становится необратимым и заканчивается смертью клетки? Клиническая значимость этого вопроса очевидна: зная ответ на него, можно выбрать стратегию лечения, предотвращающую такой вариант развития событий. Тем не менее молекулярные механизмы, приводящие в результате повреждения к смерти клетки, достаточно иллюзорны по нескольким причинам. «Точка невозврата», в которой повреждение становится необратимым, еще не определена в большинстве случаев, и не найдено ни морфологических, ни клинических взаимосвязей необратимости процесса. Суть необратимости отражают два феномена: *неспособность восстановить функцию митохондрий* (нарушения окислительного фосфорилирования и генерации АТФ) даже после прекращения действия фактора повреждения и *обширные нарушения функции мембран*. Как описывалось ранее, повреждение мембран лизосом приводит к ферментативному расплавлению поврежденных клеток, что является характерным признаком некроза.

Выход внутриклеточных белков через поврежденную клеточную мембрану в окружающее пространство, а затем в кровоток дает возможность определить специфическое повреждение клетки и некроз, используя образцы сыворотки крови. Например, сердечная мышца содержит особые изоформы фермента креатинкиназы и сократительного белка тропонина, печень (и особенно эпителий желчных протоков) — изоформу фермента щелочной фосфатазы и гепатоциты — трансаминазы. Необратимое повреждение клетки и ее смерть в этих тканях отражаются подъемом уровней белков в крови, поэтому для оценки обширности повреждения в клинике используют измерение биомаркеров.

Клинико-морфологические взаимосвязи: примеры дистрофии клеток и некроза

Выяснив причины, морфологию и механизмы развития повреждения клетки и некроза, рассмотрим теперь

некоторые часто встречающиеся и очень важные для клиницистов формы повреждения клетки, заканчивающиеся некрозом. Эти примеры иллюстрируют множество механизмов и последовательность событий при повреждении клетки, описанном ранее.

ИШЕМИЧЕСКОЕ И ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

Это наиболее распространенный тип повреждения клеток в клинической практике. Его изучали на животных, клеточных культурах и в исследованиях с участием людей. Гипоксия, развивающаяся в результате снижения доставки кислорода, может возникнуть при различных клинических состояниях (см. ранее). С другой стороны, при ишемии доставка кислорода и питательных веществ снижена чаще из-за снижения кровотока вследствие механической обструкции артериальной кровеносной системы, а также из-за уменьшения венозного оттока. В отличие от гипоксии, во время которой может продолжаться выработка энергетических продуктов путем анаэробного гликолиза, при ишемии прекращается поставка субстратов для гликолиза. Таким образом, в ишемизированных тканях останавливается не только аэробный метаболизм, но и анаэробная выработка энергии после применения гликолитических субстратов или в результате блокирования гликолиза вследствие накопления метаболитов, которые должны удаляться с кровотоком. По этой причине ишемия вызывает более быстрое и тяжелое повреждение клеток, чем гипоксия в отсутствие ишемии.

Механизмы ишемического повреждения клетки

Последовательность событий при гипоксии и ишемии отражает многие биохимические изменения, происходящие при повреждении клетки (см. ранее). Поскольку парциальное давление кислорода в клетках падает, нарушается окислительное фосфорилирование и снижается генерация АТФ. Истощение запасов АТФ приводит к отказу натриевого насоса, потере калия, входу в клетку натрия и воды и набуханию клетки. В клетку входит много Ca^{2+} , что сопровождается множеством неблагоприятных эффектов, в частности увеличением потерь гликогена и снижением синтеза белков. Функциональные последствия на этой стадии могут быть тяжелыми. Например, сердечная мышца перестает сокращаться через 60 сек после коронарной окклюзии. Однако утрата сократительной способности не приравнивается к смерти клетки. Если гипоксия продолжается, усугубление истощения запасов АТФ вызовет дальнейшее повреждение. Повреждение цитоскелета приводит к утрате таких ультраструктурных признаков, как микроворсинки, и формированию пузырьков на поверхности клетки (см. рис. 1.9, 1.10). Миелиновые тельца, производные распавшихся клеточных мембран, могут быть обнаружены в цитоплазме (в аутофагических вакуолях) или вне клетки. Считается, что это результат немаскирующихся фосфатидных групп, запуска-

ющих захват и интеркаляцию воды между плоскими (ламинарными) мембранными массами. В это время митохондрии, как правило, набухают в результате утраты контроля объема в органеллах, ЭПР дилатируется, вся клетка набухает из-за увеличенного количества воды, натрия и хлора, а также снижается концентрация калия. Если на данном этапе поступление кислорода восстанавливается, все эти изменения оказываются обратимыми.

При продолжающейся ишемии повреждение становится необратимым и приводит к некрозу. Морфологически необратимое повреждение проявляется тяжелым набуханием митохондрий, обширным повреждением плазматической мембраны (с образованием миелиновых телец) и набуханием лизосом (см. рис. 1.10В). В митохондриальном матриксе появляются большие, похожие на пучки шерсти аморфные включения — признак необратимого повреждения миокарда, который появляется через 30–40 мин от начала ишемии. Потом начинается массивный вход кальция в клетку, особенно при реперфузии. Смерть клетки наступает в результате некроза, но апоптоз тоже участвует в этом процессе. Апоптоз активируется в большей степени вследствие высвобождения проапоптотических молекул из распадающихся митохондрий. Начинается прогрессирующая дегградация компонентов клетки, и происходит выход ферментов в межклеточное пространство, а также вход макромолекул в погибающую клетку из интерстициального пространства. В итоге мертвые клетки замещаются массами, состоящими из фосфолипидов в форме миелиновых телец, которые подвергаются фагоцитозу и разрушаются до жирных кислот. *Кальцификация* таких остатков жирных кислот происходит с образованием кальциевых мыл.

Выход внутриклеточных ферментов и других белков через аномально проницаемую плазматическую мембрану в кровь — важный клинический признак смерти клеток (см. ранее). Например, повышенные уровни изофермента креатинкиназы-МВ и тропонина в крови являются первыми признаками инфаркта миокарда. Эти признаки можно обнаружить морфологически намного раньше, чем у больного будет диагностирован инфаркт (см. главу 12).

Клетки млекопитающих могут формировать защитную реакцию на гипоксию. Подробнее всего описан *гипоксия-индуцибельный фактор 1*, который индуцирует формирование новых кровеносных сосудов, стимулирует выживание клеток и запускает процесс анаэробного гликолиза [27].

Понимание кислород-чувствительных механизмов позволяет разработать новые стратегии для предотвращения и лечения ишемического или гипоксического повреждения клеток.

Несмотря на большое количество исследований и экспериментальных моделей, до сих пор нет однозначных терапевтических подходов, уменьшающих ишемические повреждения в клинических ситуациях. Наиболее используемая при ишемии (и травмах) головного мозга и повреждении спинного мозга стратегия — транзиторная индуцированная гипотермия (сни-

жение температуры тела до $\approx 33,3^{\circ}\text{C}$). Этот метод снижает метаболические потребности клеток, уменьшает их набухание, предотвращает формирование свободных радикалов и блокирует воспалительную реакцию. Все это способствует уменьшению повреждения клетки и ткани [28].

ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

Восстановление кровотока в ишемизированных тканях может потенцировать восстановление клеток, если их повреждение обратимо. Но в определенных условиях, когда приток крови к ишемизированным, но еще живым клеткам восстанавливается, повреждение парадоксальным образом усиленно прогрессирует, вследствие чего реперфузированная ткань в дополнение к уже необратимо поврежденным клеткам может еще потерять клетки. Этот процесс назван *ишемически-реперфузионным повреждением*. Клиническим врачам всегда нужно помнить об этом парадоксе, выбирая терапевтический подход при лечении инфаркта миокарда и инфаркта головного мозга (см. главы 12, 28).

Как происходит повреждение при реперфузии? Возможный ответ: это новый разрушающий процесс, который начинается при реперфузии и приводит к смерти клеток, функции которых могли бы быть восстановлены [29].

Возможны несколько механизмов его развития:

- новое повреждение может быть инициировано *повышенной генерацией АФК и азота* паренхиматозными и эндотелиальными клетками, а также лейкоцитами [30, 31]. Эти свободные радикалы могут продуцироваться в реперфузированных тканях в результате повреждения митохондрий, приводящего к неполному восстановлению кислорода, или действия оксидаз в лейкоцитах, эндотелиоцитах и паренхиматозных клетках. Механизмы антиоксидантной защиты клетки могут быть остановлены ишемией, усиливающей накопление свободных радикалов. Другие медиаторы повреждения клетки, например кальций, также могут входить в реперфузированную клетку, повреждая различные органеллы (в т.ч. митохондрии) и повышая продукцию свободных радикалов;
- поскольку ишемическое повреждение сопровождается *воспалительной реакцией*, являющейся результатом продукции цитокинов и повышенной экспрессии молекул адгезии гипоксичной паренхимой и эндотелиоцитами, которые рекрутируют из кровотока в реперфузированную ткань нейтрофилы [32], это воспаление вызывает дополнительное повреждение ткани (см. главу 2). Участие нейтрофилов в реперфузионном повреждении было подтверждено экспериментально: использование противовоспалительной терапии (лечение антителами, блокирующими цитокины или адгезивные молекулы) уменьшало размер повреждения;

- *активация системы комплемента* может внести свой вклад в повреждение при ишемической реперфузии [33]. Система комплемента, участвующая в защите организма-хозяина, может стать механизмом иммунного повреждения (см. главу 6). Некоторые антитела к иммуноглобулину М (IgM) склонны откладываться в ишемизированных тканях. Причина этого неизвестна. При восстановлении кровотока белки системы комплемента связываются с отложенными антителами, активируют их, тем самым вызывая еще большее повреждение и воспаление [34].

ХИМИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

Химическое (токсическое) повреждение остается проблемой в медицине и основным ограничивающим моментом лекарственной терапии. Поскольку большинство лекарственных средств метаболизируется в печени, этот орган является частой мишенью их токсического воздействия. Фактически токсическое повреждение печени — основная причина изъятия лекарственного средства из терапевтической практики [35]. Механизмы повреждения химическими веществами, некоторыми лекарственными средствами и ядами подробно описаны в главе 9 при обсуждении заболеваний, вызванных факторами окружающей среды. Здесь мы опишем основные пути развития химически индуцированного повреждения.

Химические вещества вызывают повреждение, действуя один или два общих механизма [36]:

- некоторые химические вещества оказывают на клетку *прямое повреждающее действие*, связываясь с основными молекулярными компонентами. Например, при отравлении хлоридом ртути ртуть присоединяется к сульфгидрильным группам белков клеточной мембраны, вызывая повышение их проницаемости и блокировку транспорта ионов. В таком случае обширное повреждение клеток, абсорбирующих, экскретирующих и концентрирующих химикаты, типично; в ситуации с хлоридами ртути повреждаются клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек (см. главу 9). Цианид действует на митохондриальную оксидазу цитохрома и ингибирует фосфорилирование. Многие противоопухолевые химиотерапевтические препараты и антибиотики также вызывают повреждение клеток путем прямого цитотоксического воздействия;
- большинство химических веществ биологически неактивны в своей нативной форме, но после их конвертации в активные метаболиты они воздействуют на молекулярные мишени. Эта модификация, как правило, осуществляется системой цитохрома P450 (оксидазы со смешанными функциями) в гладком ЭПР печеночных клеток и других органах. Токсические метаболиты повреждают мембраны и клетки преимущественно путем формирования *свободных радикалов* с последующим запуском перекисного окисления липидов; в процесс может входить и прямое ко-

валентное связывание белков мембраны. Например, CCl_4 , широко используемый в производстве чистящих средств, конвертируется цитохромом P450 в активный свободный радикал $\cdot CCl_3$, который вызывает перекисное окисление липидов и повреждение многих структур клетки. Парацетамол, анальгетическое средство, также конвертируется в токсичные продукты при детоксикации в печени, повреждая клетки (см. главу 9).

АПОПТОЗ

Апоптоз — это процесс, запускаемый строго регулируемой программой уничтожения клетки, приводящий к ее смерти. Клетка должна погибать при активации ферментов, расщепляющих их собственные ДНК и ядра, а также цитоплазматические белки. Апоптотные клетки распадаются на фрагменты — *апоптотные тельца*, содержащие часть цитоплазмы и ядра. Плазматическая мембрана апоптотных клеток остается интактной, но ее структура изменена так, чтобы привлечь к себе фагоциты. Мертвые клетки и их фрагменты быстро удаляются фагоцитами до просачивания содержимого наружу, не вызывая, таким образом, воспалительной реакции в окружающей ткани. Процесс апоптоза был открыт в 1972 г. и описан морфологически как появление мембраносвязанных фрагментов клетки. Слово «апоптоз» в переводе с греческого означает «листопад» [37]. Апоптоз — уникальный механизм смерти клетки, отличный от некроза, который характеризуется утратой целостности мембран, ферментативным расплавлением клетки, просачиванием ее компонентов наружу и воспалительной реакцией в организме-хозяине (см. рис. 1.8, табл. 1.2). Иногда апоптоз и некроз сосуществуют друг с другом, и апоптоз индуцирует некоторые патологические факторы, способные перевести его в некроз.

ПРИЧИНЫ АПОПТОЗА

В норме апоптоз встречается и при развитии эмбриона, и при половом созревании организма, элиминируя ставшие ненужными, старыми или потенциально вредными клетки. К патологической ситуации относится элиминация больной клетки при ее повреждении без запуска программы репарации.

Физиологический апоптоз

Смерть клетки в результате апоптоза — нормальный феномен, при котором происходит элиминация ненужных клеток и поддерживается стабильное количество различных клеточных популяций в тканях. Апоптоз очень важен при следующих физиологических состояниях:

- физиологическом разрушении клеток при эмбриогенезе, включая имплантацию, органогенез, эволюционную инволюцию и метаморфизм. Термин «запрограммированная смерть клетки» изначально был использован для обозначения смерти специфических типов клеток в опре-

деленные периоды развития организма [38]. «Апоптоз» — это общий термин, обозначающий смерть клетки, но его часто используют как синоним термина «запрограммированная смерть клетки»;

- инволюции гормонозависимых тканей при удалении гормона, например эндометрия при менструальном цикле, атрезии фолликула яичника при менопаузе, регрессии лактирующей молочной железы после отнятия младенца от груди и атрофии предстательной железы после кастрации;
- потере клеток в пролиферирующей популяции для обеспечения их постоянного количества (*гомеостаза*), например незрелых лимфоцитов в костном мозге и тимусе, которые не экспрессируют необходимые рецепторы антигена (см. главу 6), В-лимфоцитов в герминативных центрах и эпителиальных клеток крипт тонкой кишки;
- элиминации потенциально опасных аутоагрессивных лимфоцитов (либо до их созревания, либо после) с целью предотвращения их активности против собственных тканей (см. главу 6);
- смерти клеток организма-хозяина, выполнивших свою функцию, например нейтрофилов в очаге острого воспаления и лимфоцитов в конце иммунного ответа. В этих случаях клетки погибают в результате апоптоза, т.к. лишены необходимых к выживанию факторов, например факторов роста.

Апоптоз при патологических состояниях

В процессе апоптоза удаляются клетки, которые не подлежат восстановлению после повреждения, таким образом ограничивается повреждение прилегающей ткани.

Смерть в результате апоптоза происходит при разных патологических состояниях:

- *при повреждении ДНК.* Радиация, цитотоксические противоопухолевые препараты и гипоксия могут повредить ДНК либо напрямую, либо опосредованно (через продукцию свободных радикалов). Если механизмы восстановления не могут справиться с повреждением, запускается апоптоз. В этой ситуации элиминация клетки может стать лучшей альтернативой, чем риск появления мутаций в поврежденной ДНК, что способно привести к злокачественной трансформации клетки. Повреждающие агенты могут вызывать апоптоз, если воздействие средней степени, более серьезное воздействие может привести к развитию некроза;
- *при накоплении неправильно свернутых белков.* Эти белки могут появиться из-за мутаций кодирующих их генов или действия внешних факторов, например повреждения свободными радикалами. Чрезмерное накопление этих белков в ЭПР ведет к стрессу, приводящему к апоптозу (*ЭПР-стрессу*). Апоптоз, вызванный накоплением неправильно свернутых белков, считают основным процессом при некоторых дегенеративных заболеваниях ЦНС и других органов;

- *при определенных инфекциях*, особенно вирусных, когда смерть инфицированных клеток происходит в большей степени за счет апоптоза, который может индуцироваться вирусом, например аденовирусом и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), или иммунным ответом организма-хозяина, как при вирусном гепатите. Ответ организма-хозяина на вирусную инфекцию состоит из специфических к белкам вируса цитотоксических Т-лимфоцитов, которые индуцируют апоптоз инфицированных клеток в попытке элиминировать инфекцию. Во время этого процесса может произойти обширное повреждение ткани. Этот же опосредованный Т-клетками механизм ответствен и за смерть опухолевых клеток, и за отторжение трансплантата;
- *при патологической атрофии паренхиматозных органов после обструкции протоков*, как это происходит в поджелудочной железе, слюнных железах и почках.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ АПОПТОЗЕ

Перед обсуждением механизмов апоптоза рассмотрим биохимические характеристики процесса.

Морфология. Морфологические изменения, свидетельствующие о начале процесса апоптоза, лучше всего видны при электронной микроскопии (рис. 1.22; см. рис. 1.8).

Сморщивание клетки. Клетка уменьшается в размере; цитоплазма плотная (см. рис. 1.22А); относительно неизменные органеллы более компактны. (Другие формы повреждения клетки начинаются с ее набухания, а не сморщивания.)

Конденсация хроматина. Это наиболее характерный признак апоптоза. Хроматин собирается на периферии, под мембраной ядра, и образует плотные массы разной формы и размеров (см. рис. 1.22Б). Само ядро может распадаться на два или несколько фрагментов.

Формирование цитоплазматических выпячиваний (мизериков) и апоптозных телец. Клетка в процессе апоптоза сначала формирует выпячивания на поверхности, а потом фрагментируется с образованием апоптозных мембраносвязанных телец, содержащих цитоплазму и плотно упакованные органеллы с фрагментами ядер или без них (см. рис. 1.22В).

Фагоцитоз апоптозных телец, обычно осуществляемый макрофагами. Апоптозные тельца мгновенно захватываются фагоцитами и расщепляются их лизосомными ферментами.

Считается, что при апоптозе плазматические мембраны остаются интактными до последней стадии, тогда они становятся проницаемыми для растворов, в норме удерживаемых. Это классическое описание апоптоза при физиологических процессах эмбриогенеза или уничтожения иммунных клеток. Однако при действии многих повреждающих агентов нередко наблюдается смерть клетки с признаками некроза или апоптоза [39]. В таких условиях вид смерти клетки определяют тяжесть и природа повреждающего действия. Некроз является основным видом смерти клетки при усиленном истощении запасов АТФ и повреждении мембран.

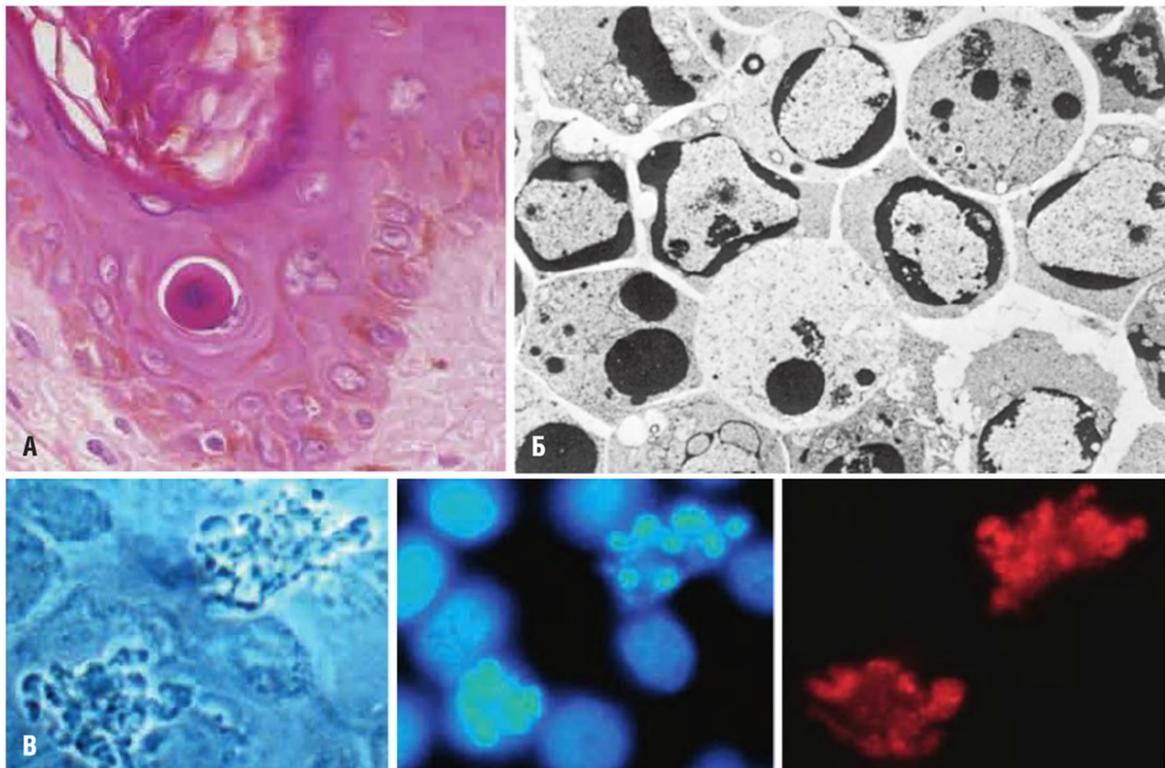


РИС. 1.22 Морфологические признаки апоптоза. (А) Апоптоз эпидермальной клетки при иммунной реакции. Клетка уменьшена в размерах и содержит яркую эозинофильную цитоплазму с плотным ядерным хроматином. (Б) Электронная микрофотография клеточной культуры при апоптозе демонстрирует гомогенно плотные или фрагментированные ядра и конденсацию хроматина на периферии. (В) Снимки клеточной культуры при апоптозе: выпячивание и формирование апоптотических телец (слева, контрастная микрофотография), фрагментация ядра (в центре) и активные каспазы-3 (справа, иммунофлуоресцентное окрашивание специфическими антителами к активной каспазе-3, красный цвет) [Kerr JFR, Harmon BV: Definition and incidence of apoptosis: a historical perspective. In Tomei LD, Cope FO (eds): Apoptosis: The Molecular Basis of Cell Death. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991, pp 5–29 — Б; предоставлено Zheng Dong, Medical College of Georgia, Augusta, GA — В].

При гистологическом исследовании тканей, окрашенных гематоксилином и эозином, апоптотические клетки выглядят как округлые или овальные массы с яркой эозинофильной цитоплазмой и фрагментами плотного ядерного хроматина (см. рис. 1.22А). Поскольку сморщивание клетки и формирование апоптотических телец, а также их фагоцитоз протекают мгновенно, апоптоз в тканях происходит до того, как его можно выявить при рутинном гистологическом исследовании. Кроме этого, апоптоз не вызывает воспалительной реакции, что создает еще больше трудностей для его визуализации.

Биохимические признаки апоптоза

Апоптотические клетки обычно проявляются комплексом биохимических изменений, лежащих в основе структурных изменений, описанных ранее.

Активация каспаз. Каспазы — семейство цистеиновых протеаз. Активация некоторых из них является отличительным признаком апоптоза [40]. Термин «каспаза» (caspase) отражает два свойства этого семейства: «с» означает принадлежность к цистеиновым протеазам (т.е. ферментам с цистеином в активной части), аспаре свидетельствует об уникальной способности этих ферментов расщеплять остатки аспарагиновой кислоты. Семейство каспаз сейчас включает более 10 представителей. По функциональному признаку они могут быть разделены на две группы: *ини-*

циаторов и *эффекторов*, в зависимости от последовательности их активации во время апоптоза. К инициаторным каспазам относятся каспаза-8 и каспаза-9. Несколько других каспаз, например каспаза-3 и каспаза-6, являются эффекторами. Как и многие протеазы, каспазы существуют в неактивной проферментной форме и должны пройти ферментативное расщепление, чтобы стать активными. Присутствие расщепленных активных каспаз является маркером начала апоптоза в клетке (см. рис. 1.22В). Роль этих ферментов при апоптозе будет рассмотрена далее в этой главе.

Распад белков и ДНК. В апоптотических клетках являются фрагменты ДНК протяженностью от 50 до 300 кб [41]. Впоследствии происходит расщепление ДНК Ca^{2+} - и Mg^{2+} -зависимыми эндонуклеазами на фрагменты длиной от 180 до 200 пар оснований, отражающее расщепление между субъединицами нуклеосом. Эти фрагменты ДНК можно визуализировать с помощью электрофореза, где они выглядят как «лестница» (рис. 1.23). Активность эндонуклеаз также можно использовать в качестве базы для определения смерти клетки с помощью цитохимического анализа, который выявляет разрыв двухцепочечных ДНК [41]. Смазанную форму фрагментации ДНК считают признаком некроза, но это может быть и аутолизом. В некротических клетках иногда видны «лестницы» ДНК.

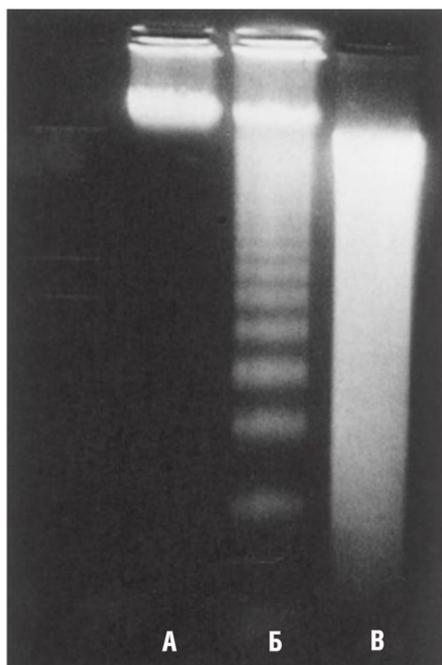


РИС. 1.23 Агарозно-гелевый электрофорез ДНК, выделенной из клеточной культуры (окрашивание бромидом этидия). Фотографирование при ультрафиолетовом освещении. (А) Жизнеспособные клеточные культуры. (Б) Клеточная культура, подвергнутая действию высокой температуры. Экстенсивный апоптоз. Обратите внимание на «лестницу» фрагментов ДНК, которые представляют собой множество олигонуклеосом. (В) Некроз клеток. Обратите внимание на диффузное размывание ДНК [Kerr JFR, Harmon BV: Definition and incidence of apoptosis: a historical perspective. In Tomei LD, Cope FO (eds.): Apoptosis: The Molecular Basis of Cell Death. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991, p 13].

Изменения мембран и распознавание фагоцитами.

Плазматическая мембрана апоптозных клеток меняется таким образом, чтобы быть замеченной фагоцитами. Одно из таких изменений — перемещение фосфолипидов (в основном фосфатидилсерина) от внутреннего слоя мембраны к внешнему, где они становятся узнаваемыми для некоторых рецепторов фагоцитов. Эти липиды также определяются путем связывания с ними белка аннексина V, поэтому окрашивание аннексина V обычно используют для выявления апоптозных клеток. Элиминация апоптозных клеток фагоцитами описана далее.

МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА

Все клетки имеют внутренние механизмы выживания и смерти. Дисбаланс этих механизмов приводит к апоптозу. Поскольку апоптоз лежит в основе развития многих заболеваний, например дегенеративных болезней или злокачественных опухолей, к механизмам его развития проявляют большой интерес. Одним из ключевых моментов механизма апоптоза является участие генов и белков, контролирующих процесс и последовательность событий, которые происходят во всех многоклеточных организмах [38]. Основные открытия были сделаны при исследовании нематоды *C. elegans*, процесс развития которой происходит через высоко-

репродуктивный вариант запрограммированного роста клеток, сменяющегося их смертью. Изучение мутантных червей позволило идентифицировать специфические гены (*ced*-гены) аномальной смерти клеток, инициирующие или ингибирующие апоптоз, для которых определены гомологи у млекопитающих [38].

Процесс апоптоза можно разделить на *инициальную фазу*, во время которой некоторые каспазы становятся каталитически активными, и *эффекторную фазу*, во время которой другие каспазы вызывают деградацию основных компонентов клетки. Инициация апоптоза происходит сигналами из двух путей: внутреннего и внешнего (рис. 1.24) [42]. Эти пути активируются разными стимулами и вовлекают различные участки белков, но у стимулов есть и нечто общее. Оба пути стремятся активировать каспазы, которые являются медиаторами смерти клеток.

Внутренний путь развития апоптоза

Внутренний (митохондриальный) путь развития апоптоза — основной механизм его развития во всех клетках млекопитающих. Его роль в различных физиологических и патологических процессах хорошо изучена. Этот путь развития апоптоза — результат повышения митохондриальной проницаемости и высвобождения проапоптозных молекул (индукторов смерти клетки) в цитоплазму (рис. 1.25) [42].

Митохондрии — основные органеллы клетки, содержащие такие белки, как цитохром C, которые жизненно необходимы, но некоторые из них при высвобождении в цитоплазму (признак нездоровья клетки) инициируют апоптоз. Высвобождение этих митохондриальных белков четко контролируется балансом между про- и антиапоптозными белками семейства Bcl [43]. Название семейства образовано от Bcl-2, онкогена в В-клеточных лимфомах, гомологичного белку Ced-9 *C. elegans*. Семейство Bcl включает более 20 белков, большинство из них регулируют апоптоз. Факторы роста и другие факторы выживания стимулируют продукцию антиапоптозных белков, основными среди них являются Bcl-2, Bcl-x и Mcl-1. В норме они располагаются в цитоплазме на мембране митохондрии, где контролируют проницаемость ее мембраны и предотвращают выход митохондриальных белков, способных вызвать смерть клетки (см. рис. 1.25А). Когда клетки лишаются сигналов к выживанию либо повреждаются их ДНК или неправильно свернутые белки индуцируют ЭПР-стресс, активируются сенсоры повреждения. Эти сенсоры также принадлежат к семейству Bcl и представлены белками Vim, Bid и Bad, которые содержат одиночный Bcl-2-гомологичный домен (третий из четырех таких доменов, присутствующих в Bcl-2). Эти белки называют *белками BH3-only*. В свою очередь, сенсоры активируют два основных (проапоптозных) эффектора Bax и Bak, формирующих олигомеры, которые встраиваются в мембрану митохондрии и образуют каналы, позволяющие белкам внутренней мембраны митохондрии просочиться в цитоплазму. Белки BH3-only могут связаться с Bcl-2 и Bcl-x и блокировать их функцию. В то же время может снизиться синтез Bcl-2 и Bcl-x. Конечный результат активации

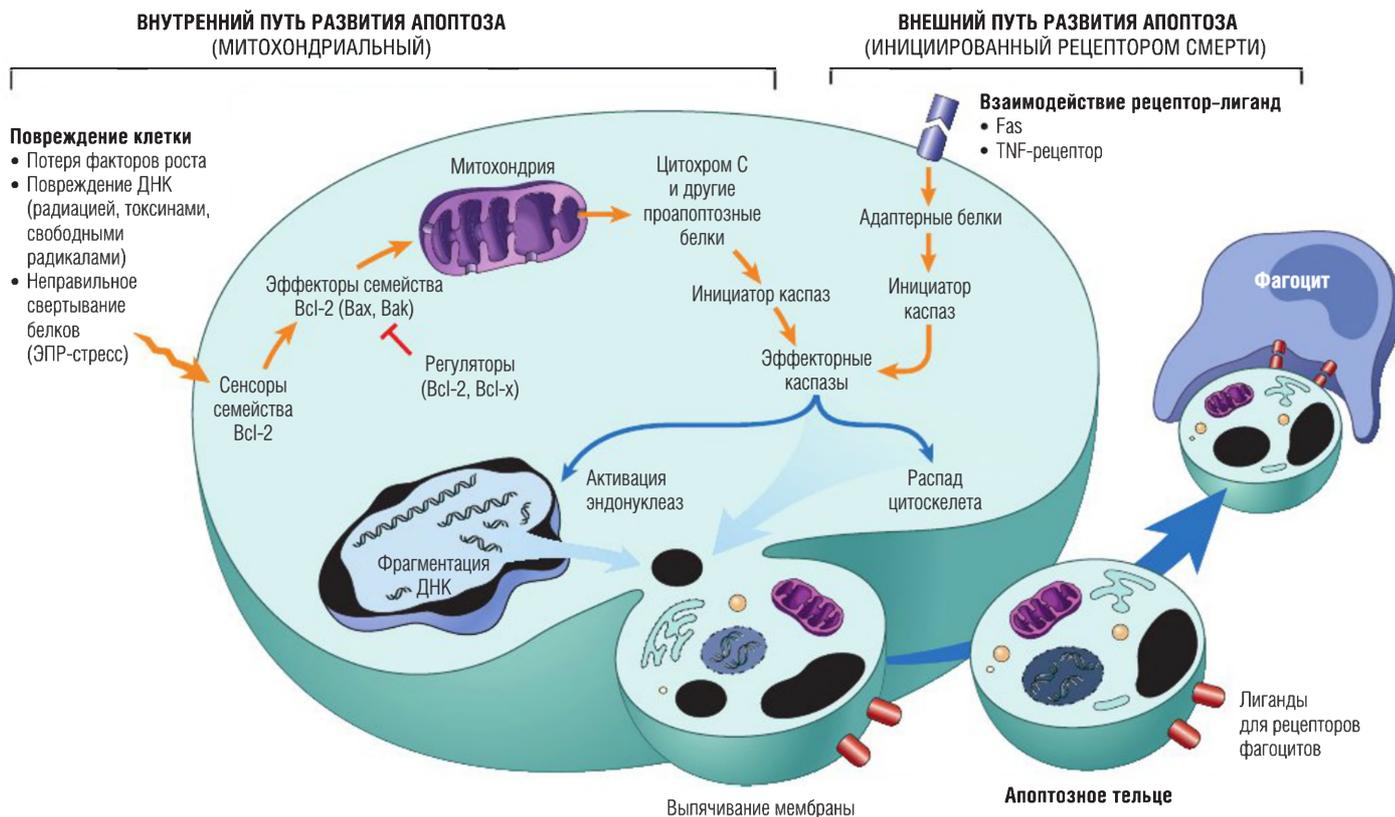


РИС. 1.24 Механизм апоптоза. Два пути развития апоптоза отличаются индукцией и регуляцией, но оба заканчиваются активацией эффекторных каспаз. При внутреннем пути развития апоптоза индукция вовлекает сенсоры и эффекторы семейства Bcl-2, которые индуцируют выход митохондриальных белков. Показаны также некоторые антиапоптотические белки (регуляторы), которые ингибируют митохондриальный выход и активацию цитохром С-зависимой каспазы во внутреннем пути. При внешнем пути развития апоптоза инициация рецепторов смерти напрямую вызывает активацию каспаз. Регуляторы активации каспаз, опосредованные рецептором смерти, не показаны. TNF — фактор некроза опухоли; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЭПР — эндоплазматический ретикулум.

Bax/Bak вместе с утратой защитных функций антиапоптотических белков семейства Bcl — это высвобождение в цитоплазму нескольких митохондриальных белков, активирующих каспазы (см. рис. 1.25Б). Одним из них является цитохром С, играющий важную роль в дыхании митохондрий. При высвобождении в цитозоль цитохром С связывается с белком АРАF1 (фактор активации протеаз апоптоза 1, гомологичный Ced-4 *C. elegans*), который формирует подобный колесу гексамер, названный *апоптосомой* [44]. Этот комплекс способен связывать каспазу-9, основной инициатор внутреннего пути развития апоптоза, и соседние молекулы расщепляющих ферментов, тем самым начиная процесс аутоамплификации. Другие митохондриальные белки — Smac/DIABLO — входят в цитоплазму, где присоединяются к нейтральным цитоплазматическим белкам, являющимся физиологическими ингибиторами апоптоза. Нормальной функцией ингибиторов апоптоза является блокировка активации каспаз, включая эффекторную каспазу-3, и поддержание клетки в живом состоянии [45, 46]. Таким образом, нейтрализация ингибиторов апоптоза позволяет иницировать каспазный каскад.

Существует ряд доказательств, что внутренний путь развития апоптоза может быть активирован и без уча-

стия митохондрий [47]. Апоптоз может начаться в результате активации каспазами верхнего потока митохондрий, и последующие повышение митохондриальной проницаемости и высвобождение проапоптотических молекул усиливают сигнал к запуску апоптоза. Механизмы развития апоптоза с независимой от митохондрий инициацией до конца не изучены.

Внешний путь развития апоптоза

Внешний путь развития апоптоза иницируется рецепторами смерти плазматической мембраны на разных клетках [48–50]. Рецепторы смерти являются белками семейства рецепторов TNF, содержащими цитоплазматический домен, вовлеченный во взаимодействие белок-белок и называемый *доменом смерти*, поскольку он необходим для передачи сигналов к запуску апоптоза. (Некоторые белки семейства рецепторов TNF не содержат домена смерти, их функция состоит в активации воспалительного каскада [см. главу 2], и их роль в запуске апоптоза не совсем понятна.)

Подробно изучены рецепторы смерти TNF-1 и связанный белок Fas (CD95), но были описаны и другие. Механизм развития апоптоза, индуцированный этими рецепторами смерти, хорошо изучен на примере ре-

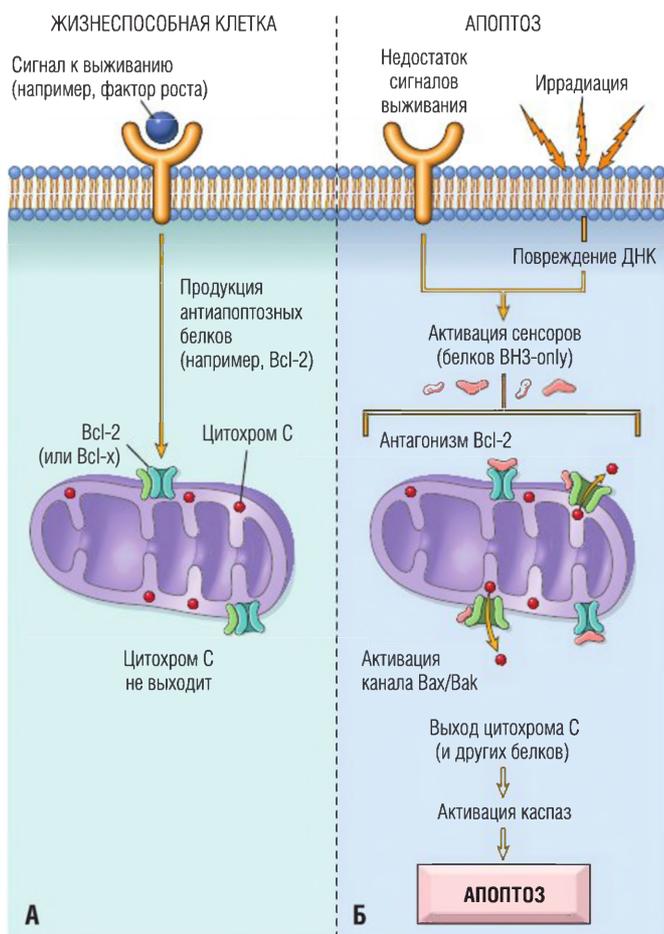


РИС. 1.25 Внутренний (митохондриальный) путь развития апоптоза. **(А)** Жизнеспособность клеток поддерживается индукцией сигналов к выживанию антиапоптозных белков, например Bcl-2. Эти белки обеспечивают целостность мембран митохондрий и предотвращают выход митохондриальных белков. **(Б)** Потеря сигналов к выживанию, повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и другие факторы, активирующие сенсоры, которые противодействуют антиапоптозным белкам и активируют проапоптозные белки Bax и Bak, формирующие каналы в мембране митохондрий. Последующий выход цитохрома С (и других белков; не показаны) ведет к активации каспаз и апоптозу.

цептора Fas, экспрессируемого на многих типах клеток (рис. 1.26). Его лиганд FasL экспрессируется на Т-клетках (распознающих собственные антигены и удаляющих аутоагрессивные лимфоциты) и на некоторых цитотоксических Т-лимфоцитах (убивающих инфицированные вирусом и опухолевые клетки).

Когда FasL присоединяется к Fas, три молекулы Fas или более собираются вместе и их цитоплазматические домены смерти формируют участок для связи с белком-адаптером, который содержит Fas-ассоциированный домен смерти (FADD).

В свою очередь, FADD, связанный с рецепторами смерти, через домен смерти присоединяется к неактивной форме каспазы-8 — прокаспазе-8 (и прокаспазе-10 у человека). Таким образом, множество молекул прокаспазы-8 собираются вместе и расщепляют друг друга для генерации активной каспазы-8. Затем фермент запускает активацию каскада каспаз, активируя

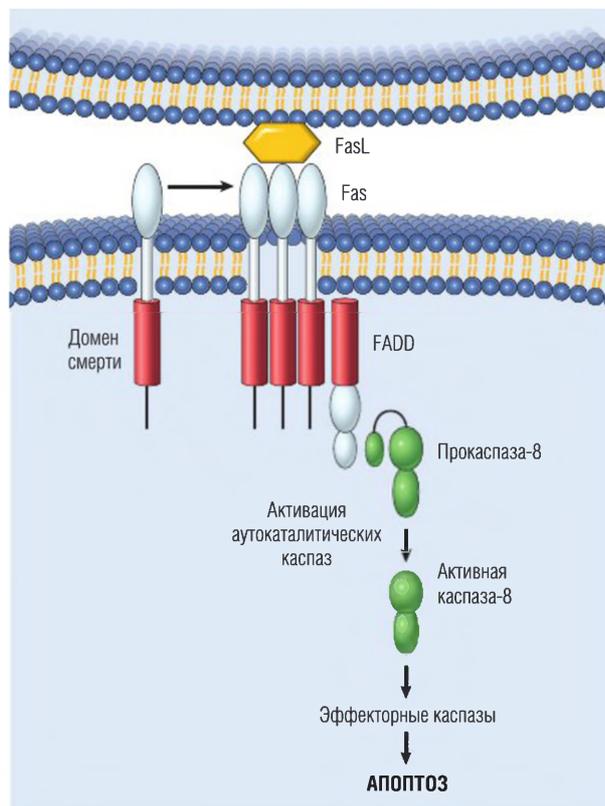


РИС. 1.26 Внешний (инициированный рецептором смерти) путь развития апоптоза на примере рецептора смерти Fas. FADD — Fas-ассоциированный домен смерти; FasL — Fas-лиганд.

другие прокаспазы, и активные ферменты опосредуют фазу, запускающую апоптоз (см. далее). Этот путь развития апоптоза может быть ингибирован белком FLIP, который присоединяется к прокаспазе-8, но не может ее расщепить и превратить в активную форму, т.к. у него отсутствует протеазный домен [51]. Некоторые вирусы и нормальные клетки продуцируют FLIP и используют его для защиты от Fas-опосредованного апоптоза.

Внутренний и внешний пути развития апоптоза разные, т.к. при инициации вовлекают совершенно разные молекулы, но эти пути могут быть взаимосвязаны. Например, в гепатоцитах и некоторых других видах клеток сигнал Fas активирует белок BAX-only (Bid), который затем активирует внутренний путь развития апоптоза.

Фаза, запускающая апоптоз

Два пути развития апоптоза сходятся в точке активации каспаз, которые опосредуют финальную фазу апоптоза. Как мы знаем, внутренний путь ведет к активации инициаторной каспазы-9, а внешний — инициаторных каспазы-8 и каспазы-10. После активации каспаза расщепляется, чтобы перейти в активную форму. Ферментативная программа смерти приводится в действие быстрой последовательной активацией эффекторных каспаз. Эффекторные каспазы, такие как каспаза-3 и -6, воздействуют на многие клеточные компоненты. Например, эти каспазы расщепляют ин-

гибитор цитоплазматической ДНКазы, тем самым делая его ферментативно активным. Этот фермент индуцирует характерное расщепление ДНК на фрагменты размерами с нуклеосому (см. ранее). Каспазы также повреждают структурные компоненты ядерного матрикса, таким образом запуская фрагментацию ядра. Некоторые этапы апоптоза еще не полностью понятны. Например, мы не знаем, как меняется структура плазматической мембраны при апоптозе или как выпячивание мембраны формирует апоптозные тельца.

Удаление мертвых клеток

На этапе формирования апоптозных телец клетка разбивается на фрагменты, которые пригодны для фагоцитоза. В апоптозных клетках и их фрагментах происходят изменения мембран, что запускает процесс фагоцитоза. В результате апоптозные клетки исчезают до начала развития вторичного некроза, и высвобождение клеточных компонентов, которое могло бы привести к воспалительной реакции, не происходит. В нормальных клетках фосфатидилсерин присутствует на внутреннем слое плазматической мембраны, но в апоптозной клетке этот фосфолипид «переворачивается» и экспрессируется на внешнем слое мембраны, где распознается рецепторами макрофагов. Клетки, погибающие в результате апоптоза, секретуют растворимые факторы, привлекающие фагоциты [52]. Некоторые апоптозные тельца экспрессируют тромбоспондин — адгезивный гликопротеин, распознаваемый фагоцитами. Макрофаги могут сами продуцировать белки, связывающиеся с апоптозными клетками (но не с живыми клетками). Апоптозные тельца также могут покрываться натуральными антителами и белками системы комплемента, особенно C1q, которые распознаются фагоцитами [53]. Таким образом, многочисленные рецепторы на фагоцитах и лигандах, индуцированные апоптозными клетками, вовлечены в связывание и поглощение этих клеток. Процесс фагоцитоза апоптозных клеток идет настолько быстро, что они исчезают обычно за несколько минут без следа, поэтому воспалительная реакция не возникает даже при большой распространенности процесса.

КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ: АПОПТОЗ В НОРМЕ И ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Примеры апоптоза

Во многих случаях смерть клетки наступает в результате апоптоза. Приведенные далее примеры иллюстрируют роль апоптоза в норме и при заболеваниях [54].

Потеря факторов роста. Гормоночувствительные клетки, лишенные соответствующего гормона, лимфоциты, не стимулированные антигенами и цитокинами, и нейроны, лишенные фактора роста нервов, погибают в результате апоптоза. Во всех этих ситуациях апоптоз запускается внутренним сигнальным путем и имеет отношение к снижению синтезу Bcl-2 и Bcl-x и активации белка Bim и других проапоптозных белков семейства Bcl.

Повреждение ДНК. Воздействие радиации или химиотерапевтических препаратов индуцирует апоптоз через механизмы, инициирующиеся повреждением ДНК (генотоксическим стрессом) и вовлекающие ген-супрессор опухолей p53 [55]. Белок p53 накапливается в клетках при повреждении ДНК и останавливает клеточный цикл в фазе G₁, предоставляя время на восстановление ДНК (см. главу 7). При невозможности успешного восстановления он запускает апоптоз. При мутациях или отсутствии p53 (например, при определенных формах злокачественных опухолей) апоптоз не начинается, и клетки с поврежденной ДНК остаются живыми. В таких клетках повреждение ДНК приводит к мутациям или транслокациям, что обеспечивает злокачественную трансформацию (см. главу 7). Таким образом, после генотоксического стресса белок p53 служит переключателем «жизнь или смерть». Механизм, который использует p53 для запуска ведущей к смерти активации каспаз, сложен, но, вероятно, связан с активацией транскрипции. Среди белков, продукция которых стимулируется p53, есть несколько проапоптозных белков семейства Bcl, особенно Bax, Bak и белки Bcl-2-only (см. ранее).

Неправильное свертывание белков. Белки шапероны в ЭПР контролируют свертывание вновь синтезированных белков, а неправильно свернутые полипептиды убиквитинируются и готовятся к протеолизу в протеасомах. Если развернутые или неправильно свернутые белки накапливаются в ЭПР в результате наследственных мутаций или стрессов, они запускают множество клеточных реакций, собирательно называемых *ответом развернутого белка* [56, 57]. Этот ответ активирует сигнальные пути, повышающие продукцию шаперонов, усиливает протеасомное расщепление измененных белков и замедляет белковую трансляцию, уменьшая тем самым количество неправильно свернутых белков (рис. 1.27). Однако если цитопро-текторный ответ не справляется с накоплением неправильно свернутых белков, то клетка активирует каспазы и вступает в апоптоз [58–60]. Внутриклеточное накопление неправильно свернутых белков, вызванное генетическими мутациями, старением или неизвестными факторами внешней среды, происходит при многих нейродегенеративных заболеваниях, включая болезни Альцгеймера, Хантингтона и Паркинсона (см. главу 28) и, возможно, диабет типа II [61]. Дефицит глюкозы или кислорода и тепловой стресс также приводят к накоплению в клетке неправильно свернутых белков, что ведет к смерти клетки.

Апоптоз, индуцированный рецепторами TNF. FasL на T-клетках связывается с Fas на тех же или соседних лимфоцитах. Это взаимодействие происходит при элиминации лимфоцитов, распознающих собственные антигены. Мутации, влияющие на Fas или FasL, обуславливают развитие аутоиммунных заболеваний (см. главу 6) [62]. Цитокин TNF — важный медиатор воспалительной реакции (см. главу 2), один из провоспалительных цитокинов, но он также может вызвать апоптоз. (Название «фактор некроза опухоли» этот цитокин получил не потому, что непосредственно убивает опухолевую клетку, а потому, что вызывает тром-

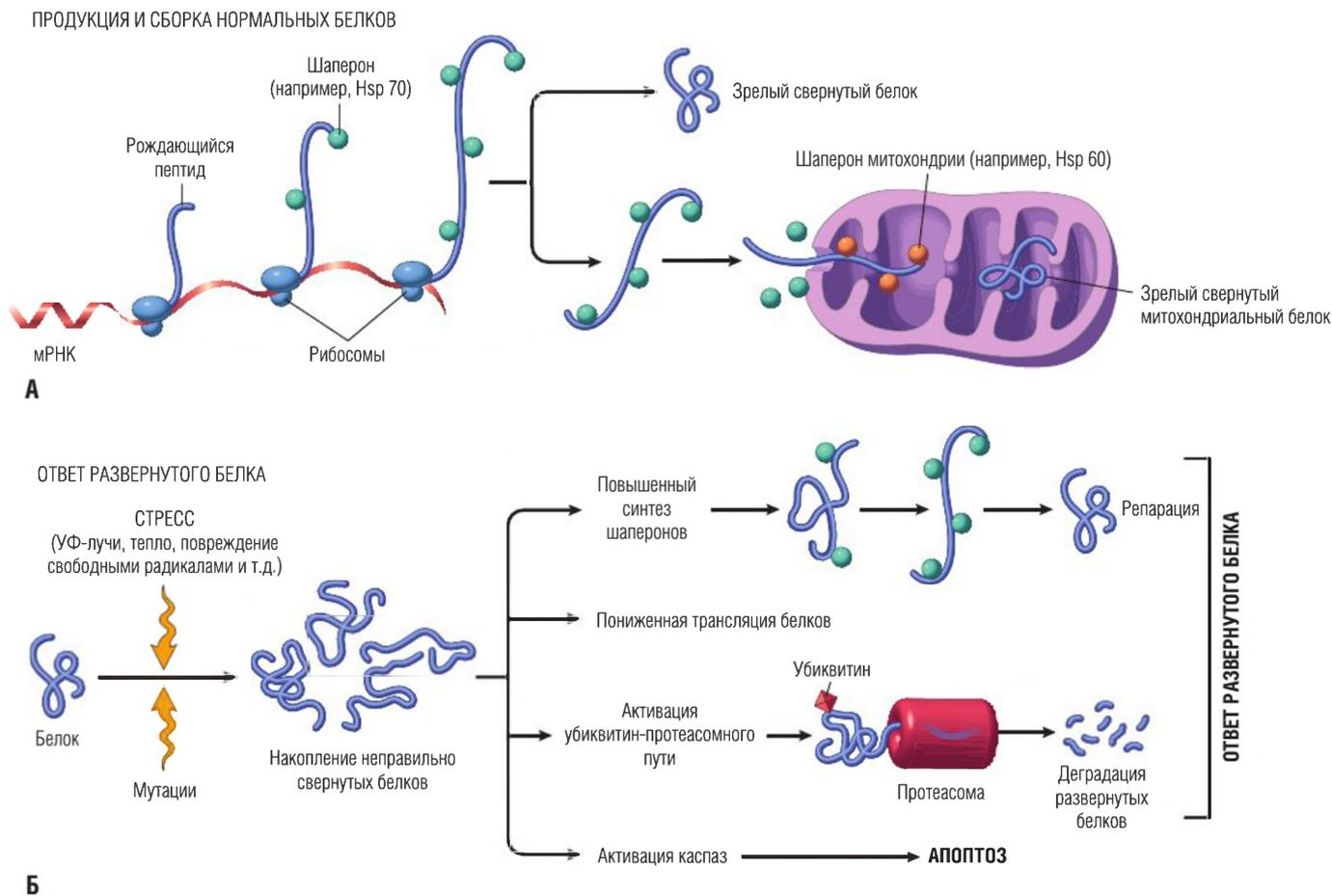


РИС. 1.27 Механизмы свертывания белка и ответа развернутого белка. **(А)** Шапероны, например белки теплового шока (Hsp), защищают развернутые или частично свернутые белки от деградации и направляют их в органеллы. **(Б)** Неправильно свернутые белки запускают защитный ответ развернутого белка. Если ответ неадекватен уровню неправильно свернутых белков, запускается апоптоз. мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота; УФ — ультрафиолетовый.

боз в сосудах опухоли, и она прекращает свой рост в результате ишемии.) TNF-опосредованную смерть клетки легко продемонстрировать на клеточных культурах, но физиологическая и патологическая важность TNF *in vivo* пока не установлена. Фактически основные физиологические функции TNF опосредованы не индуцированием апоптоза, а активацией важного фактора транскрипции — ядерного фактора каппа В (NF-κB), который обеспечивает выживание клетки, стимулируя синтез антиапоптозных белков семейства Bcl-2, и активирует несколько воспалительных реакций (см. главу 2). С одной стороны, TNF может вызывать некроз клеток, а с другой — способствовать их выживанию. Неизвестно, что определяет эти два противоположных действия, но, возможно, это зависит от того, какой белок присоединяется к рецептору TNF после связывания с цитокином.

Апоптоз, опосредованный цитотоксическими Т-лимфоцитами. Цитотоксические Т-лимфоциты распознают чужеродные антигены, представленные на поверхности инфицированных клеток организма-хозяина (см. главу 6). Помимо активации цитотоксические Т-лимфоциты секретируют *перфорин*, трансмембранную пороформирующую молекулу, которая обеспе-

чивает вход в цитотоксические Т-лимфоциты гранул сериновой протеазы — *гранзимов*. Гранзимы могут расщеплять белки в местах аспарагиновых остатков, активируя этим различные клеточные каспазы [63]. Таким образом, цитотоксические Т-лимфоциты убивают клетку-мишень прямым включением эффекторной фазы апоптоза. Цитотоксические Т-лимфоциты также экспрессируют FasL на своей поверхности и могут убить клетку-мишень путем лигирования рецепторов Fas.

Заболевания, ассоциированные с нарушениями процессов апоптоза

Нарушения процесса апоптоза (очень низкий или слишком высокий уровень) лежат в основе многих болезней [56]. К ним относят заболевания:

- *связанные с недостаточностью апоптоза и повышенным выживанием клеток.* Неадекватно низкий уровень апоптоза позволяет выжить аномальным клеткам, что имеет различные последствия. Например, клетки с мутациями в *p53* при повреждении ДНК не погибают, а накапливают мутации вследствие восстановления поврежденной ДНК. Такие изменения могут

дать начало развитию злокачественной опухоли. Значимость апоптоза в предотвращении развития злокачественной опухоли подчеркивается тем фактом, что наличие мутаций в *p53* является наиболее частой генетической патологией, обнаруживаемой в злокачественных опухолях человека (см. главу 7). В других ситуациях недостаточный апоптоз приводит к невозможности элиминации потенциально опасных клеток (например, лимфоцитов, которые могут действовать против собственных антигенов) и мертвых клеток, являющихся источником собственных антигенов. Таким образом, недостаточный апоптоз становится основным процессом развития аутоиммунных заболеваний (см. главу 6);

- **связанные с усилением процессов апоптоза и смерти клеток.** Эти заболевания представлены: (1) нейродегенеративными болезнями, характеризующимися потерей специфических видов нейронов, когда апоптоз вызван мутациями и неправильно свернутыми белками (см. главу 28); (2) ишемическим повреждением, как при инфаркте миокарда (см. главу 12) и инсульте (см. главу 28); (3) многими вирусными инфекциями, при которых погибает много инфицированных вирусом клеток (см. главу 8).

Аутофагия

Аутофагия (от греч. *autos* — сам; *phagein* — есть) — клеточный механизм утилизации избыточных или поврежденных белков, белковых комплексов и клеточных органелл, осуществляемый лизосомами той же клетки. Такая утилизация решает несколько важных задач: получение питательных веществ при их нехватке, поддержка клеточного гомеостаза и клеточного иммунитета и т.п. При аутофагии внутриклеточные органеллы и части цитозоля заключаются в **аутофагические вакуоли**, которые впоследствии соединяются с лизосомой, образуя **аутофаголизосому**, и лизосомные ферменты переваривают клеточные компоненты (рис. 1.28) [64, 65].

Интерес к аутофагии усилился, когда обнаружили, что процесс регулируется набором **аутофагических генов** (названные *Atg*) в одноклеточных организмах и клетках млекопитающих. Продукты многих из этих генов участвуют в образовании аутофагических вакуолей, но как они это делают — неизвестно. Предполагается, что аутофагия — это вариант смерти клетки, отличающийся от некроза и апоптоза [66]. Однако механизм этого варианта смерти клетки еще не понят: клетка погибает в результате аутофагии или в результате стресса, индуцирующего аутофагию? Аутофагию рассматривают в качестве механизма потери клеток при многих заболеваниях, включая дегенеративные болезни нервной системы и мышц, поскольку поврежденные клетки в этих случаях содержат большое количество аутофагических вакуолей [67].

Внутриклеточные накопления

Внутриклеточное накопление в большом количестве различных веществ, встречающихся в норме, а также накопление патологических продуктов является признаком метаболических изменений в клетке. Эти вещества делят на две категории: (1) **содержащиеся в клетке в норме** (например, вода, липиды, белки, углеводы); (2) **не содержащиеся в клетке в норме** — экзогенные (например, минералы или продукты инфекционных агентов) и эндогенные (например, продукты неадекватного синтеза или метаболизма). Эти вещества могут накапливаться в клетке временно или постоянно. Они безвредны для нее, но при определенных условиях становятся токсическими. Вещества могут располагаться в цитоплазме (чаще в фаголизосомах) или ядре. В одних случаях клетка сама продуцирует аномальные вещества, а в других — депонирует продукты патологических процессов, происходящих в организме в другом месте.

Многие процессы заканчиваются аномальным накоплением веществ, которое может происходить по следующим причинам (рис. 1.29):

- **нарушение метаболизма:** накопление эндогенного вещества, встречающегося в норме, продуци-

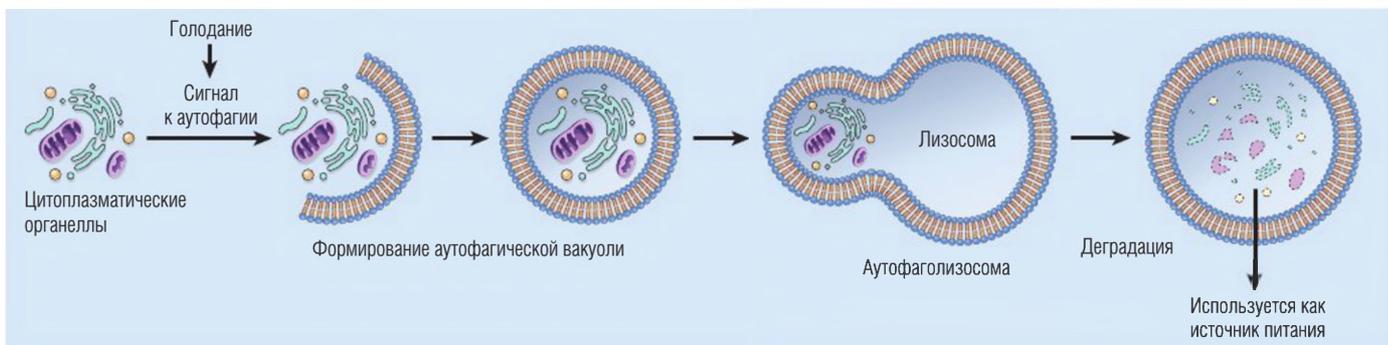


РИС. 1.28 Аутофагия. Стрессы клетки, например голодание, активируют аутофагические гены. Образуются аутофагические вакуоли, в которых перевариваются цитоплазматические органеллы после слияния с лизосомами. Переваренные клеточные компоненты рециркулируют и обеспечивают питание клетки.

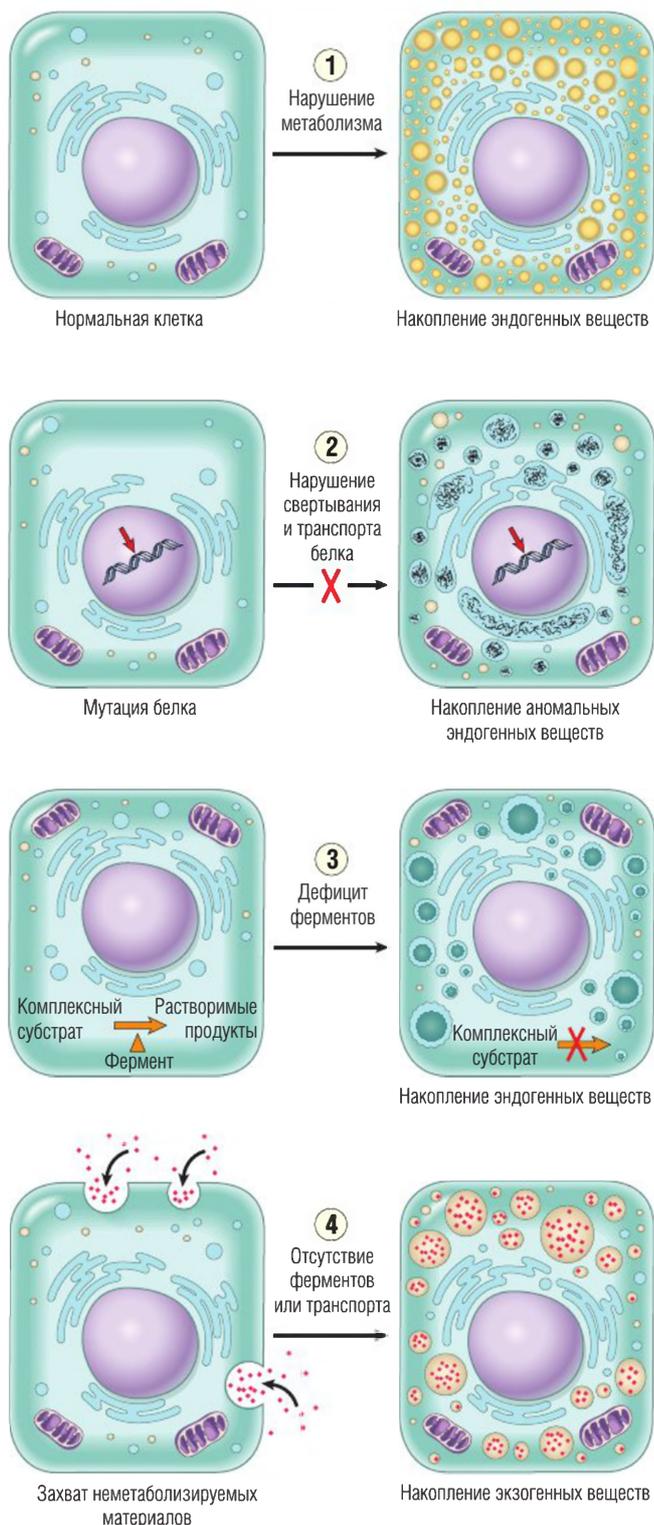


РИС. 1.29 Механизмы внутриклеточного накопления (см. текст).

руемого в нормальных или повышенных количествах при условии снижения скорости его удаления. Примеры — отложения триглицеридов в клетках печени и реабсорбированных белков в эпителии почечных канальцев (см. далее);

- **нарушение свертывания и транспорта белков:** накопление аномальных эндогенных веществ (обычно вырабатываемых мутантными генами), накапливающихся вследствие нарушения свертывания или транспорта белков или неспособности деградировать аномальный белок сразу. Примеры — накопление мутантного α_1 -антитрипсина в клетках печени (см. главу 18) и различных мутантных белков при дегенеративных расстройствах ЦНС (см. главу 28);
- **дефицит ферментов:** накопление встречающихся в норме эндогенных веществ из-за наследственного дефицита ферментов, которые необходимы для расщепления этих веществ. Пример — заболевания, вызванные генетическими дефектами ферментов, вовлеченных в метаболизм липидов и углеводов, приводящими к отложению этих веществ в лизосомах (болезни накопления см. в главе 5);
- **отсутствие ферментов или транспорта:** накопление экзогенных веществ, не встречающихся в норме, которые откладываются в клетках из-за отсутствия либо ферментов, необходимых для их метаболизма, либо транспорта для выведения. Пример — накопление частиц углерода и неметаболизируемых химикатов, например кварца.

Во многих случаях при установлении контроля или остановке накопления процесс может быть обратим. При наследственных болезнях накопления процесс прогрессирует, и перегрузка может вызвать повреждение клеток, ведущее в некоторых случаях к смерти ткани или пациента.

ЛИПИДЫ

В клетках могут накапливаться все основные классы липидов: триглицериды, холестерин и его эфиры, фосфолипиды. Фосфолипиды — компоненты миелиновых телец, обнаруживаемых в некротических клетках. Кроме того, аномальные комплексы липидов и углеводов накапливаются при лизосомных болезнях накопления (см. главу 5). Рассмотрим подробно накопление триглицеридов и холестерина.

Жировая дистрофия

Термин «жировая дистрофия» (или стеатоз) описывает аномальное накопление триглицеридов внутри паренхиматозных клеток. Это нарушение часто встречается в печени, поскольку печень — важный орган для метаболизма жиров. Но жировую дистрофию можно обнаружить и в сердце, и в мышцах, и в почках. Причинами ее развития могут быть действие ядов, белковая недостаточность, сахарный диабет, ожирение и аноксия. В развитых странах наиболее частой причиной значительной жировой дистрофии печени является алкогольная зависимость и неалкогольная жировая дистрофия печени чаще всего связана с диабетом или ожирением (см. главу 18).

Существует несколько механизмов накопления триглицеридов в печени (рис. 1.30А). Свободные жирные кислоты из жировой ткани или переваренной

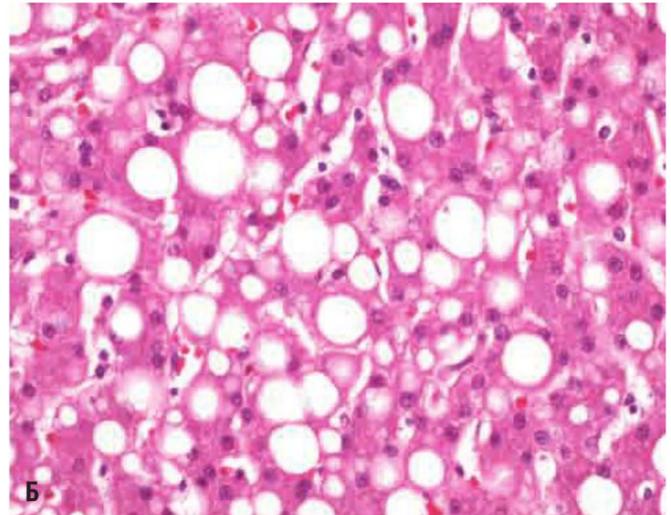
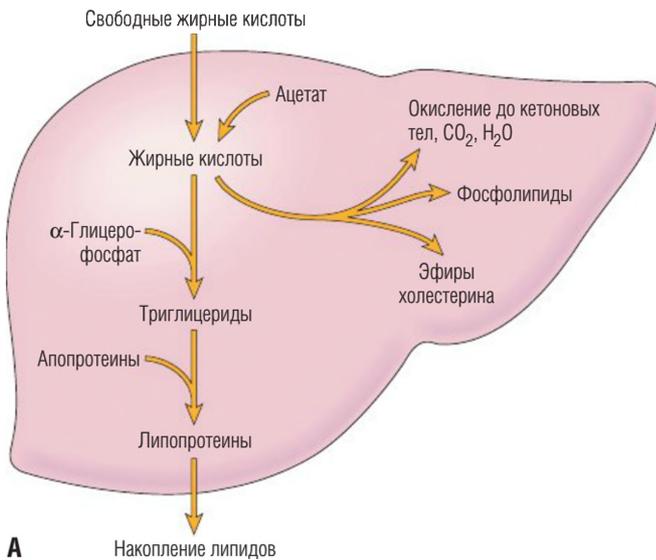


РИС. 1.30 Жировая дистрофия печени. **(А)** Схема возможных механизмов, приводящих к накоплению триглицеридов при жировой дистрофии печени. Нарушения на любом этапе могут привести к накоплению липидов. **(Б)** Развитие жировой дистрофии печени. В большинстве клеток ядро оттесняется к периферии клетки жировой вакуолью [предоставлено James Crawford, Department of Pathology, University of Florida School of Medicine, Gainesville, FL — Б].

пищи в норме транспортируются в гепатоциты. В печени жирные кислоты этерифицируются в триглицериды, эфиры холестерина и фосфолипиды или окисляются до кетонных тел, CO_2 и H_2O . Некоторые жирные кислоты синтезируются непосредственно в печени из ацетата (соли уксусной кислоты). Для высвобождения из гепатоцитов триглицеридов необходимо их превращение с помощью апопротеинов в липопротеины, которые могут транспортироваться из крови в ткани (см. главу 5). Повышенное накопление триглицеридов внутри печени может быть результатом их избыточного входа или недостаточности метаболизма и экспорта липидов. Некоторые из таких нарушений развиваются под воздействием алкоголя — гепатотоксина, нарушающего функцию митохондрий и микросом и приводящего к повышению синтеза и уменьшению распада липидов (см. главу 18). CCl_4 и белковая недостаточность вызывают жировую дистрофию, снижая синтез апопротеинов, гипоксия блокирует окисление жирных кислот, а дефицит питания повышает мобилизацию жирных кислот из периферических депо.

Значимость жировой дистрофии для организма зависит от причины и степени накопления. При средней степени жировая дистрофия может не влиять на функцию клеток. Более тяжелая степень жировой дистрофии способна снизить функцию клетки и стать предвестником ее смерти.

Морфология. Жировая дистрофия чаще всего развивается в печени и сердце. Для жировой дистрофии во всех органах характерно наличие светлых вакуолей в паренхиматозных клетках, но внутриклеточное накопление воды или полисахаридов (например, гликогена) тоже может проявляться наличием в клетке светлых вакуолей.

При идентификации липидов следует избегать применения жирных растворителей, обычно используемых

при окрашивании гематоксилином и эозином парафиновых срезов. Для выявления жира необходим замороженный срез свежей ткани или фиксированный в водном растворе формалина. Затем срез следует окрасить Суданом III или Oil Red-O, придающими оранжево-красный цвет содержащимся в ткани липидам. Для выявления гликогена применяют реакцию Шифф-йодная кислота (PAS) вместе с расщеплением ферментом диастазой, однако это неспецифично. Если вакуоли не содержат ни жиров, ни полисахаридов, считается, что они содержат воду или жидкость с низким содержанием белков.

Печень. В печени жировая дистрофия средней степени может не проявляться на макроскопическом уровне. С прогрессированием накопления жиров орган увеличивается в размерах и становится интенсивно-желтым. В экстремальных случаях печень увеличивается в 2–4 раза и трансформируется в ярко-желтый мягкий сальный орган. Жировая дистрофия начинается с появления микроскопических мембраносвязанных включений (липосом), происходящих из ЭПР. Сначала при световой микроскопии в цитоплазме вокруг ядра обнаруживают маленькие жировые вакуоли. По мере прогрессирования процесса вакуоли сливаются друг с другом, образуя светлые участки, и смещают ядро к периферии клетки (см. рис. 1.30Б). Иногда разрываются соседние клетки и их жировые капли сливаются, образуя жировые кисты.

Сердце. В сердечной мышце липиды обнаруживаются в виде маленьких капелек в двух ситуациях. Первая — длительная гипоксия средней степени тяжести, как при тяжелой анемии, приводит к отложению жира внутри клеток, что видно на макроскопическом уровне. Появляются участки пожелтевшего миокарда, чередующиеся с темными коричнево-красными участками невовлеченного миокарда (тигровый эффект, или «тигровое сердце»). Другой вариант жировой дистрофии развивается вследствие более тяжелой гипоксии или при некоторых формах миокардита (например, при дифтерии) и проявляется в виде более однородного повреждения миоцитов.

Холестерин и его эфиры

Метаболизм холестерина в клетках (см. главу 5) строго регулируется. Большинство клеток используют холестерин для синтеза клеточных мембран без внутриклеточного накопления холестерина и его эфиров. Гистологически это накопление проявляется внутриклеточными вакуолями, обнаруживаемыми при следующих патологических процессах:

- **атеросклерозе.** В атеросклеротических бляшках аорты и крупных артерий клетки гладких мышц и макрофаги интимы содержат жировые вакуоли, заполненные в основном холестерином и его эфирами. Клетки приобретают пенистый вид (пенистые клетки), их скопления в интиме образуют желтые, нагруженные холестерином атеромы, характерные для этой тяжелой болезни. Некоторые из нагруженных жиром клеток могут разрываться, высвобождая липиды во внеклеточное пространство. Механизмы накопления холестерина детально описаны в главе 11. Внеклеточные эфиры холестерина могут образовывать кристаллы в виде длинных игл, формируя шели в срезах ткани;
- **ксантомах.** Внутриклеточное накопление холестерина в макрофагах также типично для приобретенных и наследственных гиперлипидемий. Кластеры (группы) пенистых клеток, обнаруживаемые в субэпителиальной соединительной ткани кожи и в сухожилиях, образуют опухолоподобные массы — ксантомы;
- **повышенном выведении холестерина с желчью (холестерозе).** Это относится к очаговому накоплению нагруженных холестерином макрофагов в базальной мембране желчного пузыря (рис. 1.31). Механизм накопления неизвестен;
- **болезни Ниманна–Пика типа С.** Эту лизосомную болезнь накопления вызывают мутации, действующие на фермент, участвующий в распределении холестерина в организме, что приводит к накоплению холестерина во многих органах (см. главу 5).

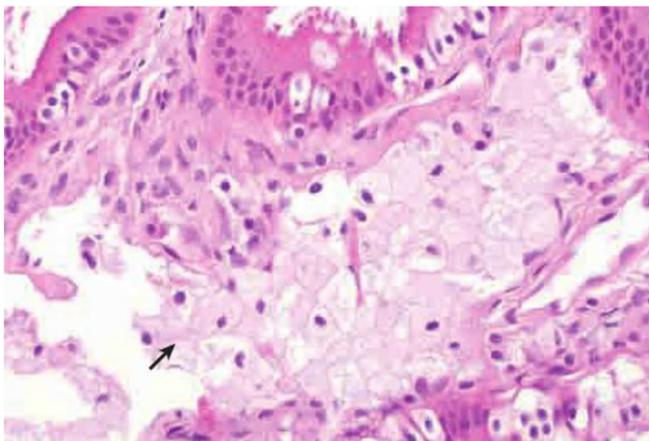


РИС. 1.31 Холестероз. Макрофаги, нагруженные холестерином (пенистые клетки; стрелка), в желчном пузыре [предоставлено Matthew Yeh, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA].

БЕЛКИ

При внутриклеточном накоплении белков обычно появляются округлые эозинофильные капли, вакуоли или скопления в цитоплазме. При электронной микроскопии они могут иметь аморфный, фибриллярный или кристаллический вид. При некоторых болезнях, например определенных формах амилоидоза, аномальные белки откладываются в ВКМ (см. главу 6).

Избыток белков в клетке, способный вызвать морфологически видимое их накопление, обуславливают различные причины:

- **реабсорбция капель в проксимальных почечных канальцах** обнаруживается при болезнях почек, ассоциированных с потерей белка с мочой (протеинурией). Небольшое количество белка, профильтрованного через гломерулы, в норме абсорбируется пиноцитозом в проксимальных почечных канальцах. При заболеваниях с массивной потерей белка через гломерулярный фильтр происходит повышенная реабсорбция белка в везикулы, и белок выявляется в виде розовых гиалиновых капель в цитоплазме клеток канальцев (рис. 1.32). Этот процесс обратим; капли белка метаболизируются и исчезают;
- **накапливающиеся белки** могут быть в норме секретированными белками, продуцированными в избытке, как происходит в определенных клетках, задействованных в активном синтезе иммуноглобулинов (Ig). ЭПР становится сильно гранулированным, образуются большие гомогенные эозинофильные включения — *тельца Расселла*;
- **недостаточность внутриклеточного транспорта и секреции основных белков.** В отсутствие α_1 -антитрипсина значительно замедляется свертывание белков, приводя к построению частично свернутых белков, которые скапливаются в ЭПР печени и не секретируются. Отсутствие циркулирующих ферментов приводит к развитию эмфизем (см. главу 15). При многих заболеваниях патология появляется не только из-за потери белками функции, но также из-за ЭПР-стресса,

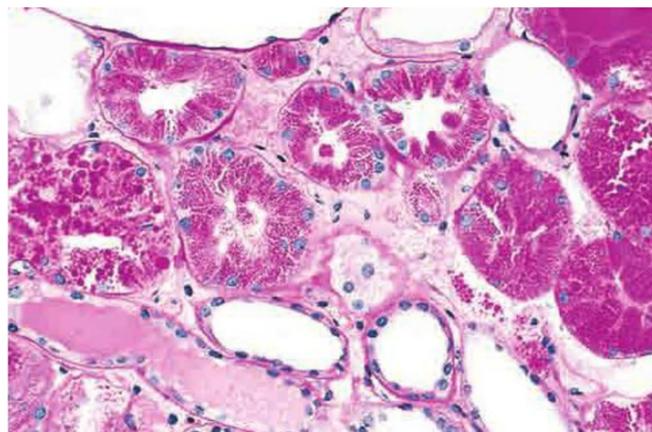


РИС. 1.32 Реабсорбция капель белка в эпителии почечных канальцев [предоставлено Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

вызванного неправильно свернутыми белками, заканчивающегося апоптозом клеток (см. ранее);

- **накопление белков цитоскелета.** Существует несколько типов белков цитоскелета, включая микроканальцы (диаметр 20–25 нм), тонкие актиновые филаменты (диаметр 6–8 нм), толстые миозиновые филаменты (диаметр 15 нм) и промежуточные филаменты (диаметр 10 нм). Промежуточные филаменты, которые обеспечивают гибкие внутриклеточные перекрытия, организующие цитоплазму и создающие сопротивление силам, действующим на клетку [68], делятся на пять классов: кератиновые филаменты (характерны для эпителиальных клеток), нейрофиламенты (нейроны), десминовые филаменты (миоциты), виментиновые филаменты (соединительная ткань) и глиальные филаменты (астроциты). При определенном типе повреждения клетки происходит накопление кератиновых филаментов и нейрофиламентов. Например, алкогольный гиалин — эозинфильное цитоплазматическое включение в гепатоцитах, типичное для алкогольной болезни печени, — построен преимущественно из промежуточных филаментов (см. главу 18), а нейрофибрилярный клубок, обнаруженный в головном мозге при болезни Альцгеймера, содержит нейрофиламенты и другие белки (см. главу 28);
- **накопление аномальных белков.** Аномальные (неправильно свернутые) белки могут откладываться в тканях и мешать их нормальному функционированию. Накопление может быть как внутриклеточным, так и внеклеточным, а также тем и другим. Накопление аномальных белков может непосредственно либо опосредованно вызывать патологические изменения. Определенные формы амилоидоза (см. главу 6) относятся к этой категории болезней. Иногда эти нарушения называют *протеинопатиями* или *белковыми болезнями накопления*.

ГИАЛИНОЗ

Термином «гиалиноз» обычно описывают изменения в клетках или внеклеточном пространстве, которые выглядят как гомогенные стекловидные розовые участки при рутинном гистологическом исследовании срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. Термин «гиалиноз» широко используют как описательный гистологический термин, а не в качестве маркера специфического повреждения клетки. Это морфологическое изменение появляется в результате различных повреждений и не представляет собой специфический вариант накопления. Реабсорбция капель, тельца Расселла, алкогольный гиалин являются примерами внутриклеточного накопления гиалина.

Внеклеточное накопление гиалина оказалось более сложным для анализа. Коллагеновая фиброзная ткань в старых рубцах может выглядеть гиалинизированной, но биохимические основы этого изменения пока неясны. При длительной гипертензии и сахарном диа-

бете стенки артериол, особенно в почке, становятся гиалинизированными, что является результатом выхода белков плазмы крови и отложения веществ базальной мембраны.

ГЛИКОГЕН

Гликоген — готовый к употреблению энергетический ресурс, запасенный в цитоплазме нормальных клеток. Избыточное внутриклеточное накопление гликогена обнаруживают у пациентов с нарушениями обмена глюкозы либо гликогена. Безотносительно к клинической симптоматике массы гликогена имеют вид прозрачных вакуолей в цитоплазме. Гликоген растворяется в водных фиксаторах, поэтому для его выявления ткани лучше фиксировать в абсолютном спирте. Окрашивание кармином или PAS-реакция придают гликогену розово-фиолетовый цвет, а обработка параллельных срезов диастазой до окрашивания служит методом контроля, гидролизующим гликоген.

Ярким примером нарушения метаболизма глюкозы является сахарный диабет. При этом заболевании гликоген обнаруживают в эпителиоцитах почечных канальцев, а также в гепатоцитах, β -клетках островков Лангерганса и кардиомиоцитах.

Гликоген накапливается в клетках при генетических заболеваниях, которые называют *гликогенозами* или *болезнями накопления гликогена* (см. главу 5). При таких заболеваниях дефекты ферментов, участвующих в синтезе и разрушении гликогена, приводят к его массивному накоплению, вызывая повреждение и смерть клеток.

ПИГМЕНТЫ

Пигменты — окрашенные вещества, одни из которых являются в норме компонентами клеток (например, меланин), другие — аномальными веществами, которые накапливаются в клетках только в определенных условиях. Пигменты могут быть *экзогенными*, приходящими из внешней среды, или *эндогенными*, синтезируемыми внутри тела.

Экзогенные пигменты

Наиболее распространенный экзогенный пигмент — угольная пыль, часто встречающийся загрязнитель воздуха в мегаполисе. При вдыхании угольная пыль накапливается в макрофагах альвеол и потом транспортируется по лимфатическим каналам в регионарные лимфоузлы в трахеобронхиальной зоне. При накоплении этого экзогенного пигмента в черный цвет окрашиваются легкие (*антракоз*) и лимфоузлы. При антракозе скопление угольной пыли может индуцировать фибропластическую реакцию и даже эмфизему и вызывать серьезное заболевание легких, известное как *пневмокониоз шахтеров* (см. главу 15).

Татуаж является локализованной формой экзогенной пигментации кожи. Модифицированные пигменты фагоцитируются дермальными макрофагами, в которых они остаются (иногда с непредвиденными последствиями для носящего татуировку). Как правило, пигменты не вызывают воспалительной реакции.

Эндогенные пигменты

Липофусцин (от лат. *fuscus* — коричневый) — нерастворимый пигмент, известный также как *липохром* или *пигмент старения*. Липофусцин состоит из полимеров липидов и фосфолипидов в комплексе с белками. Предполагают, что липофусцин образуется при перекисном окислении полиненасыщенных липидов внутриклеточных мембран. Липофусцин не повреждает клетку и не нарушает ее функции, а является маркером повреждения свободными радикалами и перекисного окисления липидов. В срезах тканей липофусцин имеет желто-коричневый цвет, располагаясь в цитоплазме в виде гранул перинуклеарно (рис. 1.33). Его обнаруживают в клетках, подвергающихся медленным регрессивным изменениям. Хорошо визуализируется в клетках печени и сердца пожилых пациентов или пациентов, страдающих от недоедания или опухолевой кахексии.

Меланин (от греч. *melas* — черный) — эндогенный негемоглобиногенный коричнево-черный пигмент, образующийся в меланоцитах при катализе ферментом тирозиназой окисления тирозина до дигидроксифенилаланина (см. главу 25). Меланин — практически единственный коричнево-черный пигмент. Другое ве-

щество, которое можно рассмотреть в этой категории, — гомогентизиновая кислота, черный пигмент, обнаруживаемый у пациентов с *алкаптонурией*, редким метаболическим заболеванием. При этой болезни пигмент откладывается в коже, соединительной ткани и хрящах, пигментацию называют *охронозом* (см. главу 5).

Гемосидерин — гемоглобиногенный пигмент от золотисто-желтого до коричневого цвета, гранулированный или прозрачный, являющийся одним из важнейших депо железа в организме. Метаболизм железа и гемосидерина подробно рассмотрен в главах 14 и 18. В норме транспорт железа осуществляется специфическими белками трансферринами. В клетках гемосидерин связывается с белком апоферритином, формируя молекулы ферритина. Ферритин присутствует в большинстве типов клеток. При локальном или общем избытке железа ферритин формирует гранулы гемосидерина, которые хорошо визуализируются при световой микроскопии (рис. 1.34). Гемосидерин — это скопления молекул ферритина. В норме небольшие скопления гемосидерина могут обнаруживаться в мононуклеарных фагоцитах костного мозга, селезенке, печени, которые активно участвуют в утилизации эритроцитов.

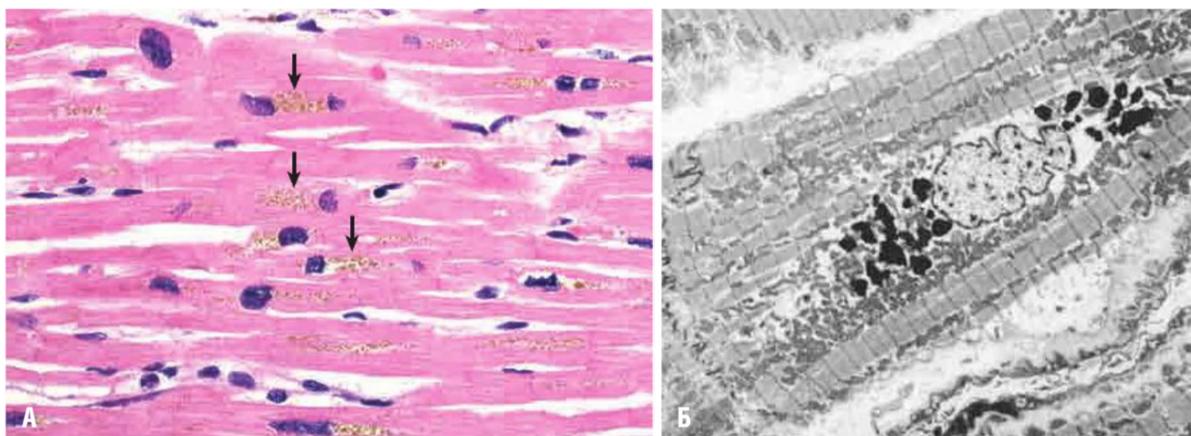


РИС. 1.33 Гранулы липофусцина (стрелки) в кардиомиоцитах при световой микроскопии (А) и электронной микроскопии (Б). Обратите внимание на перинуклеарное интрализосомное расположение.

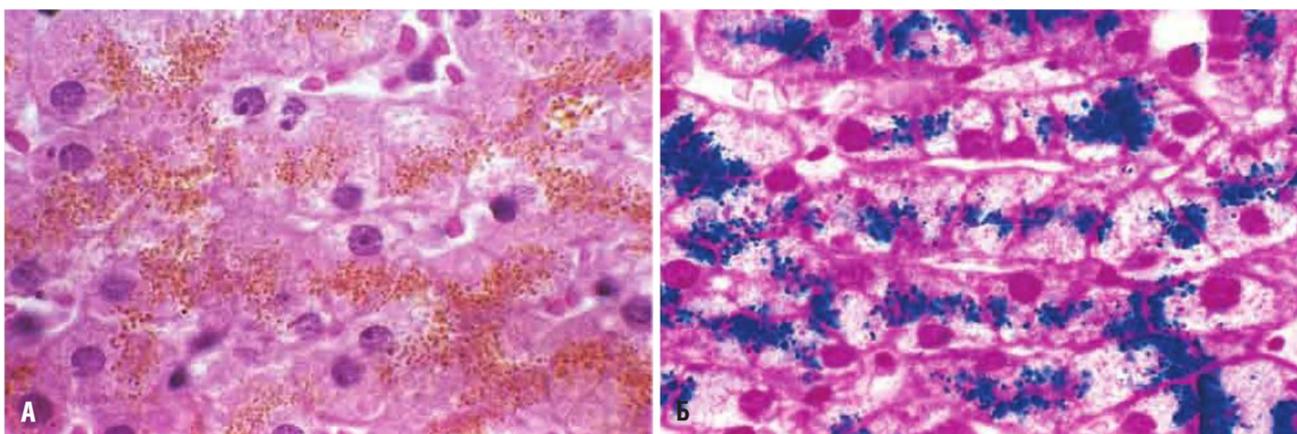


РИС. 1.34 Гранулы гемосидерина в гепатоцитах. (А) Золотисто-коричневые гранулы пигмента (окрашивание гематоксилином и эозином). (Б) Темно-синие гранулы пигмента (реакция Перлса).

Избыток железа приводит к накоплению гемосидерина в клетках. Локальный избыток железа является следствием кровоизлияния в ткани. Яркий пример *местного гемосидероза* — гематома (банальный синяк). Эритроциты, вышедшие за пределы сосуда в месте повреждения, фагоцитируются в течение нескольких суток макрофагами, которые расщепляют гемоглобин и восстанавливают железо. После высвобождения железа гем превращается в биливердин («зеленую желчь»), а потом в билирубин («красную желчь»). Параллельно с этим высвобожденное железо преобразуется в ферритин и в итоге в гемосидерин. Эти преобразования обеспечивают смену цвета гематомы от красно-синего до зелено-голубого и золотисто-желтого, пока она не рассосется.

При наличии общего избытка железа гемосидерин может накапливаться во многих органах и тканях, вызывая *общий гемосидероз*. Основные причины его развития: (1) повышенная абсорбция железа из пищи; (2) гемолитические анемии, при которых повышенное количество железа высвобождается из эритроцитов; (3) неоднократные переливания крови (перелитые эритроциты представляют собой экзогенный источник железа). Эти состояния подробно описаны в главе 18.

Морфология. Железосодержащий пигмент выявляется в цитоплазме клеток в виде крупнозернистых золотисто-коричневых гранул (см. рис. 1.34А). Он обнаруживается в тканях при реакции Перлса, при которой бесцветный ферроцианид калия превращается в темно-синий ферроцианид железа (см. рис. 1.34Б). Если причиной является местный распад эритроцитов, гемосидерин обнаруживается преимущественно в фагоцитах этого участка. При общем гемосидерозе гемосидерин обнаруживают в первую очередь в мононуклеарных фагоцитах печени, костном мозге, селезенке и лимфатических узлах и макрофагах в других органах — коже, поджелудочной железе и почках. При прогрессирующем накоплении паренхиматозные клетки печени, поджелудочной железы, сердца и эндокринных органов пигментируются.

В большинстве случаев общего гемосидероза пигмент не повреждает паренхиматозные клетки и не нарушает функцию органа. Массивное накопление железа происходит при наследственном заболевании *гемохроматозе*, когда повреждаются печень, сердце и поджелудочная железа. Заболевание проявляется фиброзом печени, сердечной недостаточностью и сахарным диабетом (см. главу 18).

Билирубин — основной желчный пигмент, встречающийся в норме. Это гемоглобиногенный пигмент, не содержащий железа. Его адекватное образование и экскреция очень важны для организма, а избыток пигмента в клетках и тканях приводит к клиническому заболеванию — желтухе. Метаболизм билирубина и варианты желтухи описаны в главе 18.

Патологическая кальцификация

Неадекватное отложение солей кальция в тканях вместе с солями железа, магния и других минералов называют *патологической кальцификацией*. Выделяют

две ее формы. *Дистрофическая кальцификация* — очаговое отложение солей кальция в мертвые ткани при нормальном уровне кальция в крови и без нарушений его метаболизма. *Метастатическая кальцификация* — отложение солей кальция в нормальные ткани при повышенном его уровне в крови (гиперкальциемии) из-за нарушений его метаболизма.

ДИСТРОФИЧЕСКАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ

Дистрофическую кальцификацию выявляют в очагах некроза независимо от его варианта (коагуляционный, казеозный, колликвационный, жировой). Кальцификация часто присутствует в атеромах при прогрессирующем атеросклерозе. Она обнаруживается в клапанах сердца при старении или повреждении, впоследствии ухудшая их функцию (рис. 1.35). Независимо от места локализации отложения солей кальция выглядят при макроскопии как мелкие белые гранулы или глыбки, часто напоминающие песок.

Морфология. При окрашивании гематоксилином и эозином гистологических срезов соли кальция выявляются как базофильные аморфные гранулы, иногда имеющие вид глыбок. Они могут располагаться внутри клетки и/или вне клетки. С течением времени в местах кальцификации может сформироваться *гетеротропное костное образование*. Единичные некротические клетки могут стать ядром кристалла, которое затем «инкрустируется» депозитами минералов. Наложения внешних слоев нередко образуют слоистые структуры, называемые *псаммозными тельцами* за их подобие крупинкам песка. Псаммозные тельца склонны образовывать некоторые виды папиллярного рака (например, щитовидной железы). При асбестозе соли кальция и железа откладываются в легком вдоль длинных тонких включений асбеста, создавая своеобразные, «украшенные бисером» формы (см. главу 15).

Патогенез. В патогенезе дистрофической кальцификации последнее звено — это формирование прозрачного минерала фосфата кальция в форме апатита, подобного гидроксипатиту кости. Считается, что



РИС. 1.35 Дистрофическая кальцификация клапана аорты. Вид изнутри сердца закрытого клапана аорты с кальцификацией и стенозом. Полулунные створки утолщены и фибрированы, позади каждой из них располагаются неоднородные массы дистрофической кальцификации.

кальций скапливается в мембраносвязанных везикулах в клетках в процессе, инициированном повреждением мембран и имеющем несколько стадий: (1) ионы кальция связываются с фосфолипидами, присутствующими на везикулярной мембране; (2) связанные с мембранами фосфатазы генерируют фосфатные группы, которые связываются с кальцием; (3) цикл связывания кальция и фосфата повторяется, увеличивая местные концентрации кальция и фосфата и образуя депозит около мембраны; (4) структурные изменения происходят в месте локализации кальция и фосфатных групп, генерирующих микрокристалл, который затем может увеличиваться, приводя к еще большему отложению кальция.

Дистрофическая кальцификация может быть свидетельством предыдущего повреждения клеток, часто она приводит к дисфункции органа. Примером этого является кальцификация при болезни клапанов и атеросклерозе (см. далее).

МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ

Метастатическая кальцификация развивается в нормальных тканях при гиперкальциемии, что отличает метастатическую кальцификацию от дистрофической. Основные причины развития гиперкальциемии: (1) повышенная секреция паратиреоидного гормона (PTH) с последующей резорбцией костей (как при гиперпаратиреозидизме в результате паратиреоидных опухолей) и эктопическая секреция PTH-связанных белков злокачественными опухолями (см. главу 7); (2) разрушение ткани кости, вторичное по отношению к опухолям костного мозга (например, при миеломной болезни, лейкемии) или распространенным метастазам в костях (например, при раке молочной железы), усилившим их разрушение (например, при болезни Педжета), и иммобилизация; (3) витамин D-связанные нарушения, включая интоксикацию витамином D, саркоидоз (при котором макрофаги активируют предшественники витамина D) и идиопатическую гиперкальциемию раннего возраста (синдром Вильямса), характеризующуюся аномальной чувствительностью к витамину D; (4) почечная недостаточность, приводящая к задержке выведения фосфата, что вызывает вторичный гиперпаратиреозидизм. Менее характерными причинами могут быть алюминиевая интоксикация, возникающая у пациентов на постоянном почечном диализе, и синдром пищевой гиперкальциемии (синдром Бернетта), развивающийся вследствие избыточного приема кальция и абсорбируемых антацидов (например, молока или карбоната кальция).

Метастатическая кальцификация может быть распространенной, но в основном она локализуется на интерстиции слизистой оболочки желудка, почек, легких, системных артерий и легочных вен. Все эти ткани экскретируют кислоту, поэтому имеют щелочную среду, которая предрасполагает к метастатической кальцификации в них. На этих участках соли кальция морфологически выглядят так же, как при дистрофической кальцификации: они могут быть представлены

как некристаллическими (аморфными) депозитами, так и кристаллами гидроксиапатита.

Обычно соли минералов не приводят к клинической дисфункции, но иногда тяжелое поражение легких, отчетливо видимое на рентгенограммах, проявляется дыхательной недостаточностью. Массивные отложения солей кальция в почке (*нефрокальциноз*) могут вызвать ее повреждение (см. главу 20).

Старение клетки

У. Шекспир, возможно, лучше всех охарактеризовал процесс старения, тонко описав семь возрастных периодов. Все начинается с момента зачатия, затем происходит постепенное созревание организма, потом начинается процесс, приводящий к полной утрате функций организма, и заканчивается смертью.

С возрастом в органах и системах организма происходят физиологические и структурные изменения. Старение людей в значительной степени определяется генетическими факторами, диетой, социально-бытовыми условиями и наличием возрастных болезней, например атеросклероза, сахарного диабета и остеоартрита. Кроме того, существуют доказательства, что изменения, происходящие в клетках в процессе старения, являются важной составляющей старения организма в целом.

Процесс старения клетки можно представить как прогрессирующее накопление сублетальных нарушений в течение многих лет, обуславливающее снижение способности клетки отвечать на повреждение или приводящее к ее смерти.

Старение клетки — результат прогрессирующего снижения ее функции и жизнеспособности, вызванного генетическими аномалиями и накоплением повреждений в клетке и молекулах в результате внешних воздействий (рис. 1.36).

Исследования экспериментальных моделей старения позволили установить, что старение — регулируемый процесс, контролируемый ограниченным количеством генов [69] и генетическими аномалиями, лежащими в основе синдромов преждевременного старения [70]. Эти данные позволили предположить связь старения с определенными изменениями.

Изменения, способствующие старению клетки:

- *сниженная репликация клетки.* Концепция, что большинство нормальных клеток имеют ограниченную возможность репликации, была разработана при изучении простой экспериментальной модели старения. Нормальные фибробласты человека при переносе в культуру ткани имеют ограниченный потенциал деления [71]. После фиксированного количества делений все соматические клетки остаются в терминальном неделящемся статусе, называемом *физиологическим старением*. Клетки детей проходят больше кругов репликации, чем клетки пожилых людей (рис. 1.37). Клетки больных синдромом Вернера (редкой болезнью, характеризующейся призна-

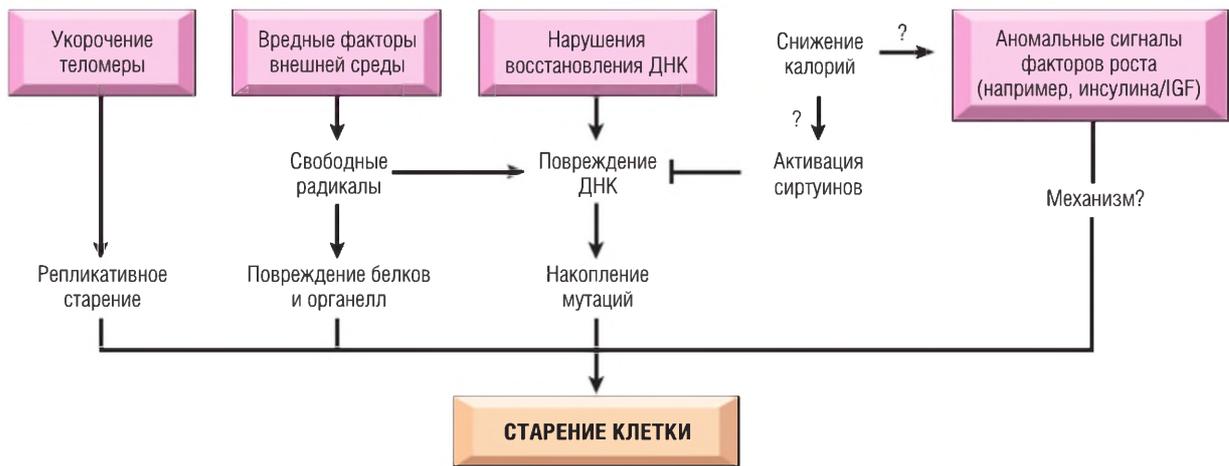


РИС. 1.36 Механизмы старения клетки. Генетические факторы и факторы внешней среды действуют совместно и создают клеточные аномалии, характерные для старения. Как снижение калорий удлинит жизнь — до конца не известно. IGF — инсулиноподобный фактор роста; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

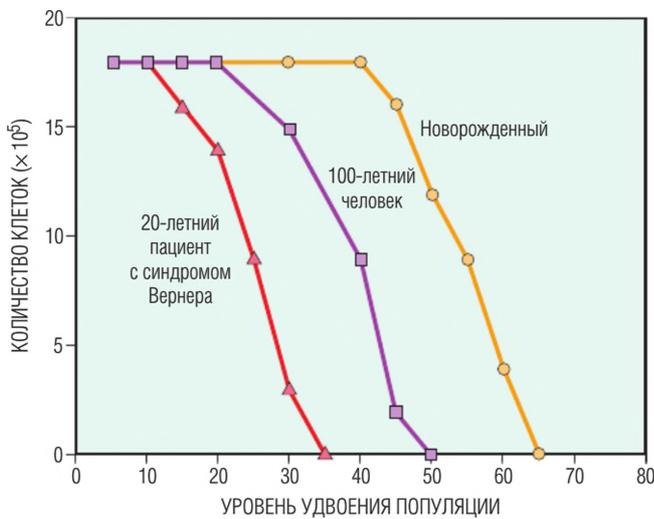


РИС. 1.37 Удвоение популяции первичных фибробластов, взятых у новорожденного, у 100-летнего человека и у 20-летнего пациента с синдромом Вернера. Способность клеток образовывать слившийся монослой снижается по мере увеличения уровней удвоения популяций [Dice JF: Cellular and molecular mechanisms of aging. *Physiol Rev* 73:150, 1993].

ками преждевременного старения) имеют нарушения репликации ДНК и значительно ограниченную способность к делению.

До сих пор неизвестно, почему старение организма связано с прогрессирующим старением клеток [72]. Возможно, это происходит из-за наличия незавершенной репликации концов хромосом (укорочение теломеры) при делении клетки, которая в итоге приводит к остановке клеточного цикла. *Теломеры* — короткие повторяющиеся последовательности ДНК (TTAGGG), находящиеся на линейных концах хромосом, необходимые для обеспечения завершённой репликации концов хромосом и для защиты их от расплавления и деградаци [73]. Во время репликации соматических клеток небольшая часть теломеры не удваивается, и теломера становится намного

короче. В связи с этим концы хромосом воспринимаются как сломанная ДНК, что активирует ответ на повреждение ДНК и сигнал к остановке клеточного цикла. В норме длина теломеры поддерживается нуклеотидным добавлением фермента теломеразы. *Теломераза* — специализированный РНК-белковый комплекс, использующий собственную РНК для добавления нуклеотидов к концам хромосом (рис. 1.38А). Активность теломеразы подавляют регуляторные белки, которые контролируют длину теломеры и отсекают ненужные удлинения. Теломеразная активность высока в зародышевых клетках и присутствует в незначительной степени в стволовых клетках, но в соматических клетках она практически отсутствует (см. рис. 1.38Б). Поскольку при делении соматических клеток их теломеры становятся короче, клетки выходят из клеточного цикла, что приводит к невозможности получения новых клеток для замены поврежденных. Таким образом, накопление старых клеток и истощение пула стволовых клеток в результате старения клеток способствуют старению всего организма. С другой стороны, известно, что в опухолевых клетках теломеразы активируются и длина теломер становится постоянной. Это позволило предположить, что стабильность длины — важное, возможно основное, условие развития опухоли (см. главу 7). Однако связь теломеразной активности и длины теломер со старением и опухолевым ростом еще до конца не изучена [74].

Репликативное старение также может быть индуцировано повышенной экспрессией ингибитора клеточного цикла p16/INK4a и повреждением ДНК (см. далее). Каким образом эти факторы участвуют в нормальном процессе старения — неизвестно [75];

- *накопление метаболического и генетического повреждения.* Длительность жизни клетки зависит от баланса между повреждением в результате метаболических процессов в клетке и защитны-

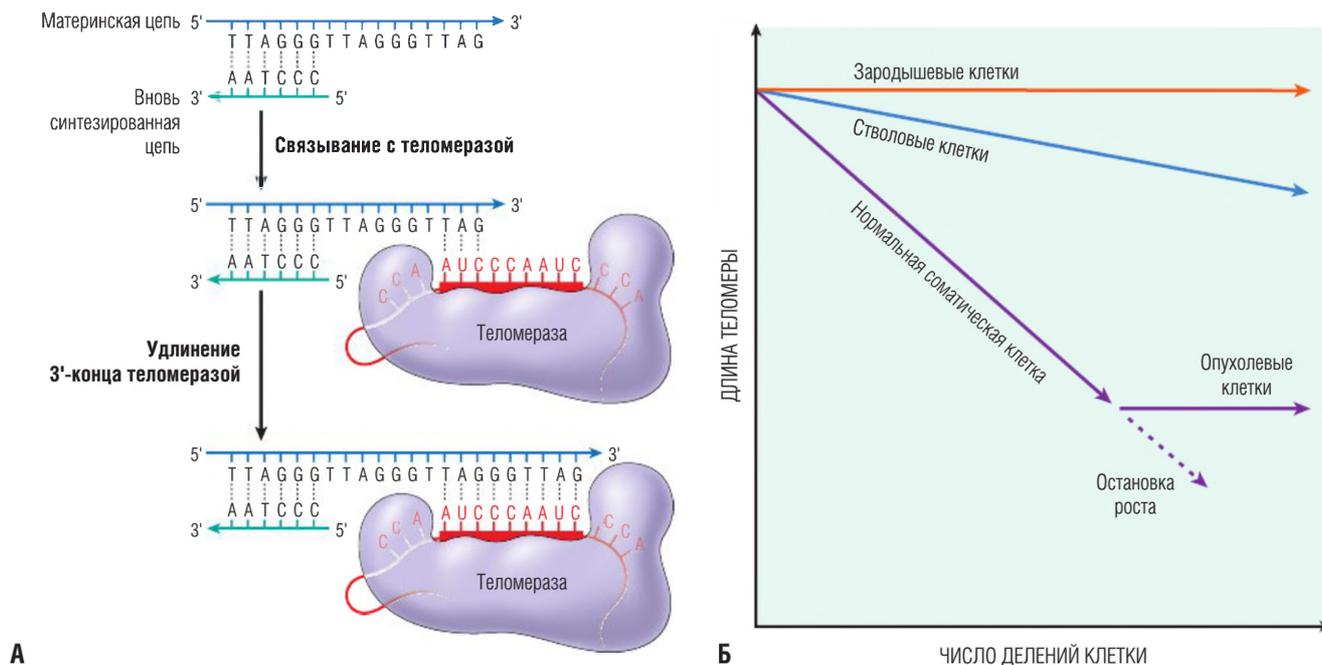


РИС. 1.38 Роль теломер и теломераз в репликативном старении клеток. (А) Теломеразы направляют РНК-зависимый синтез ДНК, при котором нуклеотиды добавляются к одной цепи в конце хромосомы. Вновь синтезированная цепь дополняется полимеразой ДНК. (Б) Гипотеза теломеры/теломеразы и пролиферативная способность клеток. Длина теломеры противопоставляется числу делений клетки. И зародышевые, и стволовые клетки содержат теломеразы, но только зародышевые клетки имеют значимые уровни этого фермента для полной стабилизации длины теломеры. В нормальных соматических клетках теломеразы не проявляют свою активность, теломеры укорачиваются с каждым последующим делением клетки, пока клетка не вступает в фазу остановки клеточного цикла или не стареет. Активация теломераз в опухолевых клетках приводит к укорочению теломер и ограничивает способность к делению нормальных соматических клеток [Alberts BR et al: Molecular Biology of the Cell. New York, Garland Science, 2002 — А; Modified and redrawn with permission from Holt SE et al: Refining the telomere-telomerase hypothesis of aging and cancer. Nat Biotechnol 14:836, 1996 — Б].

ми молекулярными ответами, которые могут устранить повреждение. *Активные формы кислорода* — это группа токсичных продуктов нормального метаболизма. Эти побочные продукты окислительного фосфорилирования вызывают ковалентную модификацию белков, липидов и нуклеиновых кислот (см. ранее). Усиленное окислительное повреждение может быть результатом повторяющегося воздействия внешних факторов (например, ионизирующей радиации), а также митохондриальной дисфункции или снижения при старении антиоксидантной защиты, обеспечиваемой, например, витамином Е и глутатионпероксидазами. Размер окислительного повреждения, усиливающегося с возрастом, может быть важной причиной старения [76]. Этот факт подтверждается следующими наблюдениями: (1) длительность жизни разных форм организмов обратно коррелирует с уровнями O_2^* , вырабатываемого митохондриями; (2) гиперэкспрессия антиоксидантных ферментов СОД и каталазы продлевает время жизни трансгенетических форм мушки *Drosophila*. Свободные радикалы могут негативно воздействовать на ДНК, что приводит к поломкам и нестабильности генома, таким образом влияя на функции клеток [77].

Защитные ответы уравнивают прогрессирующее повреждение клеток, самый важный из них — репарация поврежденной ДНК. Хотя повреждение ДНК восстанавливается преимущественно эндогенными, ДНК-репарирующими ферментами, некоторые из них с возрастом накапливаются в клетках. Доказана важность репарации ДНК в процессе старения. У пациентов с синдромом Вернера (одним из синдромов преждевременного старения) дефектный ген вырабатывает ДНК-хеликазу — белок, вовлеченный в репликацию и репарацию ДНК и другие процессы при раскручивании ДНК [78]. Дефект этого фермента вызывает быстрое накопление повреждений хромосом, что может симулировать повреждение, в норме происходящие при старении. Генетическая нестабильность соматических клеток также характерна для других расстройств, при которых у пациентов появляются признаки старения, например для атаксии-телеангиэктазии, при которой мутантные гены кодируют белки, вовлеченные в репарацию разрывов двухцепочечных ДНК (см. главу 7). Таким образом, по соотношению между кумулятивным метаболическим повреждением и ответом на него можно определить скорость старения человека. При таком сценарии старение может запаздывать

благодаря снижению накопления повреждений или усилению ответа на них.

С возрастом кумулируются повреждения не только ДНК, но и клеточных органелл. Частично это может быть результатом снижения функции протеасом, элиминирующих аномальные и нежелательные внутриклеточные белки [79].

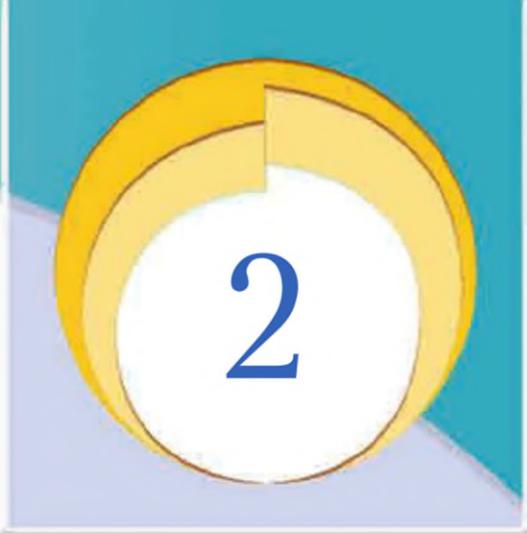
Исследования на моделях организмов (от дрожжей до млекопитающих) выявили, что наиболее эффективный способ продления жизни — снижение калорий. Механизм этого до сих пор неизвестен, но влияние снижения калорий на продолжительность жизни, вероятно, опосредуется семейством белков *сиртуинов* [80]. Сиртуины имеют активность деацетилазы гистонов, и считается, что они вызывают экспрессию нескольких генов, продукты которых увеличивают продолжительность жизни. Эти продукты представлены белками, которые повышают метаболическую активность, снижают апоптоз, стимулируют свертывание белков и ингибируют неблагоприятные эффекты АФК [81]. Сиртуины также усиливают чувствительность к инсулину и метаболизм глюкозы и могут быть мишенями при лечении сахарного диабета. Любители вина будут рады услышать, что компоненты красного вина активируют сиртуины, тем самым продлевая жизнь человека. Другие исследователи выявили, что такие факторы роста, как инсулиноподобный фактор роста, и внутриклеточные сигнальные пути, индуцированные сиртуинами, также влияют на продолжительность жизни [69]. Факторы транскрипции, активированные сигналами инсулиновых рецепторов, могут индуцировать гены, которые укорачивают жизнь, поэтому мутации инсулиновых рецепторов ее продлевают. В настоящее время все эти вопросы — область активных исследований.

Различные формы клеточных изменений и адапционных реакций, описанных в этой главе, охватывают широкий спектр — от адаптаций размера клеток, роста и функций до обратимых и необратимых повреждений клеток и апоптоза, патологических изменений в органеллах клетки и внутриклеточных накоплений, включая пигментации. На эти изменения ссылаются в следующих главах при клиническом описании заболеваний, т.к. все повреждения органов происходят в результате изменений структуры и функций клетки.

ЛИТЕРАТУРА

- Majno G: The Healing Hand: Man and Wound in the Ancient World. Cambridge, Harvard University Press, 1975, p 43.
- Anversa P, Nadal-Ginard B: Myocyte renewal and ventricular remodeling. *Nature* 415:240, 2002.
- Glass DJ: Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nat Cell Biol* 5:87, 2003.
- Frey N, Olson EN: Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol* 65:45, 2003.
- Heineke J, Molkentin JD: Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:589, 2006.
- Dorn GW: The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension* 49:962, 2007.
- Roots I et al. Genotype and phenotype relationship in drug metabolism. *Ernst Schering Res Found Workshop* 59:81, 2007.
- Tanimizu N, Miyajima A: Molecular mechanism of liver development and regeneration. *Int Rev Cytol* 259:1, 2007.
- Kandarian SC, Jackman RW: Intracellular signaling during skeletal muscle atrophy. *Muscle Nerve* 33:155, 2006.
- Sacheck JM et al.: Rapid disuse and denervation atrophy involve transcriptional changes similar to those of muscle wasting during systemic diseases. *FASEB J* 21:140, 2007.
- Tosh D, Slack JM: How cells change their phenotype. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:187, 2002.
- Slack JM: Metaplasia and transdifferentiation: from pure biology to the clinic. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:369, 2007.
- Edinger AL, Thompson CB: Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Curr Opin Cell Biol* 16:663, 2004.
- Kroemer G et al.: Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ* 12 (Suppl 2):1463, 2005.
- Golstein P, Kroemer G: Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci* 32:37, 2007.
- Vanlangenakker N et al.: Molecular mechanisms and pathophysiology of necrotic cell death. *Curr Mol Med* 8:207, 2008.
- Newmeyer DD, Ferguson-Miller S: Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death. *Cell* 112:481, 2003.
- Bernardi P et al.: The mitochondrial permeability transition from in vitro artifact to disease target. *FEBS J* 273:2077, 2006.
- Deng Z et al.: Calcium in cell injury and death. *Annu Rev Pathol* 1:405, 2006.
- Orrenius S et al.: Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:552, 2003.
- Valko M et al.: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39:44, 2007.
- Szabo C et al.: Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 6:662, 2007.
- Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol* 4:181, 2004.
- Ryter SW et al.: Mechanisms of cell death in oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 9:49, 2007.
- D'Autreaux B, Toledano MB: ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:813, 2007.
- Afanas'ev IB: Signaling functions of free radicals superoxide and nitric oxide under physiological and pathological conditions. *Mol Biotechnol* 37:2, 2007.
- Ke Q, Costa M: Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol* 70:1469, 2006.
- Rincon F, Mayer SA: Therapeutic hypothermia for brain injury after cardiac arrest. *Semin Neurol* 26:387, 2006.
- de Groot H, Rauen U: Ischemia-reperfusion injury: processes in pathogenetic networks: a review. *Transplant Proc* 39:481, 2007.
- Kaminski KA et al.: Oxidative stress and neutrophil activation—the two keystones of ischemia/reperfusion injury. *Int J Cardiol* 86:41, 2002.
- Zweier JL, Talukder MA: The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 70:181, 2006.
- Frangogiannis NG et al.: The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 53:31, 2002.
- Riedemann NC, Ward PA: Complement in ischemia reperfusion injury. *Am J Pathol* 162:363, 2003.
- Zhang M et al.: The role of natural IgM in myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 41:62, 2006.
- Bjornsson E: Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther* 79:521, 2006.
- Kaplowitz N: Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin Liver Dis* 22:137, 2002.
- Kerr JF et al.: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26:239, 1972.
- Metzstein MM et al.: Genetics of programmed cell death in *C. elegans*: past, present and future. *Trends Genet* 14:410, 1998.

39. Wyllie AH: Apoptosis: an overview. *Br Med Bull* 53:451, 1997.
40. Lavrik IN et al.: Caspases: pharmacological manipulation of cell death. *J Clin Invest* 115:2665, 2005.
41. McCarthy NJ, Evan GI: Methods for detecting and quantifying apoptosis. *Curr Top Dev Biol* 36:259, 1998.
42. Danial NN, Korsmeyer SJ: Cell death: critical control points. *Cell* 116:205, 2004.
43. Cory S, Adams JM: The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer* 2:647, 2002.
44. Riedl SJ, Salvesen GS: The apoptosome: signalling platform of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:405, 2007.
45. Vaux DL, Silke J: Mammalian mitochondrial IAP binding proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 304:499, 2003.
46. Shiozaki EN, Shi Y: Caspases, IAPs and Smac/DIABLO: mechanisms from structural biology. *Trends Biochem Sci* 29:486, 2004.
47. Joza N et al.: Genetic analysis of the mammalian cell death machinery. *Trends Genet* 18:142, 2002.
48. Wallach D et al.: Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms. *Annu Rev Immunol* 17:331, 1999.
49. Nagata S: Fas ligand-induced apoptosis. *Annu Rev Genet* 33:29, 1999.
50. Peter ME, Krammer PH: The CD95(APO-1/Fas) DISC and beyond. *Cell Death Differ* 10:26, 2003.
51. Callus BA, Vaux DL: Caspase inhibitors: viral, cellular and chemical. *Cell Death Differ* 14:73, 2007.
52. Ravichandran KS: "Recruitment signals" from apoptotic cells: invitation to a quiet meal. *Cell* 113:817, 2003.
53. Ogden CA, Elkon KB: Role of complement and other innate immune mechanisms in the removal of apoptotic cells. *Curr Dir Autoimmun* 9:120, 2006.
54. Fadeel B, Orrenius S: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease. *J Intern Med* 258:479, 2005.
55. Roos WP, Kaina B: DNA damage-induced cell death by apoptosis. *Trends Mol Med* 12:440, 2006.
56. Patil C, Walter P: Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus: the unfolded protein response in yeast and mammals. *Curr Opin Cell Biol* 13:349, 2001.
57. Schroder M, Kaufman RJ: The mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Biochem* 74:739, 2005.
58. Xu C et al.: Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest* 115:2656, 2005.
59. Macario AJ, Conway de Macario E: Sick chaperones, cellular stress, and disease. *N Engl J Med* 353:1489, 2005.
60. Marx J: Cell biology. A stressful situation. *Science* 313:1564, 2006.
61. Lin JH et al.: Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 3:399, 2008.
62. Rathmell JC, Thompson CB: Pathways of apoptosis in lymphocyte development, homeostasis, and disease. *Cell* 109 (Suppl):S97, 2002.
63. Russell JH, Ley TJ: Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol* 20:323, 2002.
64. Levine B: Eating oneself and uninvited guests: autophagy-related pathways in cellular defense. *Cell* 120:159, 2005.
65. Kundu M, Thompson CB: Autophagy: basic principles and relevance to disease. *Annu Rev Pathol* 3:427, 2008.
66. Maiuri MC et al.: Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:741, 2007.
67. Huang J, Klionsky DJ: Autophagy and human disease. *Cell Cycle* 6:1837, 2007.
68. Omary MB et al.: "Heads and tails" of intermediate filament phosphorylation: multiple sites and functional insights. *Trends Biochem Sci* 31:383, 2006.
69. Kenyon C: The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell* 120:449, 2005.
70. Martin GM, Oshima J: Lessons from human progeroid syndromes. *Nature* 408:263, 2000.
71. Hayflick L, Moorhead PS: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 25:585, 1961.
72. Patil CK et al.: The thorny path linking cellular senescence to organismal aging. *Mech Ageing Dev* 126:1040, 2005.
73. Blackburn EH: Switching and signaling at the telomere. *Cell* 106:661, 2001.
74. Stewart SA, Weinberg RA: Telomeres: cancer to human aging. *Annu Rev Cell Dev Biol* 22:531, 2006.
75. Collado M, Blasco MA, Serrano M: Cellular senescence in cancer and aging. *Cell* 130:223, 2007.
76. Balaban RS et al.: Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 120:483, 2005.
77. Lombard DB et al.: DNA repair, genome stability, and aging. *Cell* 120:497, 2005.
78. Kyng KJ, Bohr VA: Gene expression and DNA repair in progeroid syndromes and human aging. *Ageing Res Rev* 4:579, 2005.
79. Carrard G et al.: Impairment of proteasome structure and function in aging. *Int J Biochem Cell Biol* 34:1461, 2002.
80. Michan S, Sinclair D: Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J* 404:1, 2007.
81. Bordone L, Guarente L: Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6:298, 2005.



2

Острое и хроническое Воспаление

Общее представление о воспалении 48

Исторический аспект 48

Острое воспаление 49

Инициаторы острого воспаления 49

Сосудистые изменения при остром
воспалении 50

Реакции лейкоцитов при воспалении 52

Терминальная фаза острого воспаления 62

Медиаторы воспаления 62

Исходы острого воспаления 72

Морфология острого воспаления 73

Хроническое воспаление 76

Причины хронического воспаления 77

Морфология хронического воспаления 77

Роль макрофагов в развитии хронического
воспаления 77

Роль других клеток в развитии хронического
воспаления 79

Гранулематозное воспаление 80

Системные эффекты воспаления 81

**Последствия недостаточной или избыточной
воспалительной реакции 83**

Общее представление о воспалении

Существенное значение для выживания организмов имеет их способность избавляться от поврежденных или некротических клеток и внешних повреждающих агентов, например микробов. Ответ организма, призванный выполнять эту функцию, называют *воспалением*. Это основная защитная реакция, созданная для освобождения организма и от повреждающих агентов (например, микробов или токсинов), и от последствий повреждения (например, некротических клеток или тканей). Без воспаления инфекции протекали бы скрыто, раны никогда не заживали, а поврежденные ткани превращались бы в вечно гноящиеся раны. В клинической практике воспаление как общепатологический процесс является причиной развития многих заболеваний.

Воспаление — местная комплексная сосудисто-мезенхимальная тканевая реакция организма в ответ на повреждение. Основные «защитники» организма от внешних «захватчиков» — белки плазмы крови и циркулирующие в крови лейкоциты (белые кровяные тельца), а также тканевые фагоциты, образующиеся из циркулирующих в крови моноцитов. Циркуляция позволяет доставлять белки плазмы крови и лейкоциты в любую точку организма, где они необходимы. Поскольку повреждающие агенты, например микробы и некротические клетки, локализуются в тканях, лейкоциты и белки плазмы крови должны быть быстро доставлены в эти внесосудистые очаги. Воспалительный ответ координирует сосудистую реакцию и доставку лейкоцитов и белков плазмы крови в очаг воспаления.

Сосудистый и клеточный воспалительные ответы запускаются гуморальными стимулами, продуцируемыми различными клетками и производными белков плазмы крови в ответ на действие инициаторов — *медиаторов воспаления*. Выработку медиаторов воспаления может вызвать микробная инфекция, некроз тканей (независимо от его причины) и даже гипоксия. Медиаторы запускают и усиливают воспалительный ответ и определяют его тип, тяжесть и клинко-морфологические проявления.

Воспаление может быть *острым* или *хроническим* в зависимости от природы повреждающего агента и эффективности реакции организма, заключающейся либо в элиминации агента, либо в повреждении тканей. Острое воспаление имеет быстрое начало (несколько минут) и короткую продолжительность (несколько часов или дней). Его основными чертами являются экссудация жидкости и белков плазмы крови (отек) и миграция лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов (*полиморфно-ядерных лейкоцитов*). Если при остром воспалении организму удастся успешно уничтожить агент, его вызвавший, реакция затухает, в противном случае повреждающий агент персистирует в тканях, и воспаление переходит в хроническую фазу. Хроническое воспаление может следовать за острым или протекать без симптомов. Хроническое воспаление характеризуется более длительным течением и сопровожда-

ется лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией, неоваскуляризацией (образованием кровеносных сосудов), фиброзом и разрушением ткани.

При элиминации повреждающего агента воспалительная реакция разрешается быстро, что связано с прекращением продукции медиаторов воспаления, а также с коротким периодом жизни лейкоцитов в тканях. Кроме того, активируются противовоспалительные механизмы, которые контролируют реакцию и не ограничивают повреждение тканей.

Воспалительная реакция тесно связана с процессом репарации. Одновременно с уничтожением повреждающего агента и отграничением его от окружающих тканей запускаются реакции, призванные восстановить поврежденную ткань. Репарация обычно начинается вместе с воспалением и завершается после нейтрализации повреждающего агента. Поврежденная ткань может заместиться собственными паренхиматозными клетками; этот процесс называют *регенерацией* (*полным восстановлением, реституцией*). Поврежденная ткань может заместиться фиброзной тканью, заполняющей дефекты; этот процесс называют *репарацией* (*образованием рубца, субституцией*). Но чаще всего эти два процесса комбинируются (см. главу 3).

В некоторых случаях воспаление может стать опасным. Механизмы, созданные для разрушения повреждающих агентов и некротических тканей, обладают способностью повреждать нормальные ткани. Если воспаление недостаточно регулируется макроорганизмом, то оно становится причиной повреждения собственных тканей и развития заболеваний, например ревматоидного артрита, атеросклероза и фиброза легких, а также смертельно опасных реакций гиперчувствительности в ответ на укусы насекомых, лекарственные средства и токсины. В клинической практике большое внимание уделяется нежелательным последствиям воспаления. Существует большое количество противовоспалительных препаратов, контролирующих неблагоприятные последствия воспаления, не препятствуя его полезному воздействию.

Воспаление может лежать в основе развития различных заболеваний, которые, как предполагают, не являются наследственными. Например, хроническое воспаление развивается при атеросклерозе, сахарном диабете типа II, дегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, и может предшествовать развитию злокачественных опухолей. Изучив широкий спектр неблагоприятных последствий воспаления, его можно назвать «молчаливым убийцей».

Исторический аспект

Впервые воспаление было описано в египетских папирусах, датированных III тысячелетием до н.э. В I в. н.э. римский писатель Цельс описал четыре признака воспаления: *rubor* (покраснение), *tumor* (отек), *calor* (жар) и *dolor* (боль) [1]. Эти признаки более характерны для острого воспаления, чем для хронического. Пятый клинический признак — *functio laesa* (утрата функции) — был добавлен немецким ученым Рудольфом

Вирховым в XIX в. В 1793 г. шотландский хирург Джон Хантер заметил, что воспаление — это не болезнь, а неспецифический ответ организма, обладающий целительным действием для него, что сегодня является очевидным фактом [2]. В 1880-х гг. русский биолог Илья Мечников открыл процесс фагоцитоза. Вонзая в прозрачное тело личинки морской звезды шип розы, он наблюдал, что через несколько часов шип был окутан слоем «подвижных клеток» [3]. Ученый пришел к выводу, что целью воспаления является транспортировка фагоцитов к месту повреждения для поглощения поражающих бактерий. Эта концепция подверглась сатирическим нападкам со стороны Дж. Б. Шоу в его пьесе «Дилемма доктора», в которой панацея от болезней должна заключаться в «стимулировании фагоцитов». Сэр Томас Льюис, изучавший воспалительный ответ в коже, выдвинул гипотезу, что такие химические вещества, как гистамин (образующиеся локально в ответ на повреждения), опосредуют сосудистые изменения при воспалении. Его гипотеза легла в основу открытий химических медиаторов воспаления и использования противовоспалительных препаратов в клинической практике.

Острое воспаление

Острое воспаление — быстрая реакция организма, заключающаяся в доставке лейкоцитов и таких белков плазмы крови, как антитела, в очаг инфекции или повреждения ткани. Острая воспалительная реакция состоит из трех важных компонентов: (1) дилатации сосудов (увеличения диаметра сосудов), что приводит к усилению притока крови (эритеме); (2) выхода белков плазмы крови и лейкоцитов из кровотока вследствие структурной перестройки микроциркуляторного русла; (3) миграции лейкоцитов из микроциркуляторного русла, их накопления в очаге повреждения и активации для уничтожения повреждающего агента (рис. 2.1).

ИНИЦИАТОРЫ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Острое воспаление могут спровоцировать различные факторы:

- **инфекционные** (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные) и **микробные токсины**. Являются наиболее распространенными и значимыми причинами развития воспаления. Организм млекопитающих обладает многими механизмами распознавания присутствия микробов. Наиболее важные рецепторы микробных продуктов — *Toll*-подобные рецепторы (TLR), именуемые так по названию *Toll*-белка *Drosophila*, и несколько цитоплазматических рецепторов, которые могут определять бактерии, вирусы и грибы (см. главу 6). Активация этих рецепторов запускает сигнальные пути, стимулирующие продукцию различных медиаторов;
- **некроз ткани** независимо от причины, его вызвавшей, включая ишемию (как при инфаркте

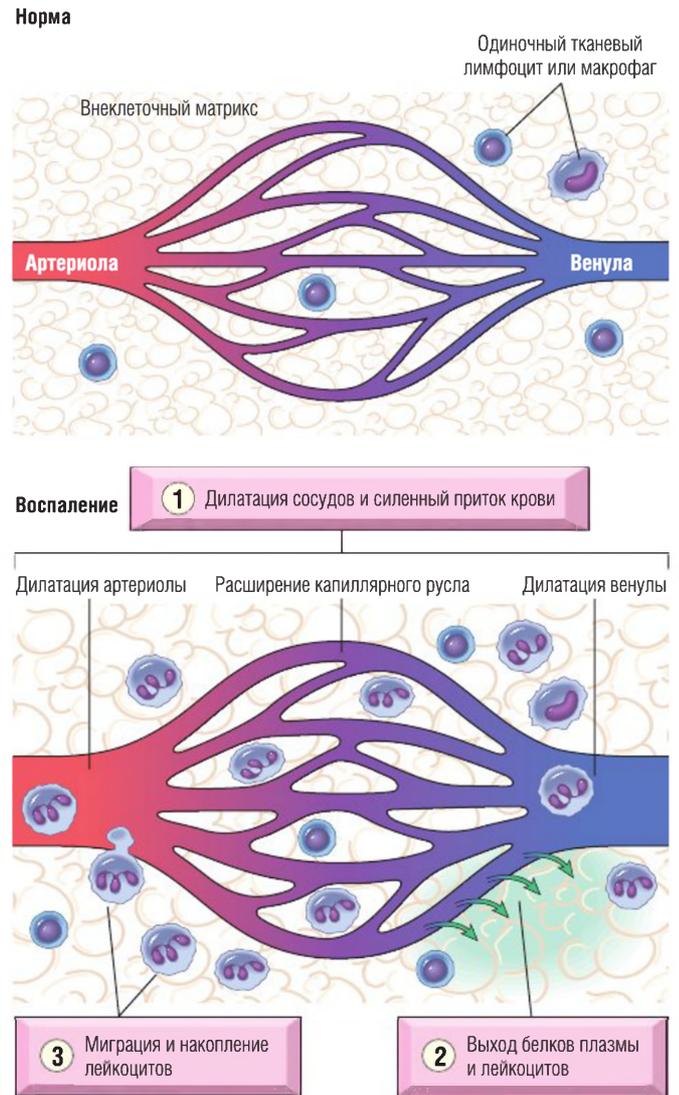


РИС. 2.1 Основные проявления острой воспалительной реакции в сравнении с нормой.

миокарда), травму, физическое и химическое повреждение (например, термическое при ожогах или обморожениях, облучение, воздействие некоторых химических веществ окружающей среды). Известно, что некоторые молекулы, высвобождаемые из некротических клеток, вызывают воспаление. Это относится к мочевой кислоте (метаболиту пуринового обмена), аденозинтрифосфату (фактору энергетического депо в норме), ДНК-связанному белку из высокомолекулярной группы 1 (HMGB1) с неизвестной функцией и даже к ДНК, если она выходит в цитоплазму, а не располагается изолированно в ядре, как должно быть в норме [4]. *Гипоксия*, часто лежащая в основе повреждения клетки, тоже является индуктором воспалительного ответа. Этот ответ в большей степени опосредован гипоксия-индуцибельным фактором 1 α (HIF-1 α), который продуцируется клетками при кислородном голодании и активирует транскрипцию множества

генов, вовлеченных в воспаление, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста, который увеличивает сосудистую проницаемость [5];

- *инородные тела*. Вызывают травматическое повреждение ткани или ее заселение микробами, что влечет воспаление;
- *иммунопатологические реакции* (также называемые реакциями гиперчувствительности). При этих реакциях ткани организма повреждает иммунная система, в норме выполняющая защитную функцию. Повреждающие иммунные реакции направляются против собственных антигенов, вызывая аутоиммунные заболевания, или могут быть излишне сильными реакциями в ответ на попадание в организм веществ из внешней среды или микробов. При таких заболеваниях воспаление является основной причиной повреждения ткани (см. главу 6). Поскольку в такой ситуации невозможно удалить активатор воспалительных ответов, аутоиммунные реакции становятся персистирующими и плохо контролируемы, что приводит к хроническому воспалению, которое является важным компонентом многих заболеваний. Говоря об этой группе нарушений, часто используют термин «иммуноопосредованные воспалительные заболевания». Воспаление индуцируется цитокинами, продуцируемыми Т-лимфоцитами и другими клетками иммунной системы (см. главу 6).

Все воспалительные реакции имеют одни и те же основные признаки, однако различные повреждающие агенты могут вызывать совершенно разные реакции.

СОСУДИСТЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ВОСПАЛЕНИИ

При воспалении кровеносные сосуды претерпевают ряд изменений, направленных на максимальный выход белков плазмы и клеток крови из кровотока в очаг инфекции или повреждения. Выход жидкой части крови, белков плазмы и клеток крови из сосудистой системы в интерстициальную ткань или полости тела называют *экссудацией*. *Экссудат* — жидкость, которая скапливается вне сосудов в полостях тела, имеет высокую концентрацию белка и содержит клетки и клеточный детрит. Экссудат высокоспецифичен для определения тяжести процесса. Само его присутствие подразумевает повышение проницаемости мелких кровеносных сосудов в области повреждения и наличие воспалительной реакции (рис. 2.2).

Экссудат следует отличать от трансудата. *Трансудат* — жидкость с низким содержанием белка (в основном это альбумин), в которой мало или практически отсутствует клеточный материал и которая имеет низкую специфичность для определения тяжести процесса. Это, по существу, ультрафильтрат плазмы крови, являющийся результатом осмотического и гидростатического дисбаланса при ее выходе через стенку сосуда без увеличения сосудистой проницаемости (см. главу 4). *Отек* указывает на избышек жидкости в

интерстициальной ткани или серозных полостях; эта жидкость является трансудатом. *Гной* — воспалительный экссудат, насыщенный лейкоцитами (преимущественно нейтрофилами), детритом мертвых клеток и во многих случаях микробами.

Сосудистая реакция при остром воспалении заключается в изменении кровотока и сосудистой проницаемости. При репарации и хроническом воспалении заметна пролиферация кровеносных сосудов (*ангиогенез*) (см. главу 3).

Изменение кровотока и диаметра сосудов

Изменение кровотока и диаметра сосудов начинается сразу после повреждения и состоит из следующих процессов:

- вазодилатация — один из ранних симптомов острого воспаления, иногда она следует за транзитной констрикцией артериол, длящейся несколько секунд. Сначала вазодилатация распространяется на артериолы, а потом и капилляры, что ведет к усилению капиллярного кровотока этой области. В результате повышается приток крови, являющийся причиной повышения температуры и покраснения кожи (*эритемы*) в очаге воспаления. Вазодилатация индуцирована действием на сосуды гладких мышц нескольких медиаторов, особенно гистамином и оксидом азота;
- вазодилатация быстро сменяется повышенной сосудистой проницаемостью микроциркуляторного русла с выходом насыщенной белками жидкости во внесосудистые ткани (см. далее);
- потеря жидкости и увеличение диаметра сосудов приводят к замедлению кровотока, концентрации эритроцитов в мелких сосудах и повышению вязкости крови. Эти изменения вызывают дилатацию мелких сосудов, наполненных медленно двигающимися эритроцитами. Такое состояние, называемое *стазом*, проявляется *гиперемией* (местным покраснением) вовлеченной ткани;
- по мере развития стаза в сосудистой эндотелии накапливаются лейкоциты крови, преимущественно нейтрофилы. В это же время эндотелиальные клетки активируются медиаторами, образованными в участках инфекционного и тканевого повреждения, и экспрессируют увеличенное количество адгезивных молекул. Затем лейкоциты прилипают к эндотелию. Вскоре после этого они мигрируют через сосудистую стенку в интерстициальную ткань (последовательность событий см. далее).

Повышение сосудистой проницаемости

Основной маркер острого воспаления — повышенная сосудистая проницаемость, ведущая к выходу насыщенного белками экссудата во внесосудистое пространство, что приводит к воспалительному отеку.

Механизмы повышения сосудистой проницаемости (рис. 2.3):

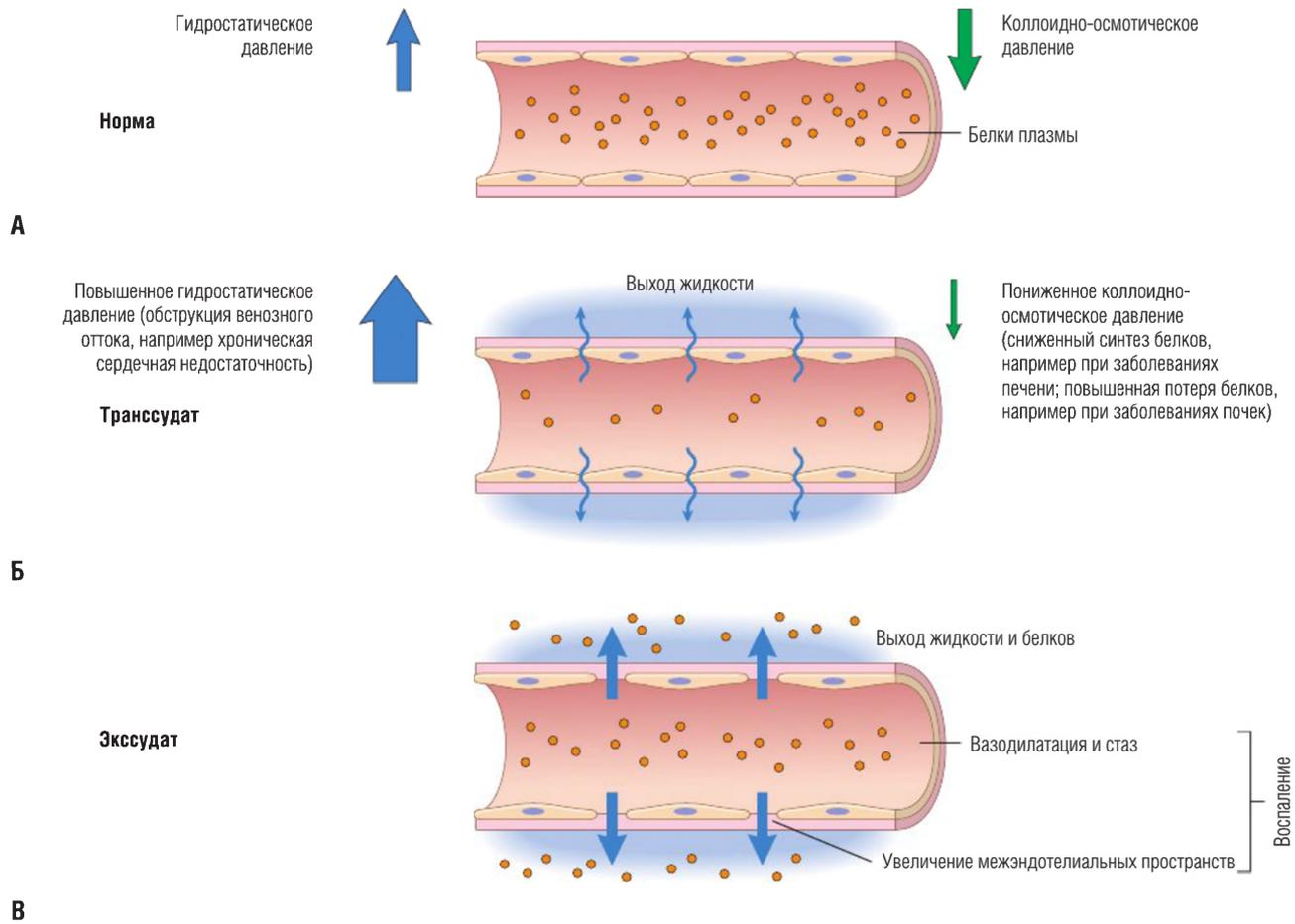


РИС. 2.2 Формирование транссудата и экссудата. (А) Нормальное гидростатическое давление (голубые стрелки) ≈ 32 мм рт. ст. в артериальном конце капиллярного русла и 12 мм рт. ст. — в венозном конце; среднее коллоидно-осмотическое давление в тканях ≈ 25 мм рт. ст. (зеленые стрелки), что равно среднему давлению в капиллярах. (Б) Транссудат формируется при выходе жидкости за пределы сосуда из-за повышенного гидростатического давления или сниженного коллоидно-осмотического давления. (В) Экссудат формируется при воспалении из-за повышения сосудистой проницаемости в результате увеличения межэндотелиальных пространств.

- *сокращение эндотелиальных клеток, приводящее к увеличению межэндотелиальных пространств (образованию межклеточных щелей).* Это наиболее распространенный механизм повышения сосудистой проницаемости, который активируется гистамином, брадикинином, лейкотриеном, субстанцией Р нейропептида и многими другими химическими медиаторами [6, 7]. Такие изменения называют *немедленной транзиторной реакцией*, т.к. они после действия медиатора развиваются быстро и длятся недолго (15–30 мин). В некоторых случаях (например, после ожогов, рентгеновского или ультрафиолетового облучения либо действия определенных бактериальных токсинов) повышение сосудистой проницаемости «запаздывает» на 2–12 час и длится от нескольких часов до нескольких дней. Такое отсроченное пролонгированное повышение сосудистой проницаемости может быть вызвано сокращением эндотелиальных клеток или повреждением средней тяжести. Ярким примером этого состояния могут служить проявления солнечного ожога;
- *повреждение эндотелия, приводящее к некрозу и отщеплению эндотелиальных клеток* [8]. Прямое повреждение эндотелия происходит при тяжелых повреждениях, например при ожогах или действии микробов, тропных к эндотелиальным клеткам [9]. Нейтрофилы, прилипающие к эндотелию во время воспаления, также могут повредить его и таким образом усилить реакцию. В большинстве случаев стенки сосудов становятся проницаемыми сразу после повреждения. Это состояние сохраняется несколько часов, до тех пор пока поврежденные сосуды не тромбируются или не репарируются;
- *увеличение транспорта жидкостей и белков через эндотелиальную клетку (транцитоз).* В данный процесс могут вовлекаться канальцевые структуры, состоящие из безоболочечных везикул и вакуолей — везикуло-вакуолярные органеллы, которые располагаются преимущественно вблизи межклеточных контактов [10]. Такие стимулы, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (см. главу 3), вероятно, запускают процесс экссудации через сосудистую стенку частично путем

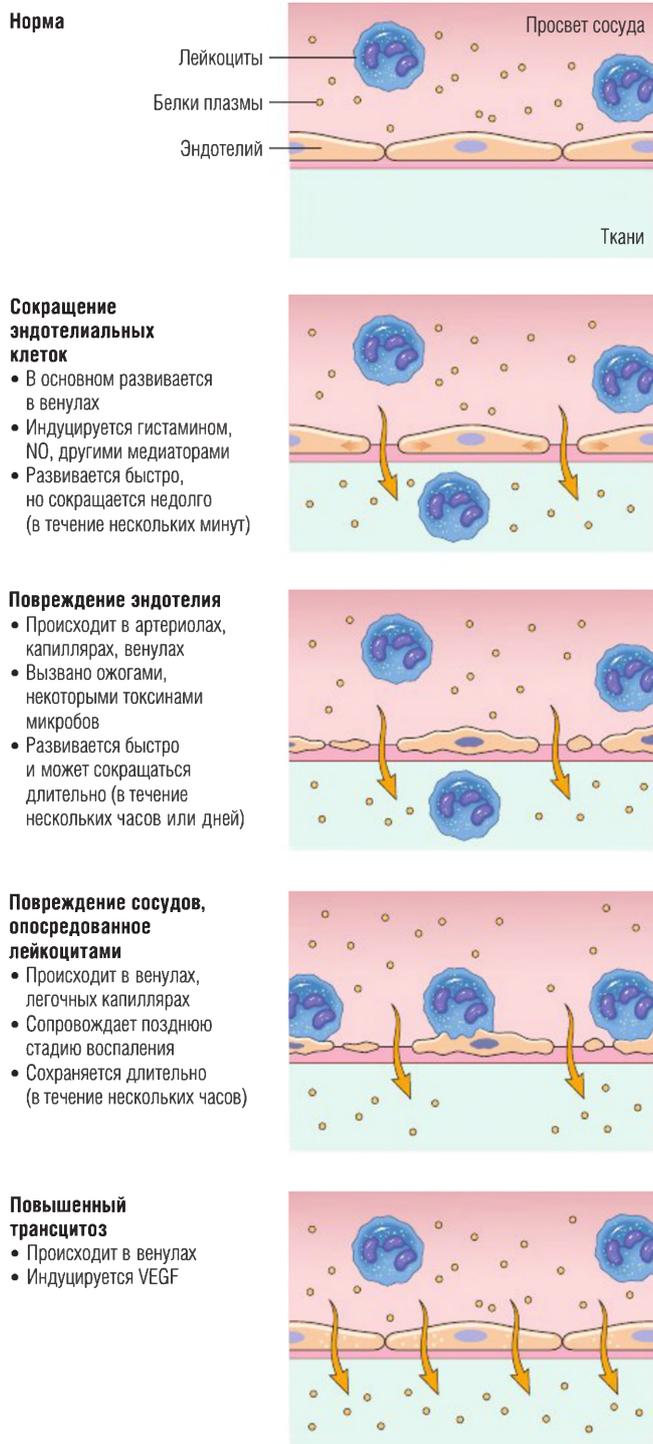


РИС. 2.3 Основные механизмы повышения сосудистой проницаемости при воспалении, их свойства и основные причины развития. NO — оксид азота; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

увеличения количества и размера таких канальцевых структур.

Перечисленные механизмы увеличения сосудистой проницаемости в большей или меньшей степени участвуют в реакции на действие большинства провоспалительных активаторов. Например, на разных ста-

диях гипертермии подтекание является результатом химически опосредованного эндотелиального сокращения и прямого лейкоцит-зависимого эндотелиального повреждения. Экссудация через стенку сосуда, вызванная всеми этими механизмами, может привести к жизнеугрожающей потере жидкости у сильно обгоревших пациентов.

Реакции лимфатических сосудов

Кроме кровеносных сосудов в воспалительном процессе участвуют лимфатические сосуды. Система лимфатических сосудов и лимфоузлов фильтрует и контролирует тканевые жидкости. Лимфатические сосуды дренируют лишь малое количество внесосудистой жидкости, просочившейся из капилляров. При воспалении ток лимфы увеличивается, что помогает организму дренировать воспалительную отечную жидкость, накапливающуюся из-за увеличенной сосудистой проницаемости. Помимо жидкости в лимфу могут попасть лейкоциты, мертвые клетки и микробы. Подобно кровеносным сосудам, лимфатические сосуды пролиферируют во время воспалительных реакций, чтобы справиться с увеличенной нагрузкой [11, 12]. Лимфатические сосуды и дренирующие лимфоузлы могут вторично воспалиться (в первом случае воспаление носит название *лимфангит*, во втором — *лимфаденит*). Воспаленные лимфоузлы часто увеличены в результате гиперплазии лимфоидных фолликулов и увеличения количества лимфоцитов и макрофагов. Это проявление патологических изменений называют *реактивным* или *воспалительным лимфаденитом* (см. главу 13). Для клиницистов появление рядом с кожной раной красных тяжей — признак раневой инфекции. Эти тяжи располагаются по ходу лимфатических каналов и являются диагностическим признаком лимфангита, который может сопровождаться болезненным увеличением регионарных лимфатических узлов — лимфаденитом.

РЕАКЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Важная функция воспалительной реакции заключается в накоплении в очаге повреждения лейкоцитов и их активации для элиминации повреждающих агентов (см. ранее). Лейкоциты при типичных воспалительных реакциях отвечают за фагоцитоз и представлены нейтрофилами и макрофагами, которые поглощают бактерии и другие микробы и элиминируют некротическую ткань и инородные субстанции. Цена этого защитного потенциала лейкоцитов высока. При излишней активации лейкоциты, разрушающие бактерии и некротические ткани, могут повредить и нормальную ткань, вызвать ее вторичное повреждение и продлить воспаление.

Участие лейкоцитов в воспалительном процессе осуществляется в следующей последовательности: (1) выход из кровотока через стенку сосуда в окружающую ткань; (2) распознавание микробов и некротической ткани; (3) фагоцитоз и удаление повреждающего агента.

Мобилизация лейкоцитов в очаги инфекции и повреждения

Мобилизация лейкоцитов из просвета сосуда через его стенку в интерстициальную ткань (*экстравазация*) может быть разделена на несколько последовательных этапов [13] (рис. 2.4):

- *маргинация, роллинг и адгезия лейкоцитов к эндотелию в просвете сосуда.* В норме сосудистый эндотелий в неактивном состоянии не адгезирует клетки из кровотока и не препятствует их прохождению. При воспалении лейкоциты приклеиваются к эндотелию перед выходом из просвета сосуда через стенку;
- *миграция лейкоцитов через слой эндотелия и стенку сосуда;*
- *миграция лейкоцитов в ткани под действием хемотаксической активации.*

Маргинация, роллинг и адгезия лейкоцитов к эндотелию в просвете сосуда. При нормальном венозном кровотоке эритроциты движутся в центре потока крови, отесняя лейкоциты к стенке сосуда. Поскольку уже на ранних стадиях воспаления кровотоки замедляются (стаз) и меняются гемодинамические условия (падает напряжение сосудистой стенки), то все большее количество лейкоцитов занимает периферическую позицию в кровотоке вдоль поверхности эндотелия.

Этот процесс перераспределения лейкоцитов называют *маргинацией*. Далее отдельные лейкоциты или их скопления ненадолго прилипают к эндотелию, отделяются и опять прилипают, как бы перекатываясь по стенке сосуда. Такое перемещение лейкоцитов вдоль сосудистой стенки называют *роллингом*. В некоторой точке клетка останавливается и в этот момент плотно прилипает к эндотелию (происходит *адгезия*).

Адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам опосредована молекулами адгезии, экспрессию которых на обоих типах клеток усиливают секретированные белки — цитокины [13, 14]. Цитокины секретируются клетками тканей в ответ на появление микробов или других повреждающих агентов, тем самым обеспечивая миграцию лейкоцитов в места присутствия этих агентов. Начальные роллинговые взаимодействия опосредованы семейством белков селектинов [15, 16] (табл. 2.1). Существует три типа селектинов: один экспрессируется на лейкоцитах (L-селектин), другой — на эндотелии (E-селектин), а третий — на тромбоцитах и эндотелии (P-селектин). Лиганды к селектинам — это сialiрированные олигосахариды, связанные с муциноподобными гликопротеиновыми структурами. Экспрессия селектинов и их лигандов регулируется цитокинами, продуцируемыми в ответ на инфекционное повреждение. Тканевые макрофаги, тучные клетки и эндотелиальные клетки первыми взаимодействуют с

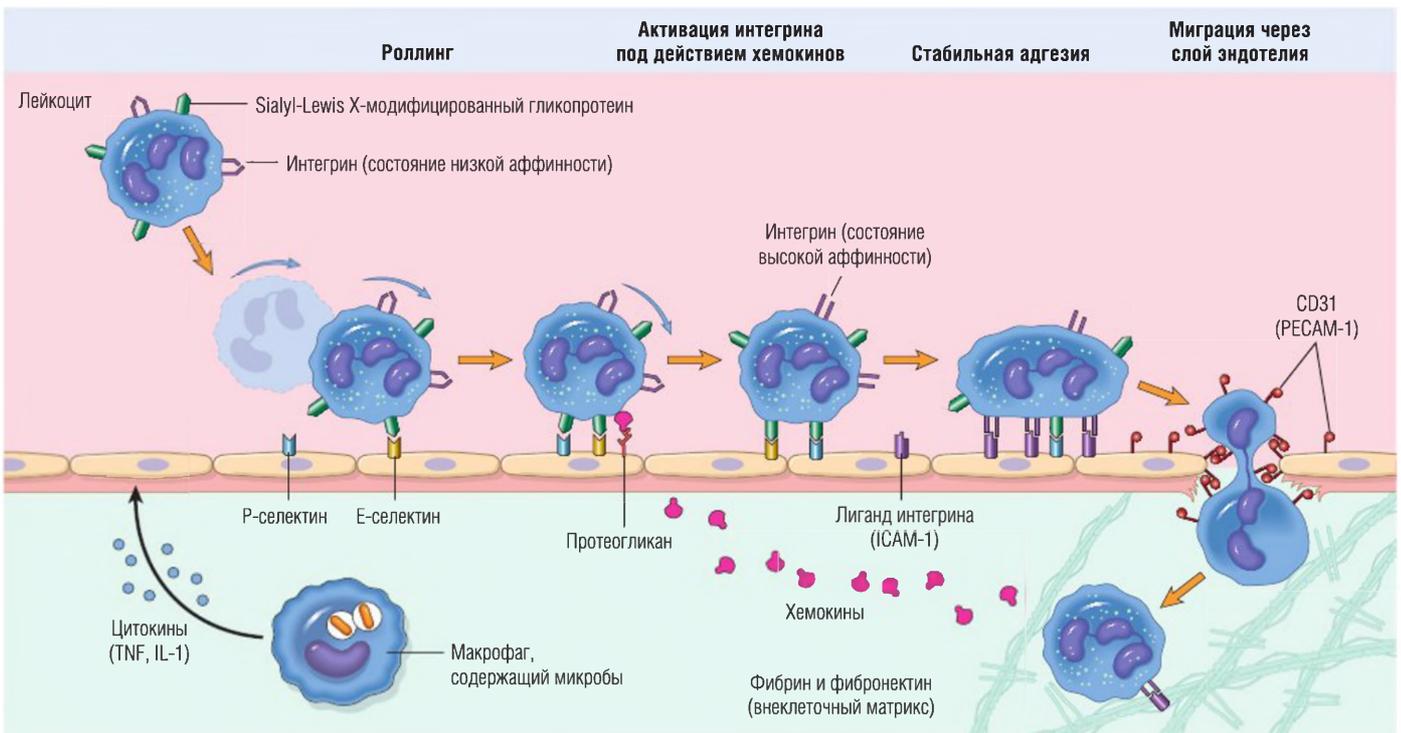


РИС. 2.4 Многоэтапный процесс миграции лейкоцита через стенку сосуда на примере нейтрофила. Сначала лейкоцит перекатывается по поверхности эндотелия, потом становится активированным и адгезируется к эндотелию, затем проходит сквозь него, проникает через базальную мембрану и мигрирует в участок повреждения ткани под действием хемоаттрактантов. На разных этапах этого процесса работают разные основные молекулы: селектины — при роллинге, хемокины (обычно представленные в связанном виде с протеогликанами) — при активации нейтрофилов для повышения сродства интегринов, интегрины — для стойкой адгезии, CD31 (PECAM-1) — для трансмиграции. Нейтрофилы экспрессируют низкие уровни L-селектина; они связываются с эндотелием преимущественно через P- и E-селектины. ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1; IL — интерлейкин; PECAM-1 — тромбоцитарная молекула адгезии эндотелиальных клеток 1; TNF — фактор некроза опухоли.

ТАБЛИЦА 2.1 Эндотелиально-лейкоцитарные молекулы адгезии

Эндотелиальные молекулы	Лейкоцитарные молекулы	Основная функция
P-селектин	Sialyl-Lewis X-модифицированные белки	Роллинг (нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты)
E-селектин	Sialyl-Lewis X-модифицированные белки	Роллинг и адгезия (нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты)
GlyCam-1, CD34	L-селектин*	Роллинг (нейтрофилы, моноциты)
ICAM-1 (семейство Ig)	Интегрины CD11/CD18 (β_2) (LFA-1, Mac-1)	Адгезия, остановка, трансмиграция (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты)
VCAM-1 (семейство Ig)	Интегрин VLA-4 (β_1)	Адгезия (эозинофилы, моноциты, лимфоциты)

* Нейтрофилы слабо экспрессируют L-селектин, который участвует в адгезии циркулирующих Т-лимфоцитов в венуле с высоким эндотелием лимфатических узлов и лимфоидной ткани слизистых оболочек, а затем в хоуминге лимфоцитов.

ICAM-1 — молекулы межклеточной адгезии 1; Ig — иммуноглобулин; VCAM-1 — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1.

микробами и некротической тканью и реагируют, секретируя несколько цитокинов (см. главу 6), в т.ч. TNF [17], интерлейкин-1 (IL-1) [18] и хемокины (хемотаксические цитокины, хемоаттрактанты) [19, 20]. TNF и IL-1, выявляемые на эндотелиальных клетках посткапиллярных венул, соседствующих с инфекцией, индуцируют скоординированную экспрессию множества молекул адгезии (рис. 2.5). В течение 1–2 час эндотелиальные клетки начинают экспрессировать E-селектин и лиганды к L-селектину. Другие медиаторы, такие как гистамин, тромбин и фактор активации тромбоцитов, описанные далее, стимулируют перераспределение P-селектина из его обычного внутриклеточного депо в гранулах эндотелиоцитов (названных *тельцами Вейбеля–Паладе*) на поверхность клетки. Лейкоциты экспрессируют L-селектин, а также лиганды к E- и P-селектинам, все они связываются с молекулами на эндотелиальных клетках. Эти низкоаффинные связи легко разрушаются под действием сил кровотока. В результате связанные лейкоциты прилипают, отделяются, опять прилипают, таким образом перемещаясь по поверхности эндотелия.

Слабые роллинговые связи позволяют лейкоцитам замедлить ход и связаться с эндотелием более прочно. Плотность адгезии опосредована семейством лейкоцитарных поверхностных гетеродимерных белков *интегринов* [21] (см. табл. 2.1). TNF и IL-1 индуцируют экспрессию эндотелиальными клетками лигандов к интегрину, в основном к молекулам адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM-1) (для интегрина VLA-4) и к молекулам межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) (для интегрinov LFA-1 и Mac-1). В норме лейкоциты экспрессируют интегрин с низкой аффинностью. Тем временем хемокины, образованные в месте повреждения, попадают в просвет сосуда, прикрепляются к протеогликанам эндотелиальных клеток и концентрируются на поверхности эндотелия. Эти хемокины связываются и активируют роллинговые лейкоциты. В результате лейкоцитарные интегрин VLA-4 и LFA-1 превращаются в высокоаффинные [22]. Комбинация цитокин-индуцированной экспрессии лигандов интегрinov на эндотелии и активация лейкоцитарных

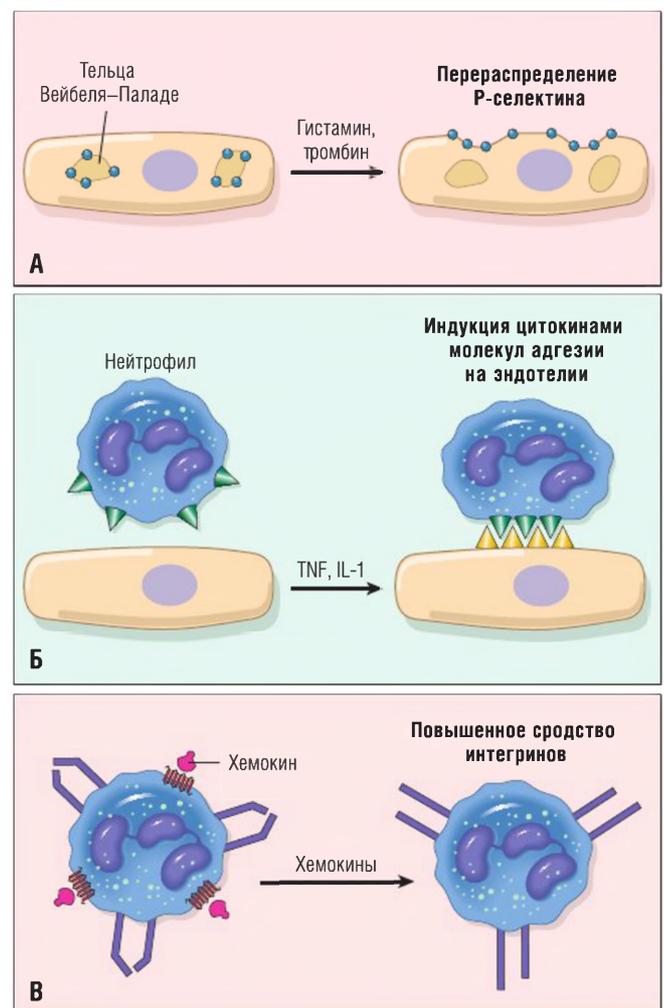


РИС. 2.5 Регуляция экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками и лейкоцитами. (А) Перераспределение P-селектина из внутриклеточных запасов на поверхность клетки. (Б) Повышенная экспрессия на поверхности клетки селектинов и лигандов к интегрину при цитокиновой активации эндотелия. (В) Повышение сродства интегрinov, индуцированное хемокинами. Кластеризация интегрinov участвует в повышении их сродства (не показано). IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли.

интегринов приводит к плотному интегрин-опосредованному сцеплению лейкоцитов с эндотелием в очаге воспаления. Лейкоциты перестают перемещаться, их цитоскелет реорганизуется, и они распределяются по эндотелиальной поверхности.

Миграция лейкоцитов через слой эндотелия и стенку сосуда. Следующий этап в процессе мобилизации лейкоцитов — *трансмиграция*, или *диapedез* (миграция лейкоцитов через слой эндотелия). Трансмиграция происходит преимущественно в посткапиллярных венах. На адгезированные лейкоциты действуют хемокины, стимулируя выход лейкоцитов через межэндотелиальные пространства в соответствии с градиентом концентрации хемокинов и перемещение к месту раны или инфекции, где хемокины были образованы [23]. В процессе миграции лейкоцитов участвуют несколько молекул, располагающихся в межклеточных соединениях между эндотелиальными клетками. Эти молекулы включают тромбоцитарную молекулу адгезии эндотелиальных клеток 1 (PECAM-1), или CD31, из суперсемейства Ig [24] и несколько молекул адгезии [25]. После прохождения через эндотелий лейкоциты просачиваются через базальную мембрану (возможно, за счет выделения коллагеназ) в окружающую сосуды ткань. Затем клетки мигрируют по градиенту концентрации хемокинов и накапливаются вне сосуда. В соединительной ткани лейкоциты адгезируются к ВКМ за счет способности интегринов и CD44 связываться с белками матрикса. Таким образом лейкоциты попадают в нужное место.

Наиболее яркое доказательство важности лейкоцитарных молекул адгезии — существование генетических дефектов этих молекул, приводящих к интеркуррентным бактериальным инфекциям, развивающимся вследствие нарушения адгезии лейкоцитов и недостаточной воспалительной реакции [26]. Индивиды с дефицитом адгезии типа I имеют нарушения биосинтеза β_2 -цепи, общей для интегринов LFA-1 и Mac-1. Дефицит адгезии типа II вызывается отсутствием sialyl-Lewis X (фукозосодержащего лиганда к E- и P-селектинам) в результате дефекта фукозилтрансферазы — фермента, присоединяющего части фукозы к белковым каркасам.

Миграция лейкоцитов в ткани под действием хемотаксической активации. После выхода из просвета сосуда лейкоциты направляются в очаг повреждения. Этот процесс называют *хемотаксисом*. Хемотаксисом могут быть и экзогенные, и эндогенные субстанции. Самые распространенные экзогенные агенты — *продукты бактерий*, в т.ч. пептиды, которые имеют в своем составе концевую аминокислоту N-формилметионин и некоторые липиды. Эндогенные хемотаксисомы включают следующие химические медиаторы воспаления: (1) цитокины, особенно семейства хемокинов (например, IL-8); (2) компоненты системы комплемента, особенно C5a; (3) метаболиты арахидоновой кислоты, в основном лейкотриен B_4 (см. далее). Все эти хемотаксические агенты связываются со специфическими 7-трансмембранными G-белок-связанными рецепторами на поверхности лейкоцитов [27]. Сигналы, передающиеся через эти рецепторы, активи-

руют вторичные мессенджеры, повышающие уровень кальция в цитозоле и, в свою очередь, активирующие малые гуанозинтрифосфатазы семейства Ras/Rho/cdc42 и множество киназ. Эти сигналы вызывают полимеризацию актина, приводящую к увеличению его количества в передней части клетки и оттеснению миофиламентов назад. Лейкоцит передвигается, образуя свои филоподии, которые тянут заднюю часть клетки в направлении движения, как автомобиль с передним приводом (рис. 2.6). В конечном итоге лейкоцит мигрирует к агенту воспаления в соответствии с градиентом концентрации локально продуцируемых хемотаксантов.

Природа лейкоцитарного инфильтрата варьирует в зависимости от длительности воспаления и типа его агента. При большинстве форм острого воспаления в воспалительном инфильтрате в первые 6–24 час доминируют нейтрофилы, через 24–48 час они заменяются моноцитами (рис. 2.7). Есть несколько причин для раннего появления нейтрофилов: они самые многочисленные в крови; быстрее реагируют на хемокины и могут более плотно прикрепляться к адгезивным молекулам, таким как P- и E-селектины. Нейтрофилы имеют короткий период жизни: после выхода в ткань подвергаются апоптозу и исчезают в течение 24–48 час. Моноциты могут не только дольше сохраняться в тканях, но и делиться посредством митоза, становясь доминирующей популяцией клеток при хроническом воспалении. Однако есть исключения. При определенных инфекциях, например синегнойной, клеточный

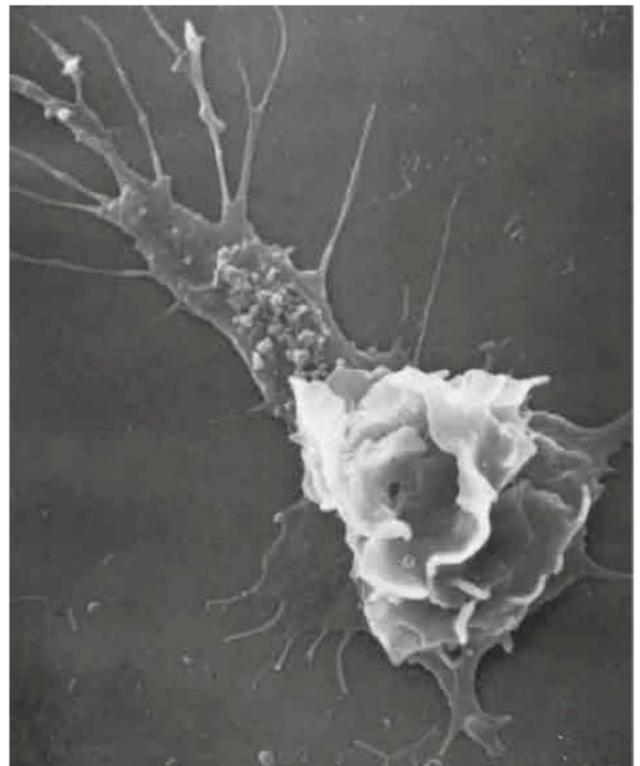


РИС. 2.6 На электронограмме движущегося лейкоцита в клеточной культуре видны его филоподии (вверху слева) и тянущийся хвост [Morris J. Karnovsky, Harvard Medical School, Boston, MA].

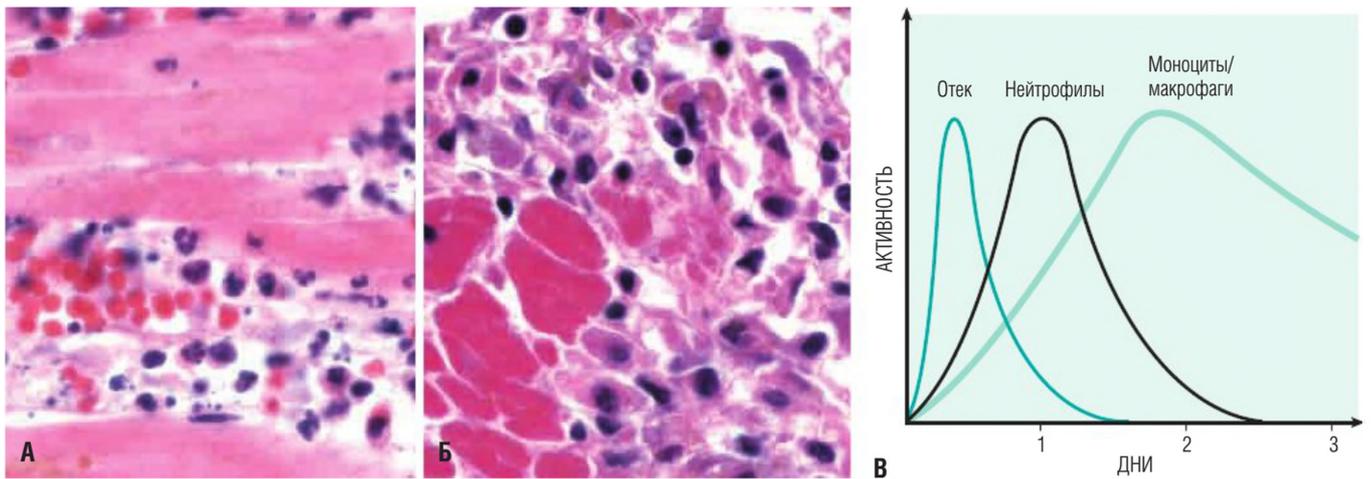


РИС. 2.7 Лейкоцитарный инфильтрат при воспалительных реакциях. Ранняя (нейтрофильная) (А) и поздняя (мононуклеарная) (Б) фазы образования инфильтрата в зоне демаркационного воспаления при инфаркте миокарда. (В) Кинетика отека и клеточной инфильтрации.

инфильтрат представлен преимущественно нейтрофилами, при вирусных инфекциях первыми клетками, появляющимися в воспалительном инфильтрате, могут быть лимфоциты, а при некоторых реакциях гиперчувствительности основными клетками инфильтрата могут быть эозинофилы.

Понимание молекулярных механизмов мобилизации и миграции лейкоцитов привело к открытию большого количества потенциальных мишеней для лечения и контроля воспаления [14]. Вещества, блокирующие TNF (один из основных цитокинов при мобилизации лейкоцитов), являются наиболее эффективными лекарственными средствами, когда-либо разработанными для лечения хронических воспалительных заболеваний. Антагонисты лейкоцитарных интегринов (например, VLA-4), селектинов и хемокинов одобрены для лечения воспалительных заболеваний или находятся в стадии клинических исследований. Предположительно эти антагонисты смогут не только эффективно контролировать воспаление, но и нарушать у пролеченных больных защитные антимикробные механизмы — физиологическую функцию воспалительного ответа.

Распознавание микробов и некротических тканей

Когда лейкоциты (нейтрофилы и моноциты) уже добрались до очага инфекции или некроза, они должны быть активированы для осуществления своих функций, которые состоят из двух последовательных задач: (1) распознать повреждающий агент, который передает сигнал; (2) поглотить и разрушить повреждающий агент, что усилит воспалительную реакцию.

Лейкоциты экспрессируют несколько рецепторов, распознающих внешние агенты и передающих сигнал к активации (рис. 2.8):

- *Toll-подобные рецепторы* узнают компоненты микробов. К настоящему времени у млекопитающих были идентифицированы 10 TLR, каждый из которых, вероятно, нужен для реакции на раз-

ные классы инфекционных патогенов [28]. TLR играют основную роль в клеточных ответах на бактериальный липополисахарид (или эндотоксин), бактериальные протеогликаны и липиды и неметилованный CpG-нуклеотид, которые содержат бактерии наряду с двухцепочечной РНК и продуцируют некоторые вирусы. TLR находятся на поверхности клетки и в везикулах эндосом лейкоцитов (и многих других типов клеток) и могут распознавать продукты внеклеточных или поглощенных микробов. Эти рецепторы действуют через рецептор-ассоциированные киназы и стимулируют продукцию бактерицидных веществ и цитокинов лейкоцитами. Другие цитоплазматические белки лейкоцитов распознают бактериальные пептиды и вирусную РНК [29];

- *G-белок-связанные рецепторы*, находящиеся на нейтрофилах, макрофагах и многих других типах лейкоцитов, распознают короткие бактериальные пептиды, содержащие остатки *N*-формилметионила. Все бактериальные белки и некоторые белки млекопитающих (только синтезированные внутри митохондрий) активируются *N*-формилметионином, давая возможность нейтрофилам реагировать на бактериальные белки. G-белок-связанные рецепторы распознают также хемокины, продукты распада системы комплемента, например C5a, и липидные медиаторы, включая фактор активации тромбоцитов, простагландин, лейкотриены, которые образуются в ответ на повреждение клеток микробами. Сцепление лигандов (продуктов микробов и медиаторов) с G-белок-связанными рецепторами запускает процессы миграции клеток крови через слой эндотелия и продукции бактерицидных веществ путем активации респираторного стресса (см. далее);
- *рецепторы к опсонинам*, т.е. к белкам, покрывающим микробы. Процесс покрытия опсонинами микробов и других инородных частиц с целью сделать их более восприимчивыми к поглощению фагоцитами называют *опсонизацией*.

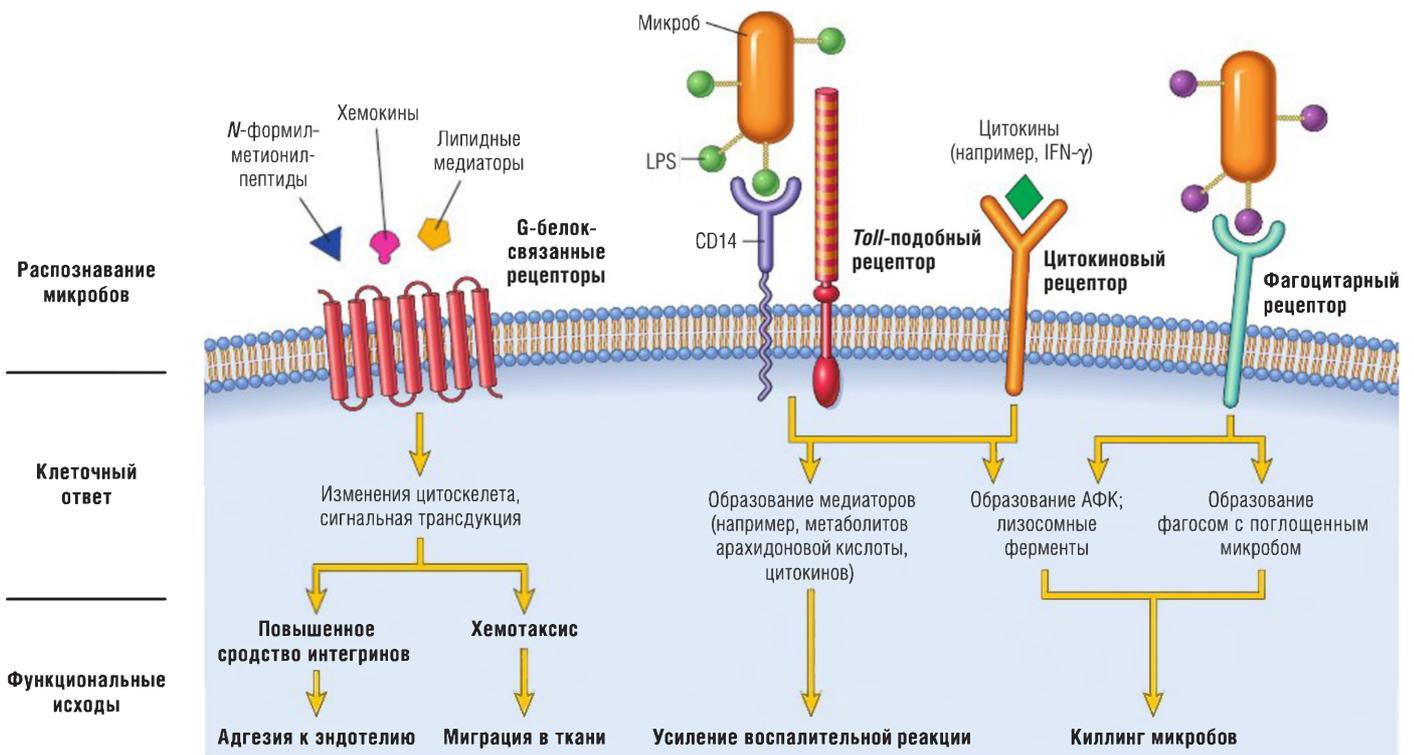


РИС. 2.8 Рецепторы и реакции лейкоцитов. Различные рецепторы на поверхности лейкоцитов предназначены для распознавания разных агентов. Рецепторы запускают реакции, опосредованные функцией лейкоцитов. Некоторые рецепторы изображены на схеме (см. текст). IFN — интерферон; LPS — липополисахариды; АФК — активные формы кислорода.

К опсонинам относятся антитела, белки системы комплемента и лектины. Один из наиболее действенных способов усиления фагоцитоза — покрытие частиц специфическими антителами IgG, которые потом распознаются высокоаффинными Fcγ-рецепторами фагоцитов — FcγRI (см. главу 6). Компоненты системы комплемента, особенно фрагменты C3, являются потенциальными опсонинами, т.к. прикрепляются к микробам, а фагоциты экспрессируют рецепторы системы комплемента типа 1 (CR1), которые распознают продукты распада C3 (см. далее). Лектины плазмы крови, в основном маннансвязывающий лектин, также прикрепляются к бактериям и доставляют их к лейкоцитам. Связывание опсонизированных частиц с лейкоцитарными рецепторами Fc или C3 запускает фагоцитоз частиц и активирует клетки;

- рецепторы к цитокинам, вырабатываемым в ответ на микробное воздействие. Один из наиболее важных цитокинов — интерферон (IFN) γ, секретруемый естественными клетками-киллерами в ответ на появление микробов и антиген-активированными Т-лимфоцитами во время приобретенного иммунного ответа (см. главу 6). IFN-γ — основной цитокин активации макрофагов.

Удаление повреждающих агентов

Распознавание микробов и мертвых клеток рецепторами (см. далее) индуцирует активацию лейкоцитов (см. рис. 2.8). Активация является следствием запуска сиг-

нальных путей лейкоцитов, приводящего к повышению содержания Ca²⁺ в цитозоле и активации таких ферментов, как протеинкиназа C и фосфолипаза A₂. Функциональные ответные реакции, которые наиболее важны при разрушении микробов или других повреждающих агентов, — это фагоцитоз и внутриклеточный киллинг. В защитной функции воспаления участвуют и другие ответные реакции, которые могут вносить свой вклад в повреждения.

Фагоцитоз. Фагоцитоз в своем развитии проходит три последовательных этапа (рис. 2.9): (1) *распознавание и связывание* частицы, которую должен поглотить лейкоцит; (2) *поглощение* частицы с последующим формированием фагоцитарной вакуоли (фагосомы) и фаголизосомы; (3) *киллинг или деградация* поглощенной частицы [30].

Функция маннозных рецепторов, скавенджер-рецепторов и рецепторов к различным типам опсонин состоит в связывании и поглощении микробов. Макрофагальный маннозный рецептор лектин связывает концевые маннозные и фукозные остатки гликопротеинов и гликолипидов. Эти сахара являются типичными частями молекул стенки микробных клеток, а гликопротеины и гликолипиды млекопитающих содержат концевую сиаловую кислоту или N-ацетилгалактозамин, поэтому маннозный рецептор распознает микробную клетку, а не клетку организма. Скавенджер-рецепторы впервые были выделены как молекулы, связывающие и опосредующие эндоцитоз окисленных или ацетилированных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые больше не могли

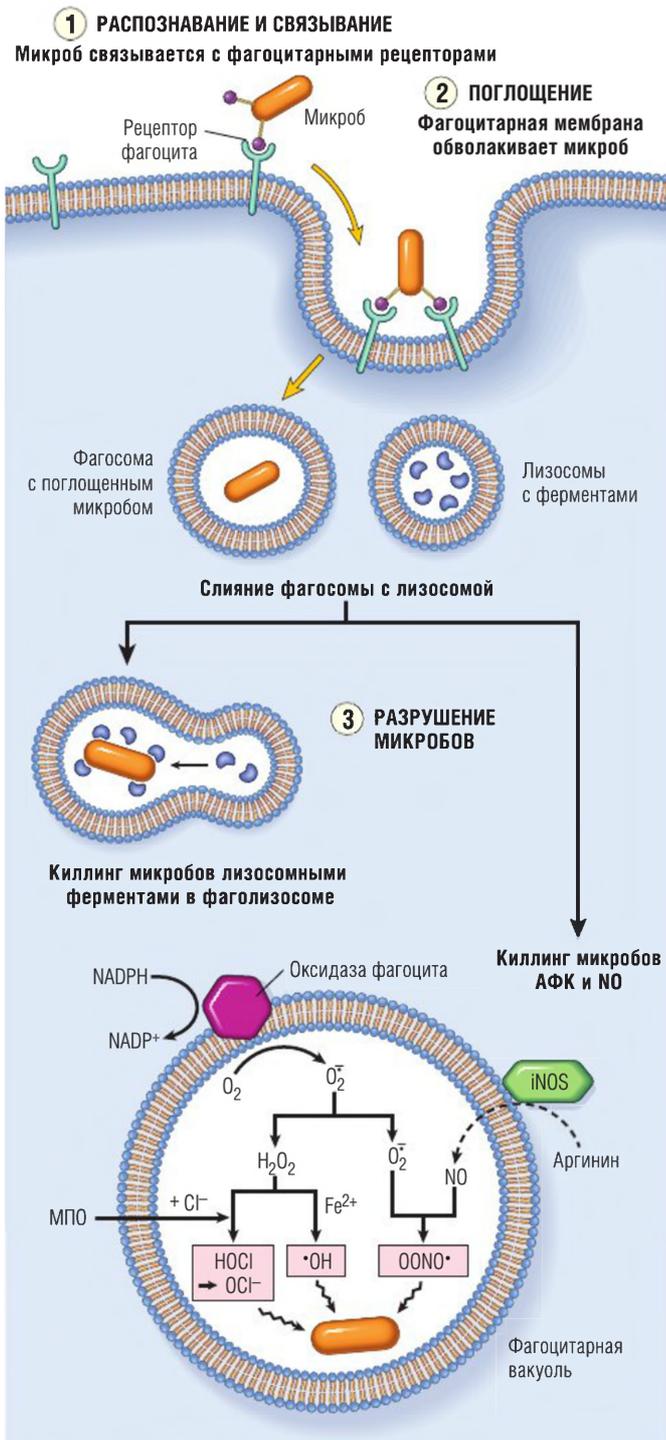


Рис. 2.9 Фагоцитоз и внутриклеточное разрушение микробов. Фагоцитоз частицы (например, бактерии) заключается в связывании ее с рецепторами на фагоцитарной мембране, поглощении и слиянии с лизосомами фагоцитарных вакуолей. Затем происходит разрушение поглощенных частиц внутри фаголизосомы лизосомными ферментами и активными формами кислорода (АФК) и активными формами азота. Микробицидные продукты, образованные из $\text{O}_2^{\cdot-}$, — гипохлорит (OCl^-) и гидроксильный ион ($\cdot\text{OH}$), из оксида азота (NO) — пероксинитрит (OONO^{\cdot}). Во время фагоцитоза содержание гранул может высвободиться во внеклеточную ткань (не показано). H_2O_2 — пероксид водорода; iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота; NADP — никотинамидадениндинуклеотидфосфат; NADPH — восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат; МПО — миелопероксидаза.

взаимодействовать с обычным рецептором ЛПНП. Помимо модифицированных частиц ЛПНП макрофагальные сквенджер-рецепторы связывают разнообразные микробы. Интегрины макрофагов, особенно Mac-1 (CD11b/CD18), также могут связывать микробы для фагоцитоза.

Эффективность фагоцитоза значительно увеличивается после опсонизации микробов специфическими белками (опсонинами), для которых фагоциты экспрессируют высокоаффинные рецепторы. Основными опсонинами являются антитела IgG, продукты распада компонента C3b системы комплемента и определенные лектины плазмы крови, особенно маннансвязывающий лектин. Все они распознаются специфическими рецепторами на лейкоцитах.

Поглощение. После присоединения частицы к рецепторам фагоцита ее окружают псевдоподии (цитоплазматические выросты), а цитоплазматическая мембрана обжимает ее и формирует фагосому, поглощающую эту частицу. Затем фагосома сливается с лизосомой и содержимое лизосомы (ее ферменты) переходит в фаголизосому (см. рис. 2.9). Во время этого процесса фагоцит может высвобождать содержимое лизосом и во внеклеточное пространство.

Процесс фагоцитоза сложен, для него необходима интеграция многих рецептор-иницированных сигналов, ведущих к ремоделированию мембран и изменению цитоскелета [30]. Фагоцитоз зависит от полимеризации актиновых филаментов, поэтому неудивительно, что многие сигналы, запускающие фагоцитоз, участвуют и в хемотаксисе. (В отличие от этого пиноцитоз и рецептор-опосредованный эндоцитоз мелких частиц зависят от интернализации посредством клатрин-покрытых везикул и не зависят от актиновых филаментов цитоскелета.)

Киллинг или деградация. Финальный этап элиминации инфекционных агентов или некротических клеток — их киллинг либо деградация внутри нейтрофилов или макрофагов, что происходит с наибольшей эффективностью после активации фагоцитов. Киллинг микробов осуществляют АФК и активные формы азота, в основном NO (см. рис. 2.9) [31, 32].

Образование АФК в основном происходит благодаря быстрой сборке и активации многокомпонентной NADPH-оксидазы (оксидазы фагоцита), которая окисляет NADPH и при этом восстанавливает кислород до $\text{O}_2^{\cdot-}$. Эту быструю окислительную реакцию в нейтрофилах называют *респираторным стрессом*. Она запускается активирующими сигналами и сопровождается фагоцитозом. Оксидаза фагоцита — ферментный комплекс, содержащий как минимум 7 белков [33]. В неактивных нейтрофилах разные компоненты фермента располагаются в цитоплазматической мембране и цитоплазме. В ответ на активирующий стимул цитозольные белковые компоненты транслоцируются к фагосомной мембране, где соединяются и формируют функционирующий ферментный комплекс. Таким образом АФК продуцируются внутри лизосомы, где сегрегируются поглощенные субстанции, а собственные органеллы клетки защищены от повреждающего действия АФК. Затем $\text{O}_2^{\cdot-}$ превращается в H_2O_2 , преимущественно

спонтанным диспропорционированием. H_2O_2 не может сам эффективно убивать микробы, но азурофильные гранулы нейтрофилов содержат фермент миелопероксидазу, который в присутствии таких галоидов, как Cl^- , превращает H_2O_2 в гипохлорит (активный компонент отбеливателей). Последний является потенциальным антимикробным агентом, разрушающим микробы галогенированием (при котором галоид ковалентно связывается с клеточным содержимым) или окислением белков и липидов (перекисным окислением липидов).

Система H_2O_2 –миелопероксидаза–галоген является самой эффективной бактерицидной системой нейтрофилов. H_2O_2 также может превращаться в $\bullet OH$ — другой мощный повреждающий агент.

NO, образованный из аргинина под действием синтазы оксида азота (NOS), также участвует в киллинге микробов [34]. NO взаимодействует с O_2^{\bullet} и образует высокоактивный свободный радикал пероксинитрит ($ONOO^{\bullet}$). Эти свободные радикалы атакуют и повреждают липиды, белки и нуклеиновые кислоты микробов, а также макромолекулы организма-хозяина (см. главу 1). Активные формы кислорода и азота обладают синергическим действием, что подтверждается изучением экспериментальных животных, когда нокаутная мышь (мышь с «выключенным» геном) с отсутствием либо оксидазы фагоцита, либо индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) имела среднюю предрасположенность к инфекциям, а мышь с отсутствием обоих быстро подвергалась диссеминированным инфекционным поражениям в норме безопасными условно-патогенными бактериями. Роль АФК и NO в качестве медиаторов воспаления описана далее в этой главе.

Киллинг микробов может осуществляться с помощью других веществ лейкоцитарных лизосом. Лизосомы нейтрофилов содержат много ферментов, которые участвуют в киллинге микробов, например эластазу [35]. Другие бактерицидные компоненты лизосом: *дефенсины* (катионовые, богатые аргинином, токсичные для микробов гранулы белка) [36]; *кателицидины* (антимикробные белки нейтрофилов и других клеток) [37]; *лизоцим* (гидролизующий связь мурамовой кислоты и *N*-ацетилглюкозамина, имеющихся в гликопептидной оболочке всех бактерий); *лактоферрин* (железосвязывающий белок специфических лизосомных гранул); *главный основной белок* (эозинофильный катионный белок, имеющий ограниченную бактерицидную активность, но цитотоксический для многих паразитов); *бактерицидный и повышающий проницаемость белок* (связывает бактериальный эндотоксин и важен для защиты организма от некоторых грамотрицательных бактерий).

Другие функциональные реакции активированных лейкоцитов

Кроме элиминации микробов и мертвых клеток активированные лейкоциты играют и другую роль в защите организма. Эти клетки, особенно макрофаги, продуцируют факторы роста, стимулирующие проли-

ферацию эндотелиальных клеток и фибробластов, а также синтез коллагена и ферментов, remodelирующих соединительную ткань. Эти продукты управляют процессом репарации после повреждения (см. главу 3). Последняя концепция предполагает, что макрофаги могут осуществлять несколько действий: классически активированные макрофаги реагируют на микробные продукты и T-клеточные цитокины, например IFN- γ , и имеют сильную антимикробную активность, тогда как альтернативно активированные макрофаги реагируют на такие цитокины, как IL-4 и IL-3 (обычно продукты T_H2 -клеток; см. главу 6), и в основном участвуют в процессах репарации ткани и фиброза (рис. 2.10) [38]. Активация лейкоцитов осуществляется разными стимулами, в результате лейкоциты секретируют и медиаторы, и ингибиторы воспаления и таким образом контролируют воспалительную реакцию. Это может быть еще одним отличием классически активированных макрофагов от альтернативно активированных — первые запускают воспалительный ответ, а вторые его ограничивают.

Высвобождение лейкоцитарных продуктов и лейкоцит-опосредованное повреждение ткани

Лейкоциты повреждают нормальные клетки при следующих условиях:

- при защитной реакции на инфекцию, когда соседние ткани страдают от сопутствующего повреждения. При некоторых инфекциях, которые сложно поддаются эрадикации, например туберкулезе или определенных вирусных инфекциях, пролонгированный ответ организма повреждает ткани организма больше, чем сам микроб;
- когда воспалительный ответ обращен против тканей организма, как это бывает при некоторых аутоиммунных заболеваниях;
- когда организм слишком сильно реагирует на безвредную субстанцию окружающей среды. Примером могут быть аллергические заболевания, включая астму.

Во всех этих случаях механизмы лейкоцитарного повреждения нормальных тканей те же, что и механизмы антимикробной защиты, поскольку, если лейкоцит активирован, его эффекторный механизм уже не может отличить повреждающий агент от тканей. Во время активации и фагоцитоза нейтрофилы и макрофаги высвобождают микробицидные и другие продукты не только в фаголизосому, но и во внеклеточное пространство. Наиболее важные среди этих субстанций — *лизосомные ферменты*, присутствующие в виде гранул, и *активные формы кислорода и азота*. Эти субстанции при высвобождении способны повреждать нормальные клетки и сосудистый эндотелий и тем самым усиливать эффекты первичных повреждающих агентов. Фактически лейкоцитарный инфильтрат становится повреждающим агентом [39]. Такое лейкоцит-индуцированное повреждение ткани лежит в основе многих острых и хронических болезней человека (табл. 2.2). Этот факт

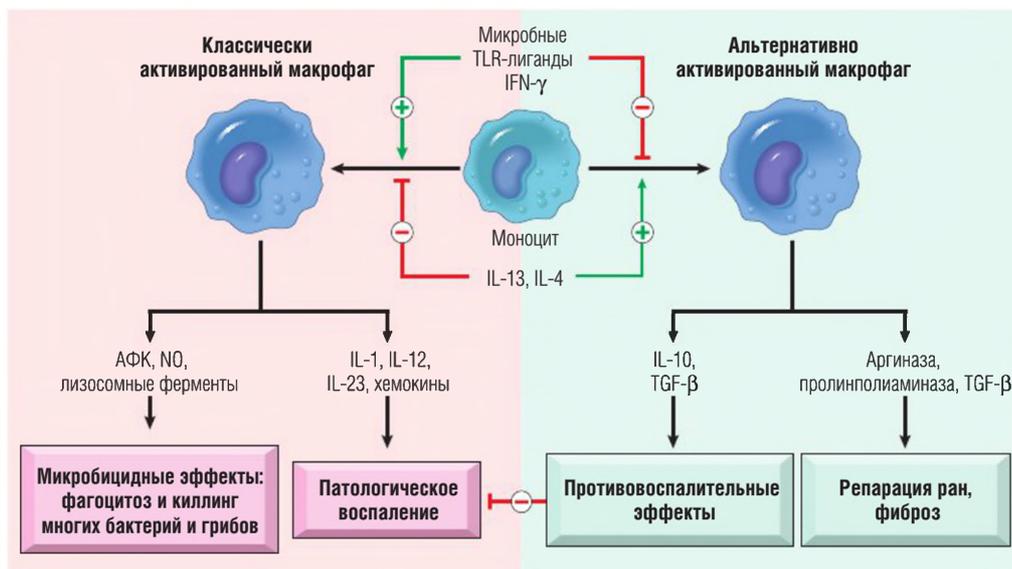


РИС. 2.10 Виды активированных макрофагов. Разные стимулы заставляют моноциты дифференцироваться в функционально разные популяции макрофагов. Классически активированный макрофаг индуцируется продуктами микробов и цитокинами, особенно IFN- γ , является микробицидным и участвует в потенциально опасном воспалении. Альтернативно активированный макрофаг индуцируется другими цитокинами и в ответ на гельминты (не показано); он важен при репарации ткани и разрешении воспаления (может участвовать в защите от гельминтов; тоже не показано). IFN — интерферон; IL — интерлейкин; NO — оксид азота; TGF — трансформирующий фактор роста; TLR — *Toll*-подобные рецепторы; АФК — активные формы кислорода.

ТАБЛИЦА 2.2 Клинические примеры лейкоцит-индуцированного повреждения*

Заболевания	Клетки и молекулы, участвующие в повреждении
Острые	
Острый респираторный дистресс-синдром	Нейтрофилы
Острое отторжение трансплантата	Лимфоциты, антитела и компоненты системы комплемента
Астма	Эозинофилы, антитела к IgE
Гломерулонефрит	Нейтрофилы, моноциты, антитела и компоненты системы комплемента
Септический шок	Цитокины
Абсцесс легкого	Нейтрофилы (и бактерии)
Хронические	
Артрит	Лимфоциты, макрофаги, антитела?
Астма	Эозинофилы, антитела к IgE
Атеросклероз	Макрофаги, лимфоциты?
Хроническое отторжение трансплантата	Лимфоциты, цитокины
Фиброз легких	Макрофаги, фибробласты

* Перечислены заболевания, при которых ответ организма играет важную роль в повреждении ткани. Эти болезни и их патогенез будут рассмотрены детально в следующих главах.
Ig — иммуноглобулин.

будет более очевидным при обсуждении специфических расстройств, описанных в этой книге.

Содержимое лизосомных гранул выходит во внеклеточное пространство посредством нескольких механизмов [40]. Контролируемый выход содержимого гранул — нормальный ответ активированных лейкоцитов. Если фагоцит встречает материал, который не может быть легко переварен, как, допустим, отложения иммунных комплексов на неподвижных поверхностях (например, на гломерулярной базальной мембране), неспособность лейкоцитов окружить и фагоцитировать эти субстанции (*незавершенный фагоцитоз*) запускает сильную активацию и высвобождение большо-

го количества лизосомных ферментов во внеклеточное пространство. Фагоцитоз субстанций, повреждающих мембраны, таких как кристаллы мочевой кислоты, может повредить мембрану фаголизосом и тоже приведет к высвобождению содержимого лизосомных гранул.

Нарушения функций лейкоцитов

Поскольку лейкоциты играют центральную роль в защите организма, нарушения их функций, как наследственные, так и приобретенные, обуславливают повышенную восприимчивость организма к инфекциям (табл. 2.3). При этом возможны варианты заболевания,

ТАБЛИЦА 2.3 Нарушения функций лейкоцитов

Заболевания	Нарушения
Генетические	
Дефицит адгезии лейкоцитов типа I	Нарушение адгезии лейкоцитов вследствие мутаций β-цепи интегринов CD11/CD18
Дефицит адгезии лейкоцитов типа II	Нарушение адгезии лейкоцитов вследствие мутаций фукозилтрансферазы, необходимой для синтеза сialiрированных олигосахаридов (лигандов к селектинам)
Хроническая гранулематозная болезнь	Слабый окислительный стресс вследствие снижения активности
Сцепленная с X-хромосомой	Оксидазы фагоцита (компонент мембраны)
Аутосомно-рецессивная	Оксидазы фагоцита (компонент цитоплазмы)
Дефицит миелопероксидазы	Ослабление киллинга микробов из-за дефекта системы миелопероксидаза-H ₂ O ₂
Синдром Чедьяка-Хигаши	Снижение функций лейкоцитов из-за мутаций аффорторных белков, участвующих в прохождении через лизосомную мембрану
Приобретенные	
Супрессия костного мозга опухолями, радиацией и химиотерапией	Снижение образования лейкоцитов
Диабет, злокачественные опухоли, сепсис, постоянный диализ	Нарушения адгезии и хемотаксиса
Лейкемия, анемия, сепсис, диабет, дефицит питания	Нарушения фагоцитоза и снижение микробицидной активности

H₂O₂ — пероксид водорода.

[Gallin JI: Disorders of phagocytic cells. In Gallin JI et al (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, p 860, 861.]

связанные с нарушением функционирования лейкоцитов с момента адгезии к эндотелию до микробицидной активации. Таковыми являются:

- *наследственные нарушения адгезии лейкоцитов.* Ранее мы упоминали о генетических дефектах интегринов и лигандов селектинов, которые вызывают дефицит адгезии лейкоцитов типов I и II. Основная клиническая проблема в обоих случаях — интеркуррентные бактериальные инфекции;
- *наследственные нарушения функции фаголизосомы.* Одно из таких заболеваний — синдром Чедьяка-Хигаши. Это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением слияния фагосом с лизосомами (обуславливающим предрасположенность к инфекциям), аномалиями меланоцитов (приводящими к альбинизму), клеток нервной системы (что ассоциировано с дефектами нервов) и тромбоцитов (что вызывает кровотечения) [41]. Основные патологии лейкоцитов — нейтропения (сниженное количество нейтрофилов), нарушенная дегрануляция и запаздывающий киллинг микробов. Лейкоциты содержат гигантские гранулы, которые можно увидеть в мазках периферической крови. Как полагают, это результат aberrантного расплавления фаголизосомы. Ген, ассоциированный с этим заболеванием, кодирует цитозольный белок LYST, который регулирует прохождение через лизосомную мембрану;
- *наследственные нарушения микробицидной активности.* Важность кислородозависимых бактерицидных механизмов доказана существованием группы врожденных заболеваний — хронической гранулематозной болезни, характеризующейся нарушением функции уничтожения бактерий, что обуславливает повышение предрасположен-

ности пациентов к рекуррентным бактериальным инфекциям. Хроническая гранулематозная болезнь — результат наследственных дефектов генов, кодирующих компоненты оксидазы фагоцита, которая генерирует O₂[•]. Наиболее частые варианты — дефект одного мембраносвязанного компонента (gp91phox), сцепленного с X-хромосомой, и аутосомно-рецессивный дефект генов, кодирующих два цитоплазматических компонента (p47phox и p67phox) [42]. Название этой группы заболеваний связано с реакцией хронического воспаления, с помощью которой организм пытается контролировать инфекцию при неадекватной инициальной нейтрофильной защите. Это всегда приводит к накоплению активированных макрофагов, которые отгораживают микробы, формируя агрегаты, названные *гранулемами* (см. далее);

- *приобретенный дефицит.* Клинически самая распространенная причина дефицита лейкоцитов — супрессия костного мозга, приводящая к снижению образованию лейкоцитов. Наблюдается при терапии злокачественных опухолей (радиационной или химиотерапии), а также при замещении костного мозга опухолью (например, при лейкемии) или метастазах в костный мозг.

Помимо лейкоцитов, мобилизованных из кровотока в очаг острого воспаления, резидентные клетки в тканях также выполняют определенные функции в инициации острого воспаления. Наиболее важные резидентные клетки — это *тучные клетки* и *тканевые макрофаги*. Эти клетки-«стражи» находятся в тканях и предназначены для быстрого распознавания потенциальных повреждающих агентов и инициации защитных реакций организма. Тучные клетки реагируют на травму, продукты распада системы комплемента, микробные продукты и нейропептиды. Эти клетки вы-

свобождают гистамин, лейкотриены, ферменты и многие цитокины (включая TNF, IL-1 и хемокины). Все эти продукты участвуют в реакции острого воспаления. Более детально функции тучных клеток обсуждаются в главе 6. Макрофаги распознают микробные продукты и секретируют большинство цитокинов, важных при остром воспалении. Роль макрофагов в воспалении изложена в этой главе далее.

ТЕРМИНАЛЬНАЯ ФАЗА ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Естественно, что для такой мощной, генетически детерминированной системы защиты организма необходим жесткий контроль для минимизации повреждения. Частично воспалительная реакция снижается в результате быстрой и краткосрочной (взрывоподобной) продукции медиаторов (только при наличии стимула), которые имеют короткий период жизни и деградируют после высвобождения. Нейтрофилы тоже имеют короткий период жизни в ткани и погибают в результате апоптоза через несколько часов после выхода из кровотока.

Кроме того, в процессе развития воспаления запускаются разные стоп-сигналы, предназначенные для завершения реакции [43, 44]: переключение с продуцируемых метаболитов арахидоновой кислоты и провоспалительных лейкотриенов на противовоспалительные липоксины (см. далее); высвобождение противовоспалительных цитокинов, включая трансформирующий фактор роста (TGF) β и IL-10, из макрофагов и других клеток; продукция противовос-

палительных липидных медиаторов резолвинов и протектинов, происходящих из полиненасыщенных жирных кислот [45]; нервные импульсы (холинергическая передача), которые ингибируют продукцию TNF в макрофагах [46].

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Рассмотрим химические медиаторы, которые отвечают за последовательность событий, происходящих при остром воспалении. Идентифицированы многие медиаторы, но до сих пор не ясно, как они функционируют согласованно. Источники и эффекты основных медиаторов воспаления представлены в табл. 2.4.

Общие свойства и принципы продукции медиаторов воспаления и их эффекты:

- *медиаторы имеют клеточное или плазменно-белковое происхождение.* Медиаторы клеточного происхождения обычно сосредоточены во внутриклеточных гранулах и быстро секретируются путем экзоцитоза (например, гистамин в гранулах тучных клеток) или синтезируются *de novo* (например, простагландины, цитокины) в ответ на стимул. Основные типы клеток, продуцирующих медиаторы воспаления, — тромбоциты, нейтрофилы, моноциты/макрофаги и тучные клетки. Однако мезенхимальные клетки (эндотелий, клетки гладких мышц, фибробласты) и большинство эпителиальных клеток также могут продуцировать некоторые медиаторы. Медиаторы плазменно-белкового происхождения (на-

ТАБЛИЦА 2.4 Источники и эффекты основных медиаторов воспаления

Медиаторы	Основной источник	Эффекты
Клеточного происхождения		
Гистамин	Тучные клетки, базофилы, тромбоциты	Вазодилатация, повышенная сосудистая проницаемость, активация эндотелия
Серотонин	Тромбоциты	Вазодилатация, повышенная сосудистая проницаемость
Простагландины	Тучные клетки, лейкоциты	Вазодилатация, боль, лихорадка
Лейкотриены	Тучные клетки, лейкоциты	Повышенная сосудистая проницаемость, хемотаксис, адгезия и активация лейкоцитов
Фактор активации тромбоцитов	Лейкоциты, тучные клетки	Вазодилатация, повышенная сосудистая проницаемость, адгезия лейкоцитов, хемотаксис, дегрануляция, окислительный стресс
Активные формы кислорода	Лейкоциты	Киллинг микробов, повреждение ткани
Оксид азота	Эндотелий, макрофаги	Релаксация гладких мышц сосудов, киллинг микробов
Цитокины (TNF, IL-1)	Макрофаги, эндотелиальные клетки, тучные клетки	Локальная активация эндотелия (экспрессия адгезивных молекул), лихорадка/боль/анорексия/гипотензия, снижение сопротивления сосудов (шок)
Хемокины	Лейкоциты, активированные макрофаги	Хемотаксис, активация лейкоцитов
Плазменно-белкового происхождения		
Продукты системы комплемента (C5a, C3a, C4a)	Плазма (продуцируются в печени)	Хемотаксис и активация лейкоцитов, вазодилатация (стимуляция тучных клеток)
Кинины	Плазма (продуцируются в печени)	Повышенная сосудистая проницаемость, сокращение гладких мышц, вазодилатация, боль
Протеазы, активированные во время коагуляции	Плазма (продуцируются в печени)	Активация эндотелия, мобилизация лейкоцитов

IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли.

пример, белки системы комплемента, кинины) образуются в основном в печени и присутствуют в крови в неактивной форме предшественников, которые, чтобы проявить свои свойства, должны активироваться, обычно серией протеолитических расщеплений;

- *активные медиаторы продуцируются в ответ на различные стимулы.* Этими стимулами могут быть микробные продукты, вещества, высвобожденные из некротических клеток, белки системы комплемента, кинины и система коагуляции, которые активируются микробами и повреждают ткани. Тот факт, что микробы или мертвые ткани являются иницирующими стимулами, еще раз подтверждает: воспаление возникает только тогда и только там, где оно необходимо;
- *один медиатор может активировать высвобождение другого.* Например, цитокин TNF на эндотелиальных клетках стимулирует продукцию другого цитокина, IL-1, и многих хемокинов. Вторичные медиаторы могут иметь те же эффекты, что и первичные, но могут обладать иными, даже противоположными эффектами. Такой каскад обеспечивает усиление или, в некоторых случаях, противодействие изначальным эффектам медиатора;
- *медиаторы различаются по типу клеток-мишеней.* Они могут действовать на один или несколько типов клеток-мишеней, могут иметь разные мишени, а также оказывать различные эффекты на разные типы клеток;
- *после активации и высвобождения из клетки большинство медиаторов имеют короткий период жизни.* Они быстро разлагаются (например, метаболиты арахидоновой кислоты), или инактивируются ферментами (например, кининаза инактивирует брадикинин), или подвергаются элиминации (например, антиоксиданты очищают организм от токсичных метаболитов кислорода) либо ингибированию (например, регуляторные белки системы комплемента разрушают и подвергают деградации компоненты системы комплемента). Таким образом, существует система, контролирующая и регулирующая эффекты медиаторов.

Медиаторы клеточного происхождения

Вазоактивные амины: гистамин и серотонин

Гистамин и серотонин, два основных вазоактивных амина, оказывают существенное влияние на кровеносные сосуды. Гистамин и серотонин находятся в клетке в виде молекул и первыми высвобождаются в очаг воспаления.

Тучная клетка, в норме присутствующая в периваскулярной соединительной ткани, является богатейшим источником *гистамина*. Его также содержат базофилы и тромбоциты крови. Гистамин из гранул тучных клеток высвобождается в процессе их дегрануляции в ответ на различные стимулы: (1) физическое повреж-

дение (механическую, термическую травму); (2) связывание антител с тучными клетками, что лежит в основе аллергических реакций (см. главу 6); (3) фрагменты компонентов системы комплемента *анафилатоксины* (C3a и C5a); (4) гистамин-высвобождающие белки лейкоцитарного происхождения; (5) нейропептиды (например, субстанцию P); (6) цитокины (IL-1, IL-8). Гистамин вызывает дилатацию артериол и повышает проницаемость венул. Он считается основным медиатором немедленной транзитной фазы повышения сосудистой проницаемости, при которой в венулах образуются межэндотелиальные пространства (см. ранее). Вазоактивные эффекты гистамина осуществляются через связывание с H₁-рецепторами на эндотелии сосудов микроциркуляторного русла [47].

Серотонин (5-гидрокситриптамин 5-НТ) — преформированный вазоактивный медиатор с эффектами, схожими с эффектами гистамина. Серотонин присутствует в тромбоцитах и некоторых нейроэндокринных клетках, например в ЖКТ, а также в тучных клетках грызунов, но не у человека. Высвобождение серотонина (и гистамина) из тромбоцитов стимулируется процессом агрегации тромбоцитов после контакта с коллагеном, тромбином, аденозиндифосфатом и комплексом антиген-антитело. Таким образом, реакция высвобождения тромбоцитов, являющаяся ключевой в процессе коагуляции, также приводит к повышению сосудистой проницаемости. Это одна из нескольких связей между коагуляцией и воспалением.

Метаболиты арахидоновой кислоты: простагландины, лейкотриены и липоксины

Когда клетки активируются различными стимулами, например продуктами микробов и разными медиаторами воспаления, арахидоновая кислота, содержащаяся в мембране, под действием ферментов образует простагландины и лейкотриены. Эти биологически активные липидные медиаторы передают внутриклеточные и внеклеточные сигналы к запуску различных биологических процессов, включая воспаление и гемостаз [48–50].

Арахидоновая кислота является 20-углеродной полиненасыщенной жирной кислотой (5,8,11,14-эйкозатетраеновая кислота), которая содержится в пищевых продуктах или преобразуется из незаменимой жирной кислоты — линолевой. Арахидоновая кислота не находится в клетке в свободном состоянии, а обычно этерифицирована в фосфолипиды мембран. Механические, химические и физические стимулы (например, C5a) высвобождают арахидоновую кислоту из фосфолипидов мембран под действием клеточных фосфолипаз, в основном фосфолипазы A₂. Биохимические сигналы участвуют в активации фосфолипазы A₂, включая повышение содержания цитоплазматического Ca²⁺ и активацию различных киназ в ответ на внешний стимул [51]. *Эйкозаноиды* (метаболиты арахидоновой кислоты) синтезируются двумя основными классами ферментов: циклооксигеназами (COX) (продуцируют простагландины) и липоксигеназами (продуцируют лейкотриены и липоксины) (рис. 2.11). Эйкозаноиды связываются с G-белок-связанными ре-

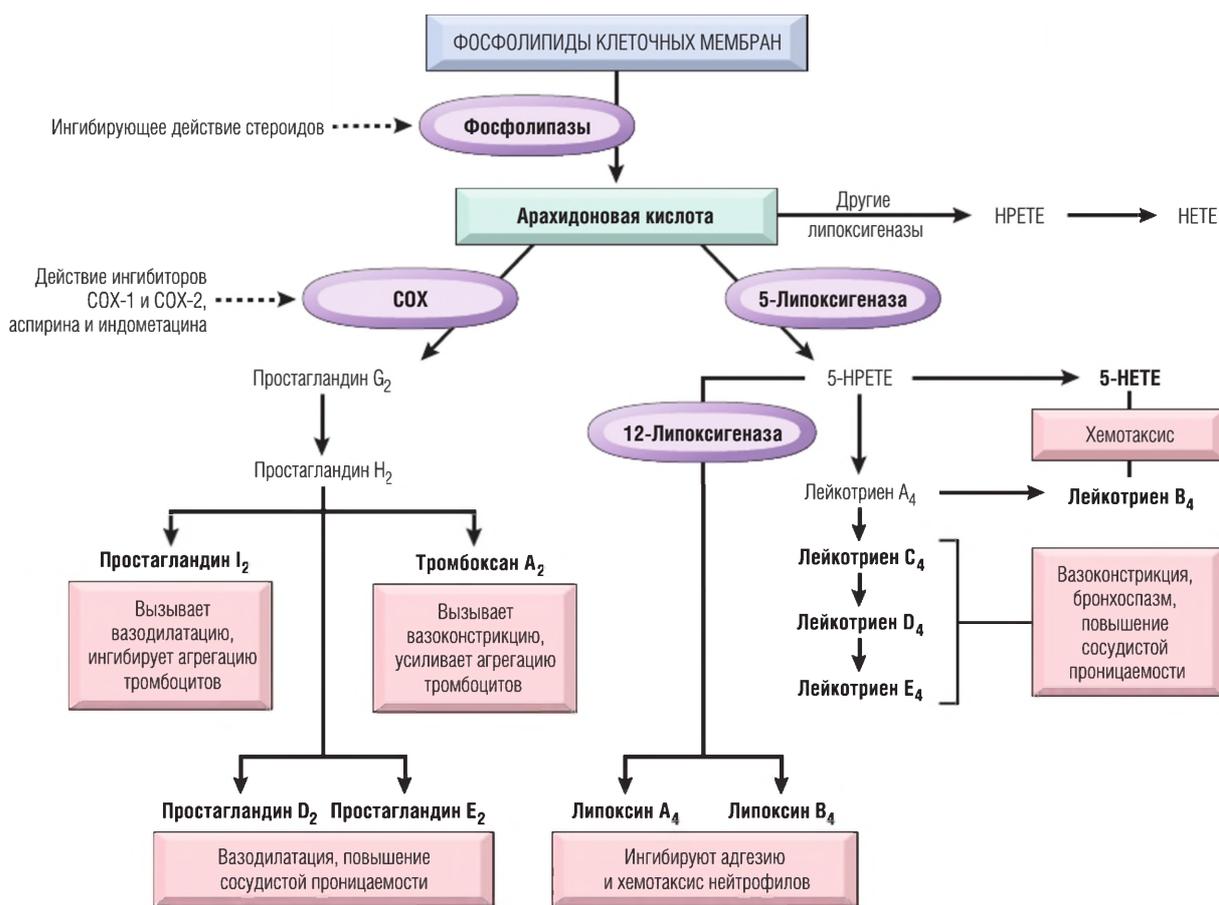


РИС. 2.11 Образование метаболитов арахидоновой кислоты и их роль при воспалении. Не показаны факторы, подавляющие образование лейкотриенов при ингибировании 5-липоксигеназы (например, zileuton) или блокирующие лейкотриеновые рецепторы (например, монтелукаст). COX — циклооксигеназа; HETE — гидроксизейкозатетраеновая кислота; HPETE — гидроперизейкозатетраеновая кислота.

цепторами на клетках различных типов и могут фактически опосредовать каждую фазу воспалительной реакции (табл. 2.5).

Простагландины. Простагландины (PG) продуцируются тучными клетками, макрофагами, эндотелиальными клетками и многими другими типами клеток и вовлекаются в местные и системные воспалительные реакции. Простагландины образуются под действием двух COX: конститутивно экспрессированной COX-1 и индуцибельного фермента COX-2. Простагландины распределены на группы в соответствии со структурными свойствами и кодируются буквой (PGD, PGE, PGF, PGG, PGH и др.) и подстрочным номером (например, 1, 2), который указывает на двойные связи в их структуре. Самые важные среди них при воспалительных реакциях — PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂ и тромбоксан A₂, каждый из которых образуется при действии специфического фермента на предшественник во время передачи сигнала. Некоторые из этих ферментов ограничивают распространение ткани. Например, тромбоциты содержат фермент тромбоксансинтетазу и основной продукт этих клеток — тромбоксан A₂, потенциальный агент агрегации тромбоцитов и вазоконстриктор. Тромбоксан A₂ нестабилен и быстро преобразуется в неактивную форму — тромбоксан B₂.

ТАБЛИЦА 2.5 Основные воспалительные эффекты эйкозаноидов

Эффекты	Эйкозаноиды
Вазодилатация	Простагландины I ₂ , E ₁ , E ₂ , D ₂
Вазоконстрикция	Тромбоксан A ₂ , лейкотриены C ₄ , D ₄ , E ₄
Повышение сосудистой проницаемости	Лейкотриены C ₄ , D ₄ , E ₄
Хемотаксис, адгезия лейкоцитов	Лейкотриены B ₄ , 5-HETE

HETE — гидроксизейкозатетраеновая кислота.

В сосудистом эндотелии тромбоксансинтетаза отсутствует, но присутствует простаглицлинсинтетаза, которая приводит к образованию PGI₂ (простаглицлина) и его стабильного конечного продукта PGF_{1α}. PGI₂ — это вазодилатор и потенциальный ингибитор агрегации тромбоцитов, который еще и заметно увеличивает проницаемость и хемотаксические эффекты других медиаторов. Дисбаланс тромбоксана и PGI₂ наблюдается на ранних стадиях тромбообразования в коронарных и

церебральных кровеносных сосудах (см. главу 4). PGD_2 — главный простагландин тучных клеток. Вместе с широко распространенным PGE_2 он вызывает вазодилатацию и повышает проницаемость посткапиллярных венул, таким образом усиливая формирование отека. $PGF_{2\alpha}$ стимулирует сокращение гладких мышц матки, бронхиального дерева и мелких артериол. PGD_2 является хемоаттрактантом для нейтрофилов.

Простагландины оказывают местное действие, а также участвуют в патогенезе боли и лихорадки при воспалении. PGE_2 обладает гипералгезическим эффектом и делает кожу гиперчувствительной к боли, например при внутрикожных инъекциях квазиоптимальных концентраций гистамина и брадикинина. При инфекциях он участвует в развитии цитокин-индуцированной лихорадки (см. далее).

Лейкотриены. За продукцию лейкотриенов, которые в основном секретируются лейкоцитами, являются хемоаттрактантами и оказывают влияние на сосуды, отвечают липоксигеназные ферменты. Существует три разные липоксигеназы. Одна из них — 5-липоксигеназа — является основной для нейтрофилов. Этот фермент превращает арахидоновую кислоту в 5-гидроксизйкозатетраеновую кислоту, которая хемотаксична для нейтрофилов и является предшественником лейкотриенов. Лейкотриен B_4 — потенциальный хемотаксический агент и активатор нейтрофилов, вызывающий агрегацию и адгезию клеток на эндотелии венул, генерацию АФК и высвобождение лизосомных ферментов. Содержащие цистеинил лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 вызывают вазоконстрикцию, бронхоспазм (важно при астме) и повышают сосудистую проницаемость, которая, как при действии гистамина, ограничена в венах. Лейкотриены обладают большим потенциалом, чем гистамин, в увеличении сосудистой проницаемости и вызове бронхоспазма.

Липоксины. Липоксины образуются тоже из арахидоновой кислоты через липоксигеназный путь, но, в отличие от простагландинов и лейкотриенов, являются *ингибиторами воспаления* [45]. Липоксины почти не встречаются в клетках, которые участвуют в синтезе простагландинов и лейкотриенов. При синтезе липоксинов лейкоцит продуцирует предшественники, которые потом путем взаимодействия лейкоцита с тромбоцитом превращаются в липоксины. Основная функция липоксинов — ингибирование мобилизации лейкоцитов и клеточных компонентов воспаления. Липоксины ингибируют хемотаксис нейтрофилов и их адгезию к эндотелию. Имеется обратная зависимость между продукцией липоксинов и лейкотриенов, предполагающая, что липоксины могут быть эндогенными негативными регуляторами лейкотриенов и таким образом принимать участие в разрешении воспаления.

Синтез эйкозаноидов ингибируют многие противовоспалительные лекарственные средства:

- *ингибиторы циклооксигеназ* (аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства, например индометацин). Они ингибируют обе циклооксигеназы — СОХ-1 и СОХ-2 и тем самым подавляют синтез простагландинов. Аспирин

осуществляет этот эффект через необратимое ацетилирование и инактивирование СОХ. Селективные ингибиторы СОХ-2 — новый класс лекарственных средств. Поскольку СОХ-2 индуцируется различными воспалительными стимулами и в норме отсутствует в большинстве тканей, она вызывает научный интерес [52]. СОХ-1, наоборот, продуцируется в ответ на действие стимула воспалительного процесса и в норме экспрессируется в большинстве тканей. Это различие позволяет предположить, что СОХ-1 отвечает за продукцию простагландинов, которые вовлечены и в воспалительный ответ, и в функции гомеостаза (например, жидкостный и электролитный баланс в почках, защиту клеток в ЖКТ), тогда как СОХ-2 генерирует простагландины, которые вовлечены только в воспалительную реакцию. Если эта концепция верна, то селективные ингибиторы СОХ-2 не должны оказывать токсического действия, присущего неселективным ингибиторам: например, при использовании СОХ-2 не должны развиваться язвы желудка. Однако эти различия не абсолютны, поскольку, по-видимому, СОХ-2 участвует в формировании нормального гомеостаза. Клинические исследования выявили, что селективные ингибиторы СОХ-2 могут повысить риск возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и сосудов головного мозга, что послужило причиной изъятия с рынка США нескольких препаратов. Повышение риска развития артериального тромбоза при приеме селективных ингибиторов СОХ-2, вероятно, связано с их способностью снижать синтез эндотелиальными клетками PGI_2 (вазодилатора и ингибитора агрегации тромбоцитов), не нарушая СОХ-1-опосредованную продукцию тромбоцитами тромбксана A_2 (важного индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора). В соответствии с этой гипотезой, селективное ингибирование СОХ-2 нарушает баланс продукции тромбксана и вызывает тромбоз сосудов, особенно у лиц, имеющих и другие факторы риска развития тромбоза [50, 53];

- *ингибиторы липоксигеназ.* Нестероидные противовоспалительные средства не действуют на 5-липоксигеназу, поэтому были разработаны другие ингибиторы этого ферментного пути. Фармакологические средства, ингибирующие продукцию лейкотриенов (например, zileuton) или блокирующие лейкотриеновые рецепторы (например, монтелукаст), очень эффективны при лечении астмы;
- *кортикостероиды.* Эти мощные противовоспалительные средства могут действовать через редукцию транскрипции генов, которые кодируют СОХ-2, фосфолипазу A_2 , провоспалительные цитокины (например, IL-1 и TNF) и iNOS.

Другой подход к контролю воспалительного ответа заключается в модификации захвата и уровня липидов

посредством повышения потребления с пищей *рыбьего жира*. Эффективность этого подхода объясняется наличием в рыбьем жире полиненасыщенных жирных кислот, которые являются скудными субстратами для преобразования активных метаболитов и циклооксигеназным, и липоксигеназным путями, но отличными субстратами для образования противовоспалительных липидных продуктов *резолвинов* и *протектинов* [45].

Фактор активации тромбоцитов

Фактор активации тромбоцитов (РАФ) — еще один медиатор фосфолипидного происхождения [54]. При его открытии было обнаружено, что он вызывает агрегацию тромбоцитов, с чем и связано его название. Но позднее у РАФ выявили способность оказывать множественные противовоспалительные эффекты. Разные типы клеток, включая сами тромбоциты, базофилы, нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги и эндотелиоциты, могут продуцировать РАФ как в свободной, так и в связанной форме. Кроме агрегации тромбоцитов РАФ вызывает вазоконстрикцию и бронхоспазм, в очень низких концентрациях индуцирует вазодилатацию и повышает проницаемость венул в 100–10 000 раз больше, чем гистамин. РАФ также усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелию (интегрин-опосредованное связывание лейкоцитов), хемотаксис, дегрануляцию и окислительный стресс. Таким образом, РАФ может вызывать большинство сосудистых и клеточных воспалительных реакций. Кроме того, РАФ усиливает синтез лейкоцитами и другими клетками других медиаторов воспаления, особенно эйкозаноидов. Роль РАФ *in vivo* подтверждается возможностью синтетических антагонистов РАФ-рецептора ингибировать воспаление в некоторых экспериментальных моделях.

Активные формы кислорода

АФК могут высвобождаться из лейкоцитов после активации их микробами, хемокинами или иммунными комплексами, а также в результате неэффективности фагоцитоза [55]. Как мы уже знаем, продукция АФК зависит от активации системы NADPH-оксидазы. O_2^{\bullet} , H_2O_2 и $\bullet OH$ являются основными свободными радикалами, образующимися внутри клеток, а O_2^{\bullet} может взаимодействовать с NO для формирования активных форм азота. Высвобождение этих мощных медиаторов из клетки может повысить экспрессию хемокинов (например, IL-8), цитокинов и молекул эндотелиальной адгезии лейкоцитов, усилив тем самым воспалительную реакцию. Физиологическая функция АФК в лейкоцитах заключается в разрушении фагоцитированных микробов, но высвобождение этих медиаторов может иметь повреждающий характер для организма (см. главу 1).

АФК участвуют в следующих воспалительных реакциях:

- *повреждении эндотелия с увеличением сосудистой проницаемости*. При активации адгезированные нейтрофилы не только сами продуцируют собственные токсичные формы кислорода, но и стимулируют продукцию АФК эндотелиальными клетками;

- *повреждении других типов клеток* (паренхиматозных клеток, эритроцитов);
- *инактивации антипротеаз* (например, α_1 -анти-трипсина). Это приводит к беспрепятственной протеазной активности с увеличением разрушения ВКМ. В легких такое ингибирование антипротеазной активности способствует разрушению эластической ткани, как при эмфиземе (см. главу 15).

Сыворотка крови, тканевые жидкости и клетки организма обладают *антиоксидантными механизмами*, защищающими от повреждающего действия АФК. Антиоксиданты (см. главу 1) представлены: (1) ферментом *супероксиддисмутазой*, который обнаруживается или может активироваться в различных типах клеток; (2) ферментом *каталазой*, который обезвреживает H_2O_2 ; (3) ферментом *глутатионпероксидазой*, еще одним антиоксидантом для H_2O_2 ; (4) медьсодержащим сывороточным белком *церулоплазмином*; (5) не содержащей железа фракцией сывороточного *трансферрина*. Таким образом, влияние АФК на любую воспалительную реакцию зависит от баланса между продукцией и инактивацией этих метаболитов клетками и тканями.

Оксид азота

NO был открыт как фактор, высвобождаемый эндотелием и вызывающий вазодилатацию, и сначала его назвали *эндотелиальным фактором релаксации*. NO — это растворимый газ, который продуцируется не только эндотелием, но и макрофагами и некоторыми нейронами головного мозга. NO оказывает паракринное действие на клетки-мишени через индукцию циклического гуанозинмонофосфата, который, в свою очередь, инициирует серию внутриклеточных изменений, приводящих к релаксации гладких мышц. Поскольку период полужизни NO *in vivo* равен нескольким секундам, он действует в непосредственной близости от места своего образования.

NO синтезируется из L-аргинина под действием фермента NOS. Существует несколько типов NOS: eNOS (эндотелиальная), nNOS (нейрональная) и iNOS (индуцибельная) (рис. 2.12).

eNOS и nNOS изначально экспрессируются на низких уровнях и могут быть быстро активированы при повышении уровня цитоплазматического Ca^{2+} . iNOS, наоборот, индуцируется при активации макрофагов и других клеток цитокинами (например, TNF, IFN- γ) или микробными продуктами.

NO двояко действует на воспалительный ответ: вызывает расслабление гладких мышц и запускает вазодилатацию, таким образом участвуя в сосудистой реакции, но также ингибирует клеточный компонент воспалительной реакции [56, 57]. NO снижает агрегацию тромбоцитов и их адгезию (см. главу 4), ингибирует несколько свойств воспалительной реакции, индуцированной тучными клетками, и снижает мобилизацию лейкоцитов. Вследствие такого ингибирующего эффекта продукция NO рассматривается в качестве эндогенного механизма контроля воспалительного ответа.

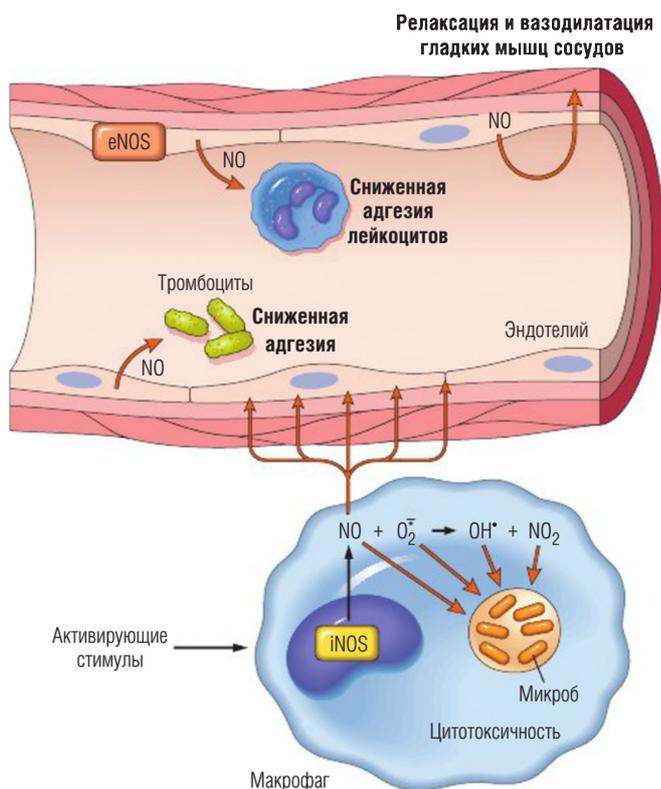


РИС. 2.12 Функции оксида азота (NO) в кровеносных сосудах и макрофагах. NO образуется двумя NOS и вызывает вазодилатацию. Его свободные радикалы токсичны для микробов и клеток млекопитающих. eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота; iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота; NO₂ — диоксид азота; O₂⁻ — супероксид; *OH — гидроксильный ион.

NO и его производные обладают микробицидным эффектом, т.е. NO является медиатором защиты организма от инфекций (см. ранее). В ответ на микробное повреждение лейкоциты, преимущественно нейтрофилы и макрофаги, продуцируют высокие уровни NO под воздействием iNOS.

Цитокины и хемокины

Цитокины. Цитокины — это белки, продуцируемые многими типами клеток (в основном активированными лимфоцитами, макрофагами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, а также клетками соединительной ткани) и действующие на другие клетки, модулируя их функции. Цитокины давно известны как участники клеточного иммунного ответа, обладающие дополнительными эффектами и играющие важную роль в развитии и острого, и хронического воспаления. Их общие свойства и функции обсуждены в главе 6. Здесь мы рассмотрим свойства цитокинов, которые участвуют в развитии острого воспаления (табл. 2.6).

Фактор некроза опухоли и интерлейкин-1. TNF и IL-1 — два основных цитокина, опосредующих воспаление. Они продуцируются в основном активированными макрофагами. Секреция TNF и IL-1 может быть простимулирована эндотоксином и другими микробными продуктами, иммунными комплексами, физическим повреждением и различными стимулами воспалительной реакции. Самая важная функция TNF и IL-1 при воспалении — влияние на эндотелий, лейкоциты и фибробласты, а также индукция системной реакции острой фазы (рис. 2.13). Они вызывают в эндотелии ряд изменений, называемый *активацией эндотелия* [58]. В частности, TNF и IL-1 индуцируют экспрессию молекул эндотелиальной адгезии, синтез химических медиаторов (включая другие цитокины, хемокины, факторы роста, эйкозаноиды и NO), продукцию ферментов, ассоциированных с ремоделированием матрикса, и повышают тромбогенность на поверхности эндотелия [59]. TNF усиливает активацию нейтрофилов под действием бактериального эндотоксина.

Продукция IL-1 контролируется мультибелковым клеточным комплексом, называемым *инфламмасомой*, который реагирует на стимулы микробного происхождения и мертвые клетки. Этот комплекс активирует протеазы, являющиеся членами семейства каспаз и обеспечивающие расщепление вновь синтезированных неактивных предшественников IL-1 до биологически

ТАБЛИЦА 2.6 Цитокины при воспалении*

Цитокины	Основные источники	Основные эффекты
При остром воспалении		
TNF	Макрофаги, тучные клетки, Т-лимфоциты	Стимуляция экспрессии молекул эндотелиальной адгезии и секреции других цитокинов; системные эффекты
IL-1	Макрофаги, эндотелиальные клетки и некоторые эпителиальные клетки	Похожие на эффекты TNF, большая роль в развитии лихорадки
IL-6	Макрофаги, другие клетки	Системные эффекты (ответ острой фазы)
Хемокины	Макрофаги, эндотелиальные клетки, Т-лимфоциты, тучные клетки, клетки других типов	Мобилизация лейкоцитов в очаги воспаления; миграция клеток в нормальные ткани
При хроническом воспалении		
IL-12	Дендритные клетки, макрофаги	Повышенная продукция IFN-γ
IFN-γ	Т-лимфоциты, естественные клетки-киллеры	Активация макрофагов (повышение способности уничтожать микробы и опухолевые клетки)
IL-17	Т-лимфоциты	Мобилизация нейтрофилов и моноцитов

* В таблице перечислены самые важные воспалительные цитокины, другие играют меньшую роль в реакции воспаления. Существует значительное совпадение цитокинов, участвующих в остром и хроническом воспалении. В частности, все цитокины, задействованные в остром воспалении, принимают участие и в развитии хронического воспаления. IFN — интерферон; IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли.

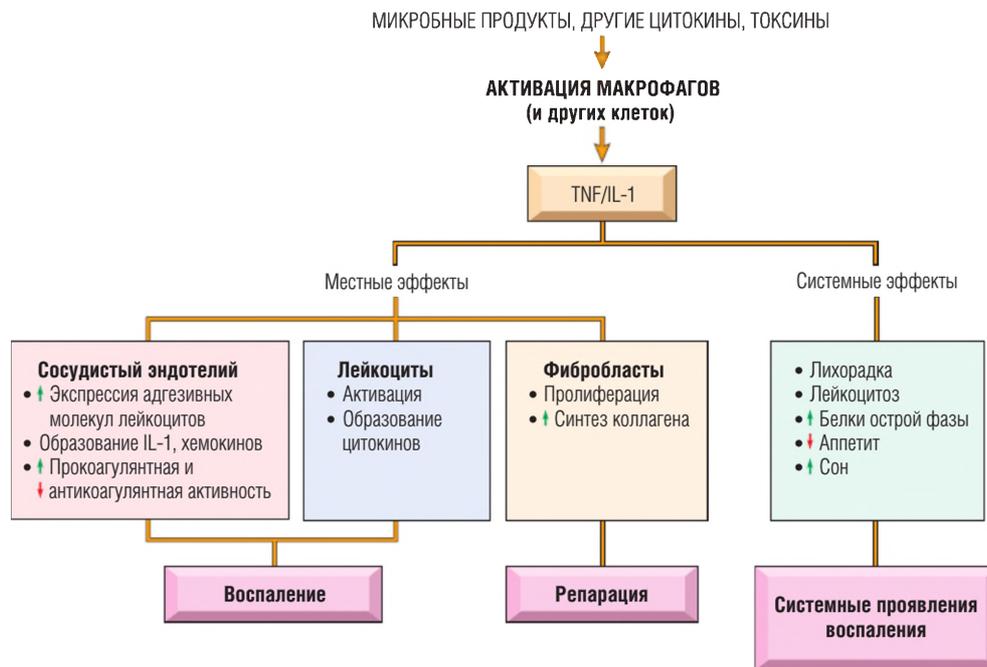


РИС. 2.13 Основные местные и системные эффекты фактора некроза опухоли (TNF) и интерлейкина-1 (IL-1).

активного цитокина. Мутации в генах, кодирующих члены этого белкового комплекса, являются причиной *наследственных воспалительных синдромов*, из которых самый известный — семейная средиземноморская лихорадка [60]. Мутантные белки либо существенно активируют воспалительные каспазы, либо препятствуют негативной регуляции этого ферментативного процесса. Конечным результатом является нерегулируемая продукция IL-1 [61, 62].

При этом заболевании появляются лихорадка и другие системные признаки воспаления без явных на то причин. Со временем у некоторых пациентов развивается амилоидоз — заболевание, характеризующееся внеклеточным отложением белка вследствие персистирующего воспаления (см. главу 6). При лечении этих заболеваний эффективны антагонисты IL-1, которые являются примером молекулярной таргетной терапии. Инфламмосомный комплекс также могут активировать кристаллы мочевой кислоты при подагре (при этом заболевании воспаление частично опосредовано IL-1) (см. главу 26).

IL-1 и TNF (как и IL-6) индуцируют системные *ответы острой фазы*, ассоциированные с инфекционным повреждением (см. далее). TNF также регулирует энергетический баланс через запуск липидной и белковой мобилизации и подавление аппетита. Длительная продукция TNF приводит к развитию *кахексии* — патологического состояния, характеризующегося потерей массы тела и анорексией, которое сопровождается некоторыми хроническими инфекциями и злокачественными опухолями (см. главу 9).

Хемокины. Хемокины — семейство мелких (от 8 до 10 кДа) белков, которые действуют в основном как хемоаттрактанты для определенных типов лейкоцитов [63]. Идентифицировано около 40 разных хемокинов и 20 разных рецепторов к ним. Хемокины распределе-

ны в группы в соответствии с расположением остатков цистеина в матричных белках [64, 65]:

- **СХС-хемокины** (α -хемокины). Имеют один аминокислотный остаток, разделяющий два первых цистеиновых остатка. СХС-хемокины первично действуют на нейтрофилы. IL-8 — типичный представитель этой группы. Он секретируется активированными макрофагами, эндотелиальными клетками и вызывает активацию и хемотаксис нейтрофилов при лимитированной активности моноцитов и эозинофилов. Самые важные индукторы IL-8 — микробные продукты и другие цитокины, в основном IL-1 и TNF;
- **СС-хемокины** (β -хемокины). Имеют два первых смежных цистеиновых остатка. К этой группе относятся моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), эотаксин, воспалительный белок макрофагов 1 α (MIP-1 α) и хемокин RANTES, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации. СС-хемокины обычно привлекают моноциты, эозинофилы, базофилы и лимфоциты, но не нейтрофилы. Большинство хемокинов этого класса имеют перекрывающиеся эффекты, кроме эотаксина, который селективно мобилизует эозинофилы;
- **С-хемокины** (γ -хемокины). В их структуре отсутствуют два (первый и третий) из четырех цистеинов. С-хемокины относительно специфичны для лимфоцитов (например, лимфотактин);
- **СХЗС-хемокины.** Содержат три аминокислоты между двумя цистеинами. Единственным известным членом этого класса является *фракталкин*, существующий в двух формах. Клеточная белковая мембраносвязанная форма может появиться на эндотелиальных клетках под дей-

ствием воспалительных цитокинов и обеспечивает сильную адгезию моноцитов и Т-клеток. Вторая форма, растворимая, образуется при протеолизе мембраносвязанного белка и имеет потенциальную хемотрактантную активность в отношении тех же клеток.

Хемокины опосредуют свои эффекты через взаимодействие с 7-трансмембранными G-белок-связанными рецепторами. Эти рецепторы (CXCR и CCR для CXС- и СС-хемокинов соответственно) высокоспецифичны, и лейкоцит обычно экспрессирует несколько типов таких рецепторов. Определенные хемокиновые рецепторы (CXCR4, CCR5) работают как корецепторы для вирусного гликопротеина оболочки вируса иммунодефицита человека типа I и вовлечены в процессы связывания и проникновения вируса в клетку (см. главу 6).

Хемокины выполняют две основные функции: стимулируют мобилизацию лейкоцитов в очаг воспаления и контролируют нормальную миграцию клеток в различные ткани [20, 65]. Некоторые хемокины образуются быстро в ответ на стимул воспаления и запускают мобилизацию лейкоцитов в очаг воспаления. Другие хемокины образуются в тканях постоянно и ответственны за анатомическую сегрегацию различных популяций клеток в тканях. В обоих случаях хемокины могут образовываться в высоких концентрациях, прикрепляясь к протеогликанам на поверхности эндотелиальных клеток и в ВКМ.

Другие цитокины, участвующие в остром воспалении. Перечень цитокинов очень длинный и постоянно пополняется [66]. Сейчас проявляется интерес к двум из них: IL-6, продуцируемому макрофагами и другими клетками, вовлеченному в местный и системный воспалительный ответ [67], а также IL-17, в основном продуцируемому Т-лимфоцитами и запускающему мобилизацию нейтрофилов [68]. Антагонисты обоих цитокинов сейчас изучают в клинических исследованиях.

Лизосомные ферменты лейкоцитов

Нейтрофилы и моноциты содержат лизосомные гранулы, которые при высвобождении участвуют в воспалительном ответе. В нейтрофилах содержатся два основных типа гранул. Более мелкие *специфические* (или *вторичные*) гранулы содержат лизоцим, коллагеназу, желатиназу, лактоферрин, активатор плазминогена, гистаминазу и щелочную фосфатазу. Крупные *азурофильные* (или *первичные*) гранулы содержат миелопероксидазу, факторы бактерицидной защиты (лизоцим и дефенсины), кислую гидролазу и ряд нейтральных протеаз (эластазу, сатепсин G, неспецифическую коллагеназу, протеиназу-3) [40]. Оба типа гранул могут сливаться с фагоцитарной вакуолью, содержащей поглощенный материал, или их содержимое может высвободиться во внеклеточное пространство.

Разные ферменты гранул выполняют различные функции. *Кислые протеазы* разрушают бактерии и детрит в кислой среде фаголизосом. *Нейтральные протеазы* подвергают деградации ряд внеклеточных компонентов — коллаген, базальную мембрану, фибрин, эластин и хрящ, что ведет к разрушению ткани, кото-

рое сопровождает процесс воспаления. Нейтральные протеазы могут осуществлять прямое расщепление белков C3 и C5 системы комплемента, высвобождая анафилатоксин и кининоподобный пептид из кининогена. Показано, что нейтрофильная эластаза разрушает бактериальный фактор вирулентности и таким образом сражается с бактериальной инфекцией. *Моноциты* и *макрофаги* также содержат кислую гидролазу, коллагеназу, эластазу, фосфолипазу и активатор плазминогена. Эти ферменты особенно активны в реакции хронического воспаления.

Вследствие таких разрушительных эффектов лизосомных ферментов неконтролируемая лейкоцитарная инфильтрация может усилить воспалительный ответ и разрушение тканей. Однако эти повреждающие протеазы контролирует система антипротеаз сыворотки крови и тканевых жидкостей. Важнейшая среди антипротеаз — α_1 -антитрипсин, являющийся основным ингибитором нейтрофильной эластазы. Дефицит данных ингибиторов может привести к пролонгации действия лейкоцитарных протеаз, как у пациентов с дефицитом α_1 -антитрипсина (см. главу 15). Другая антипротеаза, обнаруженная в сыворотке и ряде секретов, — это α_2 -макроглобулин.

Нейропептиды

Нейропептиды вырабатываются чувствительными нервами, а также рядом лейкоцитов и участвуют в инициации и развитии воспалительного ответа. Малые пептиды, например субстанция P и нейрокинин A, принадлежат к одному из семейств нейропептидов — тахикининам, продуцируемому в центральной и периферической нервной системе [69]. Нервные волокна, содержащие субстанцию P, находятся в легких и ЖКТ. Субстанция P выполняет большое количество биологических функций, включая трансмиссию болевых сигналов, регуляцию кровяного давления, стимуляцию секреции эндокринных клеток и повышение сосудистой проницаемости. Сенсорные нейроны могут также продуцировать другие провоспалительные молекулы, например кальцитонин-связанный генный продукт, считающийся связующим звеном между болевым сигналом и развитием защитного ответа организма [70].

Медиаторы плазменно-белкового происхождения

Ряд событий при воспалительном ответе опосредуется действием белков плазмы крови, которые принадлежат к трем взаимосвязанным системам: системе комплемента, системе коагуляции и системе кининов.

Система комплемента

Система комплемента состоит более чем из 20 белков, некоторые из них пронумерованы от C1 до C9. Эта система участвует в реакциях и врожденного, и приобретенного иммунитета для защиты от патогенных микробов [71–73].

В процессе активации системы комплемента образуются несколько продуктов расщепления белков, которые вызывают повышение сосудистой проницаемости, хемотаксис и опсонизацию. Активация и

функционирование системы комплемента показаны на рис. 2.14.

Белки системы комплемента существуют в плазме крови в неактивной форме. Многие из них активируются, чтобы стать протеолитическими ферментами, разрушающими другие белки системы комплемента. Так формируется ферментный каскад, приводящий к диссеминации инфекции. Критической точкой активации системы комплемента является протеолиз C3 — наиболее распространенного компонента. К расщеплению C3 приводит активация системы комплемента по одному из трех путей: (1) *классическому пути*, который запускается при фиксации C1 к антителу (IgM или IgG), связанному с антигеном; (2) *альтернативному пути*, который запускается поверхностными молекулами микробов (например, эндотоксином), комплексными полисахаридами, ядом кобры и другими веществами в отсутствие антител; (3) *лектиновому пути*, в котором маннозосвязывающий лектин плазмы крови взаимодействует с углеводами микробов и напрямую активирует C1. Какой бы путь ни был запущен на ранней стадии активации системы комплемента, они все приводят к формированию активного фермента *C3-конвертазы*, которая расщепляет C3 на два функционально разных фрагмента — C3a и C3b. C3a высвобождается, а C3b ковалентно связывается с клеткой или молекулой, где был активирован системой комплемента. Затем C3b соединяется с ранее сгенерированными фрагментами для формирования *C5-конвертазы*, которая расщепляет C5 для высвобождения C5a и оставляет C5b прилипшим к клеточной поверхности. C5b соединяется с последними ком-

понентами каскада (C6–C9), завершая формирование мембраноатакующего комплекса, состоящего из множества молекул C9.

Биологические эффекты системы комплемента делятся на три категории (см. рис. 2.14):

- **воспаление.** C3a, C5a и в меньшей степени C4a являются продуктами расщепления соответствующих компонентов системы комплемента, которые стимулируют высвобождение гистамина из тучных клеток и таким образом повышают сосудистую проницаемость и вызывают вазодилатацию. Их называют *анафилатоксинами*, потому что они оказывают эффекты, схожие с эффектами медиаторов тучных клеток, участвующих в развитии *анафилаксии* (см. главу 6). C5a еще и мощный хемотаксический стимул для нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов и базофилов. Кроме того, C5a активирует липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты в нейтрофилах и моноцитах, что приводит к высвобождению медиаторов воспаления;
- **фагоцитоз.** C3b и продукт его расщепления iC3b (неактивный C3b) при фиксации к стенке микробной клетки выступают в качестве опсонина и запускают фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами, которые имеют на поверхности клетки рецепторы для фрагментов компонентов системы комплемента;
- **лизис.** Отложение мембраноатакующего комплекса на микробных клетках делает их проницаемыми для воды и ионов, что приводит к их смерти.

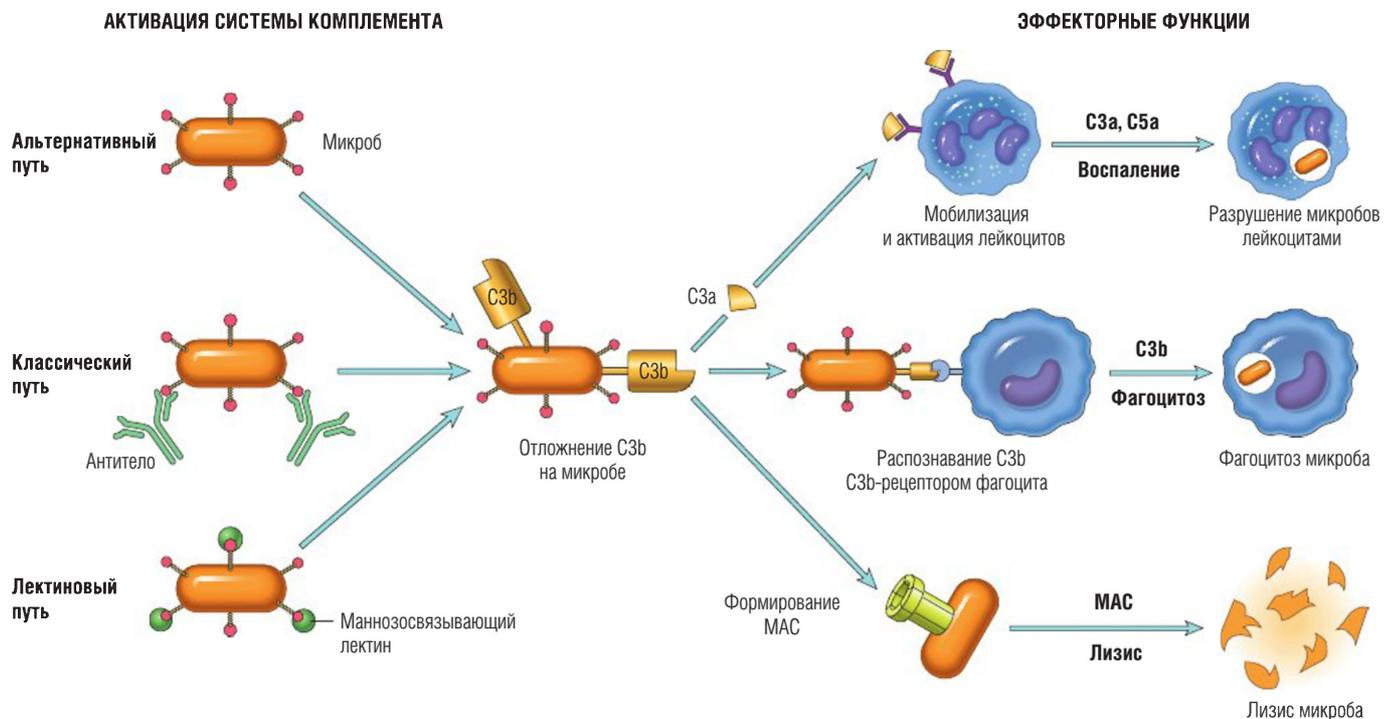


РИС. 2.14 Активация и функционирование системы комплемента. Активация системы комплемента различными путями ведет к расщеплению белка C3. Эффекты системы комплемента опосредованы продуктами распада C3 и других белков системы комплемента, а также мембраноатакующим комплексом (MAC).

Среди компонентов системы комплемента самыми важными медиаторами воспаления являются C3a и C5a. Помимо уже описанных механизмов C3 и C5 могут расщепляться некоторыми протеолитическими ферментами воспалительного экссудата: плазмином и лизосомными ферментами, высвобожденными из нейтрофилов (см. ранее). Таким образом, хемотаксические эффекты системы комплемента и действия нейтрофилов, активированных системой комплемента, могут запускать непрерывный цикл мобилизации нейтрофилов.

Активация системы комплемента строго контролируется связанными с клетками и циркулирующими регуляторными белками. Различные регуляторные белки ингибируют продукцию активных фрагментов компонентов системы комплемента или удаляют те фрагменты, которые откладываются на клетках. Эти регуляторные белки экспрессируются на нормальных клетках организма и должны оберегать здоровые ткани от повреждения в очагах активации системы комплемента. Регуляторные белки могут подавляться в случае отложения больших количеств компонентов системы комплемента на клетках и в тканях организма, как происходит при аутоиммунных заболеваниях, при которых организм пациентов продуцирует комплемент-фиксирующие антитела к собственным тканевым антигенам (см. главу 6).

Система коагуляции и система кининов

Процесс воспаления и система коагуляции взаимосвязаны и стимулируют друг друга [74]. Система коагуляции делится на два сходящихся в одной точке пути,

которые приводят к активации тромбина и формированию фибрина (рис. 2.15) (см. главу 4).

Внутренний путь свертывания крови представлен белками плазмы крови, которые активирует фактор XII (фактор Хагемана) – белок, синтезированный в печени и циркулирующий в крови в неактивной форме. Фактор XII активируется при контакте с отрицательно заряженными поверхностями. Это происходит, например, когда при повышении сосудистой проницаемости белки плазмы крови выходят с коллагеном, или в ситуации, когда фактор XII соприкасается с оголенной базальной мембраной при повреждении эндотелия. Затем фактор XII претерпевает конформационное изменение и становится фактором XIIa, имеющим активный сериновый центр и способным впоследствии расщеплять белковые субстраты и активировать разные системы медиаторов (см. далее).

Воспаление увеличивает продукцию нескольких факторов коагуляции, превращает эндотелий в протромбогенную эндотелиальную поверхность и ингибирует механизмы антикоагуляции, усиливая тромбообразование. С другой стороны, тромбин, продукт каскада свертывания крови, усиливает воспаление с участием рецепторов, которые называют *активируемыми протеазами рецепторами*, поскольку помимо тромбина они связывают множественные трипсиноподобные сериновые протеазы [75]. Этими рецепторами являются 7-трансмембранные G-белок-связанные рецепторы, которые экспрессируются на тромбоцитах, эндотелиальных клетках и клетках гладких мышц, а также на многих других типах клеток. Активация ре-

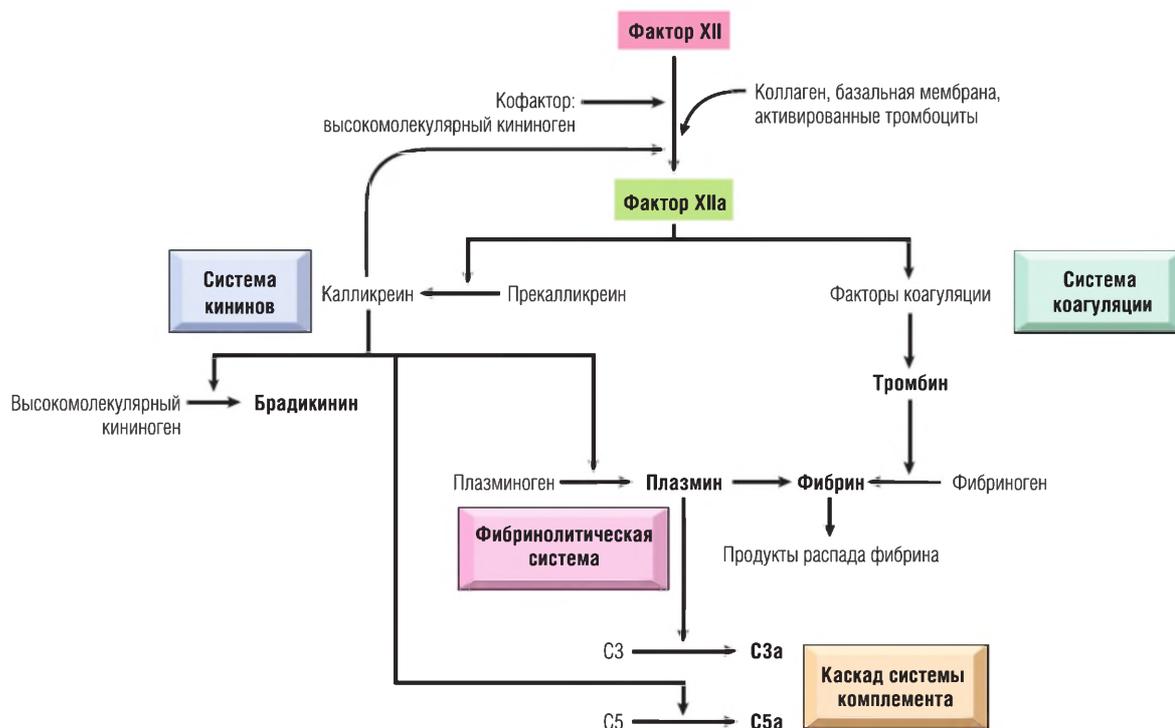


РИС. 2.15 Взаимосвязи четырех систем медиаторов плазмы, запускаемые активацией фактора XII (фактора Хагемана). Тромбин индуцирует воспаление через связывание рецепторов, активируемых протеазами (в основном рецепторов типа 1), тромбоцитов, эндотелиальных клеток, клеток гладких мышц и других клеток.

цепторов типа 1 протеазами, особенно тромбином, запускает несколько ответных реакций, индуцирующих воспаление: мобилизацию Р-селектина, продукцию хемокинов и других цитокинов, экспрессию молекул эндотелиальной адгезии для лейкоцитарных интегринов, индукцию СОХ-2, продукцию простагландинов, РАФ и NO, изменение формы эндотелиальных клеток [75]. Как мы уже убедились, эти реакции усиливают мобилизацию лейкоцитов и многие другие реакции при воспалении. Поскольку коагуляция и воспаление могут запустить порочный круг, терапевтическая стратегия лечения системных воспалительных инфекций с тяжелой бактериальной диссеминацией заключается в противодействии процессу свертывания. Для этого используют антикоагулянт — активированный С-белок, что может помочь многим пациентам (см. главу 4) [76].

Кинины — вазоактивные пептиды, образованные из кининогенов, белков плазмы крови, под действием специфических протеаз калликреинов. Система коагуляции и система кининов тесно связаны между собой. Фактор XIIIa, активная форма фактора XII, превращает *прекалликреин* плазмы в активную протеолитическую форму — фермент *калликреин*, который расщепляет предшественники гликопротеина — высокомолекулярные *кининогены* — для образования *брадикинина* (см. рис. 2.15) [77]. Брадикинин увеличивает сосудистую проницаемость и вызывает сокращение гладких мышц (спазм), увеличивает дилатацию кровеносных сосудов и боль при внутривенных инъекциях. Эти эффекты похожи на эффекты гистамина. Поскольку брадикинин быстро инактивируется ферментом киназой, его эффекты непродолжительны. Любой оставшийся кинин инактивируется ангиотензинпревращающим ферментом при прохождении плазмы через легкие. Сам калликреин является потенциальным активатором фактора XII, разрешающим аутокаталитическое усиление первичного стимула. Калликреин обладает хемотаксической активностью и напрямую расщепляет C5 с образованием C5a — важнейшего хемоаттрактанта.

В то же время фактор XIIIa индуцирует формирование фибринового сгустка и активирует *фибринолитическую систему*. Этот каскад уравнивает процесс свертывания крови путем расщепления фибрина, что приводит к растворению сгустка. Калликреин, как и активатор плазминогена (высвобожденный из лейкоцитов, эндотелия и других тканей), расщепляет плазминоген — белок, который связывается с фибриновым сгустком для генерации *плазмина*, многофакторной протеазы.

Фибринолитическая система участвует в воспалении сосудов несколькими способами. Несмотря на то что первичная функция плазмина заключается в лизисе фибринового сгустка, во время воспалительной реакции плазмин также расщепляет белок C3 системы комплемента до фрагментов и разрушает фибрин, повышая сосудистую проницаемость. Плазмин также может активировать фактор XII, что запустит множество каскадов (см. рис. 2.15) и усилит воспалительный ответ.

Из обсуждения протеаз плазмы крови, активированных системой комплемента, системой коагуляции и системой кининов, можно сделать несколько выводов:

- *брадикинин*, C3a и C5a (как медиаторы повышения сосудистой проницаемости), C5a (как медиатор хемотаксиса) и *тромбин* (действующий на эндотелиальные клетки и многие другие типы клеток), вероятно, обладают наибольшим значением *in vivo*;
- C3a и C5a могут образоваться в результате нескольких реакций: (1) иммунных реакций с участием антител и компонентов системы комплемента (классический путь); (2) активации системы комплемента микробами в отсутствие антител (альтернативный и лектиновый пути); (3) под действием факторов, напрямую не связанных с иммунным ответом, таких как плазмин, калликреин, и некоторых сериновых протеаз, присутствующих в нормальных тканях;
- *фактор XIIIa* (активированный фактор Хагема-на) инициирует 4 системы медиаторов, участвующих в воспалительной реакции: (1) *систему кининов*, продуцирующую вазоактивные кинины; (2) *систему коагуляции*, индуцирующую формирование тромбина, имеющего воспалительные свойства; (3) *фибринолитическую систему*, продуцирующую плазмин и разрушающую фибрин с образованием фибринопептидов, которые индуцируют воспаление; (4) *систему комплемента*, вырабатывающую анафилактикины и другие медиаторы. Некоторые продукты данной инициации, особенно калликреин, могут по принципу обратной связи активировать фактор XII, что усиливает реакцию.

Когда Т. Льюис изучил роль гистамина, оказалось, что для развития воспаления достаточно одного медиатора. Среди множества медиаторов есть несколько наиболее важных для реакции острого воспаления *in vivo* (табл. 2.7). Большое количество медиаторов и их эффектов свидетельствует о том, что эта защитная реакция является многофакторной и комплексной и что ее непросто нарушить.

ИСХОДЫ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

На процесс воспаления могут влиять многие факторы, включая природу и интенсивность повреждения, местный и тканевый ответ, а также реактивность организма, но все виды острого воспаления могут иметь, как правило, только один из трех вариантов исхода (рис. 2.16):

- *разрешение*. В идеале однажды начавшаяся воспалительная реакция после нейтрализации и элиминации повреждающего агента должна завершаться полным восстановлением участка, в котором было острое воспаление. Такое развитие событий является обычным исходом при ограниченном воспалении либо при незначительном повреждении ткани и разрушении паренхиматозных клеток. Разрешение включает удаление

ТАБЛИЦА 2.7 Роль медиаторов в разных воспалительных реакциях

Роль	Медиаторы
Вазодилатация	Простагландины Оксид азота Гистамин
Повышенная сосудистая проницаемость	Гистамин и серотонин С3а и С5а (через высвобождение вазоактивных аминов из тучных и других клеток) Брадикинин Лейкотриены C ₄ , D ₄ , E ₄ Фактор активации тромбоцитов Субстанция P
Хемотаксис, мобилизация и активация лейкоцитов	TNF, IL-1 Хемокины С3а, С5а Лейкотриен В ₄ (бактериальные продукты, например <i>N</i> -формилметионил-пептиды)
Лихорадка	IL-1, TNF Простагландины
Боль	Простагландины Брадикинин
Повреждение ткани	Лизосомные ферменты лейкоцитов Активные формы кислорода Оксид азота

IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли.

макрофагами клеточного детрита и микробов и резорбцию отечной жидкости лимфатическими сосудами;

- *заживление путем замещения соединительной тканью (фиброза)*. После существенного разрушения ткани, когда воспаление развивается в ткани, не способной к регенерации, или при наличии в ткани либо в серозных полостях (плевральной, брюшной) обильного фибринозного экссудата, который не может быть полностью удален, соединительная ткань замещает поврежденный участок ткани или экссудат, преобразовывая его в фиброзную массу. Этот процесс также называют *организацией*;
- *прогрессирование процесса из острого воспаления в хроническое (см. далее) или развитие хронического воспаления с самого начала*. Острое воспаление переходит в хроническое, если не может разрешиться вследствие персистенции повреждающего агента или нарушения процесса заживления [79]. Например, бактериальная инфекция в легких может проявиться острым воспалением (пневмонией), но несостоятельность процесса разрешения может привести к обширному поражению ткани с формированием полости, в которой воспаление продолжается, приводя к хроническому абсцессу легкого. Другим примером хронического воспаления с персистенцией стимула является язва двенадцатиперстной кишки или желудка. Язвенная болезнь может суще-

ствовать месяцы или годы и манифестирует реакциями как острого, так и хронического воспаления (см. далее).

МОРФОЛОГИЯ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Морфологические признаки всех острых воспалительных реакций — дилатация и полнокровие мелких кровеносных сосудов, замедление кровотока и скопление лейкоцитов и жидкости во внесосудистой ткани (рис. 2.17). Общие морфологические черты зависят от тяжести реакции, ее специфической причины и особенностей ткани, в которой развивается реакция. Распознавание макроскопических и микроскопических признаков важно для определения причины развития воспалительной реакции.

Серозное воспаление

Серозное воспаление отличается выходом водянистого экссудата, который может происходить из плазмы или образовываться за счет повышенной секреции мезотелиальными клетками, выстилающими перитонеальную, плевральную и перикардиальную полости. Накопление жидкости в этих полостях называют *выпотом*. Волдырь на коже, появившийся после ожога или при вирусной инфекции, представляет собой накопление серозной жидкости либо внутри, либо непосредственно под эпидермисом кожи (рис. 2.18).

Фибринозное воспаление¹

При значительном повышении сосудистой проницаемости такие большие молекулы, как фибриноген, проходят через сосудистую стенку, в результате этого во внеклеточном пространстве формируется и откладывается фибрин. Фибринозный экссудат образуется при наличии большой сосудистой утечки или местного прокоагулянтного активатора (например, опухолевых клеток). Отложение фибрина характерно для воспаления в таких полостях тела, как субарахноидальное пространство, перикард (рис. 2.19А) и плевральная полость. На гистологическом срезе фибрин имеет сетчатую структуру или выявляется в виде аморфного преципитата (см. рис. 2.19Б). Фибринозный экссудат может быть удален при фибринолизе и фагоцитозе детрита макрофагами. Если фибрин не удален, впоследствии он может стимулировать организацию экссудата — вращение фибробластов и кровеносных сосудов, приводя к образованию фиброзной ткани. Превращение фибринозного экссудата в фиброзную ткань внутри перикардиального мешка ведет к склерозу и утолщению перикарда и эпикарда в месте экссудации и, если фиброз распространенный, — к об-

¹ Крупное воспаление развивается при неглубоком некрозе серозных и слизистых оболочек, выстланных однослойным эпителием; экссудат легко отделяется и может перекрывать просвет органа (например, бронхов, трахеи, голосовой щели), вызывая развитие ателектаза и истинного крупа с асфиксией. Дифтеритическое воспаление возникает при глубоком некрозе слизистых, часто выстланных многослойным эпителием; экссудат отделяется с трудом, образуя язвы и вызывая интоксикацию. — *Прим. научн. ред. перев.*

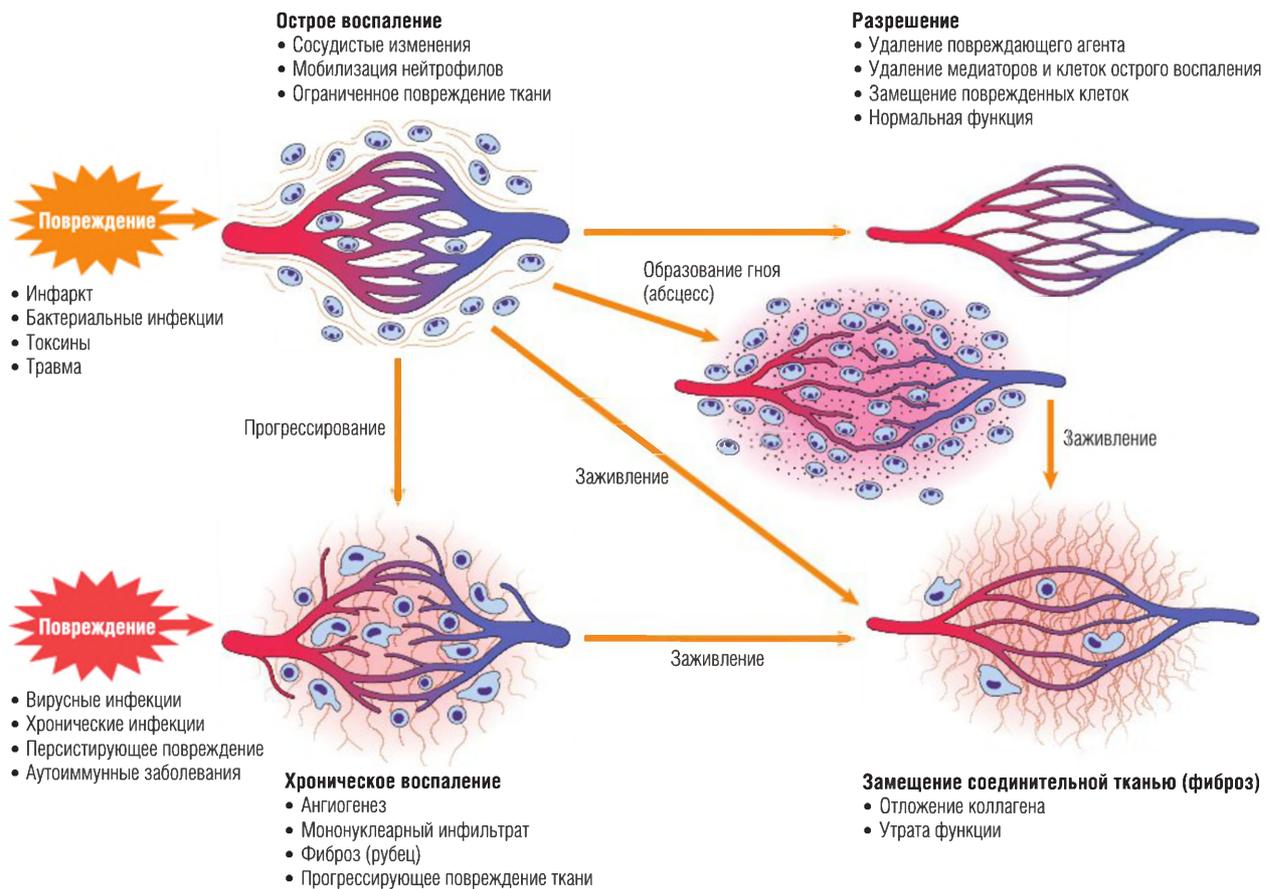


РИС. 2.16 Исходы острого воспаления: разрешение, заживление путем замещения соединительной тканью или хроническое воспаление. Компоненты различных реакций и их функциональные исходы.

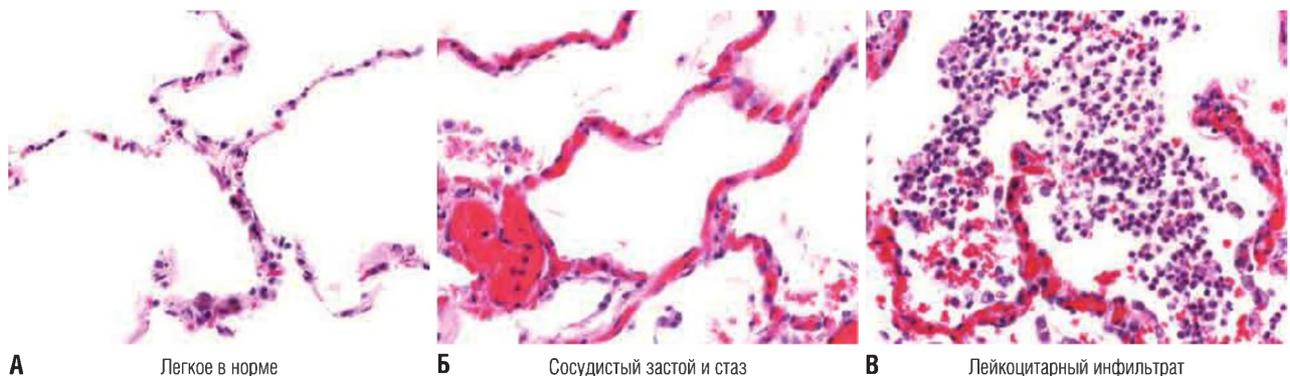


РИС. 2.17 Гистологическая картина острого воспаления. **(А)** В норме в ткани легкого видны тонкостенные, почти незаметные капилляры альвеолярных перегородок. **(Б)** При остром воспалении сосуды расширены и полнокровны (наполнены эритроцитами), что является результатом стаза. **(В)** Клеточный инфильтрат представлен большим количеством нейтрофилов в альвеолярных перегородках.

литерации перикардального пространства. Существует две разновидности фибринозного воспаления — крупозное и дифтеритическое (псевдомембранозное).

Гнойное воспаление

Этот тип воспаления характеризуется продукцией большого количества гноя, или гнойного экссудата, состоящего из нейтрофилов, колликвационным некрозом и наличием отечной жидкости. Бактерии, которые продуцируют гной, называют *пиогенными* (*гноеродными*) *бактериями*, например стафилококки. При-

мером острого гнойного воспаления может служить острый аппендицит.

Абсцесс — локализованное ограниченное гнойное воспаление со скоплением гнойного экссудата в ткани и органе¹. Абсцесс образуется вследствие распростра-

¹ Скопление гноя в какой-либо полости тела (например, в плевральной полости) или в полном органе (например, в желчном пузыре) называют *эмпиемой* либо согласно его анатомическому расположению. Например, скопление гноя в маточной трубе — пиосальпинкс, в полости матки — пиометра, в чашечно-лоханочной системе почки — пионефроз. — *Прим. научн. ред. перев.*

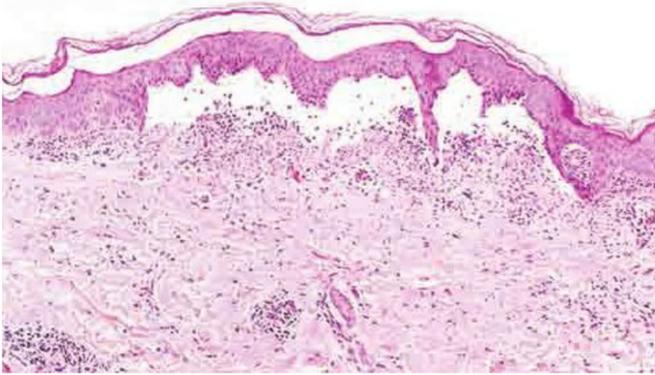


РИС. 2.18 Серозное воспаление. Микрофотография при малом увеличении поперечного среза кожи, выявляющая отделение эпидермиса от дермы за счет местного накопления серозного выпота.

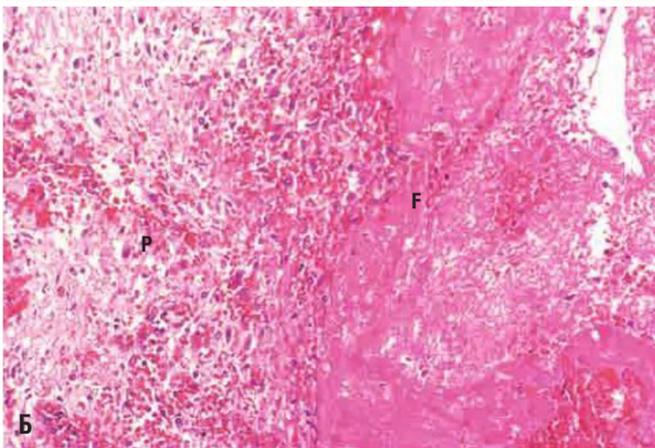


РИС. 2.19 Фибринозный перикардит. (А) Отложения фибрина на перикарде. (Б) Розовая сетчатая структура фибринозного экссудата (F) на поверхности перикарда (P).

нения бактерий в ткани (рис. 2.20). Абсцесс имеет центральную часть в виде полости, состоящей из массы мертвых лейкоцитов и некротических клеток ткани. Обычно вокруг очага некроза есть зона живых нейтрофилов, а за пределами этого участка — дилатация сосудов и пролиферация паренхиматозных клеток и фибробластов, указывающие на хроническое воспаление

и репарацию. Со временем абсцесс может отграничиваться соединительнотканной капсулой или замещаться соединительной тканью.

Язвы

Язва — локальный глубокий дефект кожи или слизистой оболочки, возникший в результате некроза и отторжения покровных тканей пораженного органа при воспалении (рис. 2.21). Изъязвление возникает только в случае расположения некроза или воспаления на поверхности ткани. Чаще всего язвы встречаются на: (1) слизистых полости рта, желудка, кишечника, мочевого пути; (2) коже и подкожной клетчатке нижних конечностей у пожилых людей с нарушением кровообращения, обуславливающим обширный ишемический некроз.

Типичный пример изъязвления — язва желудка или двенадцатиперстной кишки, при которой сосуществуют острое и хроническое воспаление. Во время острой фазы появляются интенсивная полиморфно-ядерная инфильтрация и полнокровие сосудов в краях дефекта. Во время хронической фазы в краях и на дне язвы происходят фибробластическая пролиферация, рубцевание и скопление лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подытоживая информацию о компонентах, медиаторах и патологических проявлениях острых воспалительных реакций, следует напомнить последовательность событий при остром воспалении [78].

При встрече организма с повреждающим агентом, например инфекционным или мертвыми клетками, фагоциты пытаются его элиминировать. Вместе с тем фагоциты и другие клетки организма реагируют на присутствие инородных или аномальных субстанций выбросом цитокинов, липидных мессенджеров и других медиаторов воспаления. Некоторые из медиаторов действуют на соседние мелкие кровеносные сосуды и усиливают выход плазмы крови и мобилизацию циркулирующих лейкоцитов в очаг повреждения. Мобилизованные лейкоциты активируются повреждающим агентом и местными медиаторами. Активированные лейкоциты пытаются удалить повреждающий агент путем фагоцитоза. После элиминации повреждающего агента активируются противовоспалительные механизмы, активность процесса спадает и организм возвращается в исходное нормальное состояние. Если повреждающий агент не удается быстро элиминировать, может развиваться хроническое воспаление.

Клинические и патологические проявления воспалительного ответа обусловлены несколькими реакциями. Сосудистая реакция при остром воспалении характеризуется повышением притока крови к месту повреждения в основном в результате дилатации артериол и открытия капилляров после воздействия таких медиаторов, как гистамин. Повышенная сосудистая проницаемость приводит к накоплению богатой белками внесосудистой жидкости (экссудата). Белки плазмы крови покидают сосуды в основном через рас-

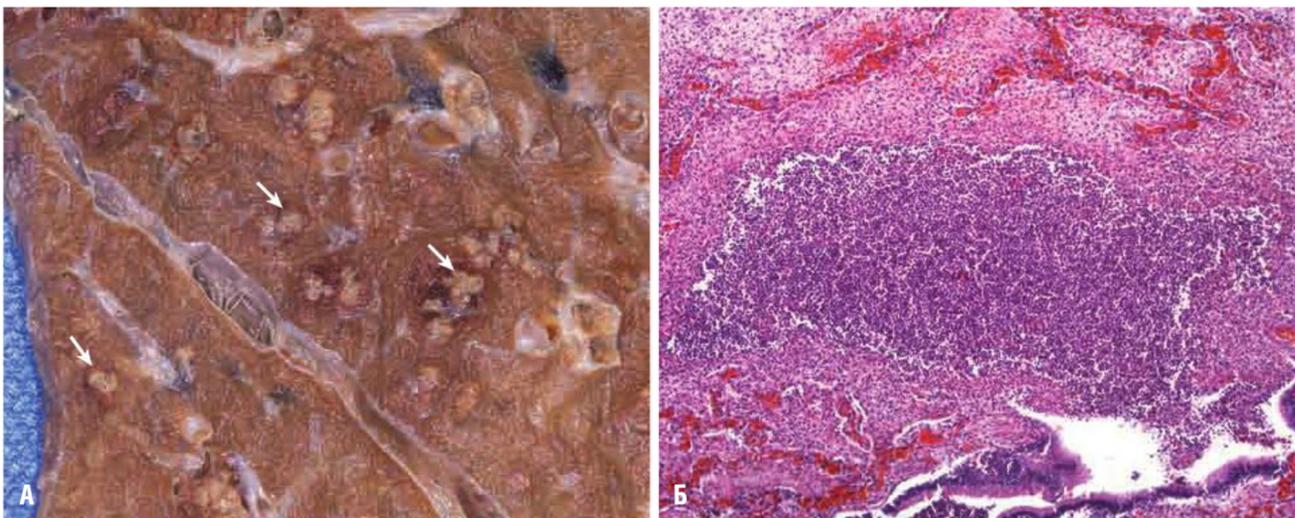


РИС. 2.20 Гнойное воспаление. (А) Множественные бактериальные абсцессы легкого (стрелки) при бронхопневмонии. (Б) Абсцесс представлен клеточным детритом и нейтрофилами, окруженными расширенными кровеносными сосудами.

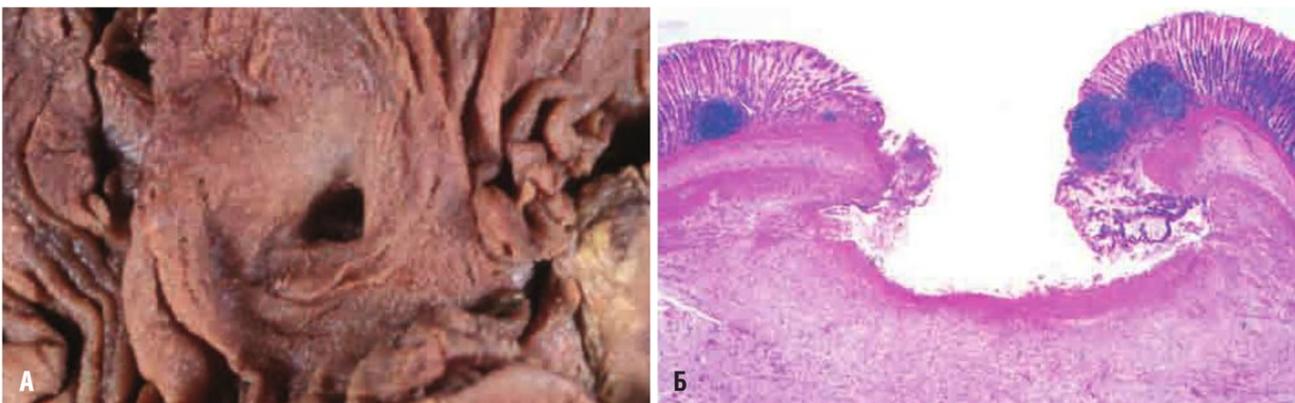


РИС. 2.21 Морфологическая картина язвы. (А) Хроническая язва двенадцатиперстной кишки. (Б) Кратер язвы двенадцатиперстной кишки с экссудатом на дне язвы (поперечный срез при малом увеличении).

ширенные межэндотелиальные клеточные щели в венах. Покраснение, повышение температуры и отек при остром воспалении вызваны усилением притока крови. Циркулирующие лейкоциты, первоначально преимущественно нейтрофилы, адгезируются к эндотелию с помощью адгезивных молекул, проходят через эндотелий и мигрируют к месту повреждения под действием хемотаксических стимулов. Лейкоциты, активированные повреждающим агентом и эндогенными медиаторами, могут высвобождать токсичные метаболиты и внеклеточные протеазы, которые повреждают ткани. Вследствие повреждения и частично в результате высвобождения простагландинов, нейропептидов и цитокинов появляется местный симптом — боль.

Механизмы, лежащие в основе развития воспаления, определяют цель терапии — усиление либо ослабление воспалительной реакции. При инфекциях лечение направлено на усиление реакции организма и элиминации инфекционного агента — отсюда практика теплых компрессов и горчичников в случае фарингита (ангины). При травматическом повреждении и хронических воспалительных заболеваниях воспаление нужно ослабить аппликациями холода (при травме) и противовос-

палительными лекарственными средствами, поскольку оно мешает выздоровлению. Иногда необходимо подавить даже острое воспаление (например, в роговице, чтобы сохранить ее прозрачность).

Хроническое воспаление

Хроническое воспаление — это воспаление длительного течения (недели или месяцы), при котором процессы экссудации, альтерации (повреждение ткани) и репарации протекают одновременно в различных комбинациях. Хроническое воспаление может развиваться вследствие острого воспаления (см. ранее) или начинаться бессимптомно, как слабая реакция без каких-либо проявлений остроты процесса. Вторым тип хронического воспаления является причиной повреждения тканей при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, атеросклероз, туберкулез и фиброз легких. Хроническое воспаление также играет определенную роль в прогрессировании злокачественных опухолей, развитии дегенеративных заболеваний, например болезни Альцгеймера.

ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Причинами хронического воспаления могут быть:

- *персистирующие инфекции*, вызванные микроорганизмами, которые трудно уничтожить (микобактерии, бледные трепонемы, определенные вирусы, грибы и паразиты). Эти организмы имеют тенденцию вызывать иммунную реакцию — реакцию гиперчувствительности замедленного типа (см. главу 6). Иногда воспалительная реакция приобретает особое течение и становится *гранулематозной* (см. далее);
- *иммуноопосредованные воспалительные заболевания*. Хроническое воспаление лежит в основе заболеваний, связанных с излишней или неправильной активацией иммунной системы. При этих заболеваниях, называемых *аутоиммунными*, иммунные реакции направлены против собственных тканей организма (см. главу 6). Запускает непрерывную иммунную реакцию, приводящую к повреждению ткани и хроническому воспалению, аутоантиген. Примеры таких заболеваний — ревматоидный артрит и рассеянный склероз. В других случаях хроническое воспаление является результатом неконтролируемого иммунного ответа на микробы, например при воспалительных заболеваниях кишечника. Иммунная реакция против субстанций окружающей среды является причиной развития *аллергических заболеваний*, например бронхиальной астмы (см. главу 6). Поскольку аутоиммунные и аллергические реакции на безвредные антигены являются неадекватными, они приводят к развитию заболевания. Такие заболевания могут иметь морфологические черты и острого, и хронического воспаления и характеризуются повторяющимися эпизодами воспаления. На поздней стадии может доминировать фиброз;
- *длительное воздействие потенциально токсичных эндогенных и экзогенных агентов*. Примером

экзогенного агента являются частицы диоксида кремния, неразлагающегося материала, длительное вдыхание которого приводит к воспалительному заболеванию легких — *силикозу* (см. главу 15). *Атеросклероз* (см. главу 11) — хронический воспалительный процесс в артериальной стенке, частично индуцированный эндогенными токсическими липидными компонентами плазмы крови.

МОРФОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

В отличие от острого воспаления, которое проявляется сосудистыми изменениями, отеком и преимущественно нейтрофильной инфильтрацией, хроническое воспаление характеризуется:

- *инфильтрацией мононуклеарными клетками*, включая макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки (рис. 2.22);
- *разрушением ткани*, индуцированным персистенцией повреждающего агента или воспалительных клеток;
- *попытками заживления путем замещения поврежденной ткани соединительной тканью*, завершающимися пролиферацией мелких кровеносных сосудов (ангиогенезом) и фиброзом [80] (см. главу 3).

РОЛЬ МАКРОФАГОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Макрофаг — главная клетка, участвующая в процессе хронического воспаления. Макрофаги являются частью системы мононуклеарных фагоцитов (иногда называемой *ретикулоэндотелиальной системой*) (рис. 2.23), состоящей из клеток, близкородственных клеткам костного мозга, включая моноциты и тканевые макрофаги. Тканевые макрофаги диффузно разбросаны по соединительной ткани или расположены в таких

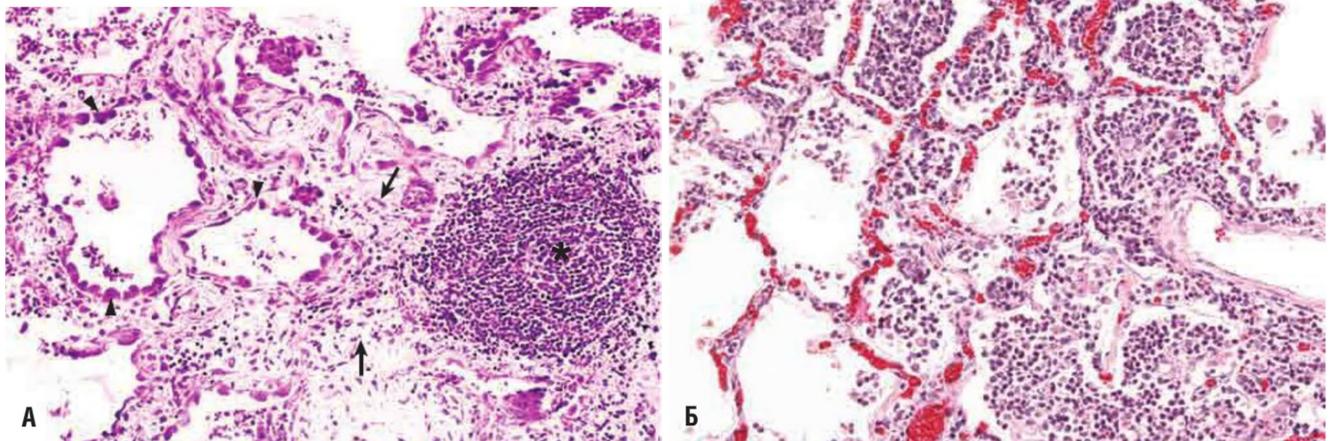


РИС. 2.22 (А) Хроническое воспаление в легком, гистологическая картина: (1) инфильтрация клетками хронического воспаления (*), (2) разрушение паренхимы (альвеолы замещены пространствами, выстланными кубическим эпителием; *острия стрелок*) и (3) замещение соединительной тканью (фиброз; *стрелки*). (Б) Острое воспаление в легком (острая бронхопневмония, инфильтрация нейтрофилами альвеолярных пространств и расширенные полнокровные сосуды).

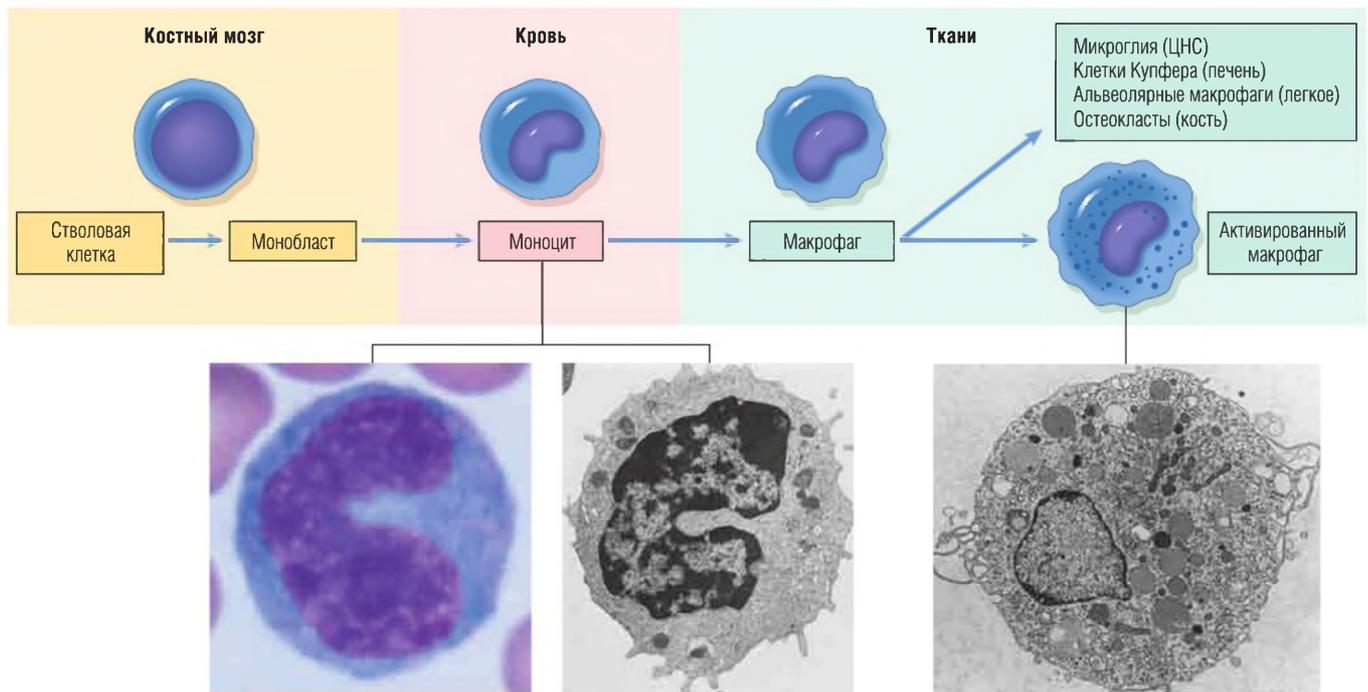


РИС. 2.23 Созревание мононуклеарных фагоцитов. ЦНС — центральная нервная система [Abbas AK et al.: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003].

органах, как печень (клетки Купфера), селезенка и лимфатические узлы (гистиоциты синусов), легкие (альвеолярные макрофаги), а также в ЦНС (микроглия). Мононуклеарные фагоциты происходят из клеток-предшественников костного мозга, которые дифференцируются в моноциты. Из крови моноциты мигрируют в разные ткани и дифференцируются в макрофаги. Период полужизни моноцитов длится около 1 дня, когда как период жизни тканевых макрофагов составляет несколько месяцев или лет. Превращение стволовой клетки костного мозга в тканевый макрофаг регулируется различными факторами роста и дифференцировки, цитокинами, молекулами адгезии и клеточными взаимодействиями.

Моноциты начинают мигрировать во внесосудистые ткани на ранних стадиях развития острого воспаления и в течение 48 час могут стать доминирующим типом клеток инфильтрата (см. ранее). Экстравазация моноцитов управляется теми же стимулами, которые участвуют в миграции нейтрофилов и представлены молекулами адгезии и химическими медиаторами с хемотаксическими и активирующими свойствами [81].

При попадании моноцита во внесосудистую ткань он подвергается трансформации в большую фагоцитарную клетку — *макрофаг*. Макрофаги активируются различными стимулами, включая микробные продукты, активирующие TLR и другие клеточные рецепторы, цитокины (например, $IFN-\gamma$), секретированные сенсibilizированными Т-лимфоцитами и естественными клетками-киллерами, и другие химические медиаторы (рис. 2.24).

В результате активации макрофагов происходят элиминация таких повреждающих агентов, как микро-

бы, и инициация процессов репарации, а также повреждение ткани (при хроническом воспалении).

Активация макрофагов приводит также к повышению уровней лизосомных ферментов и активных форм кислорода и азота, продукции цитокинов, факторов роста и других медиаторов воспаления. Некоторые из этих продуктов токсичны для микробов и организма (например, активные формы кислорода и азота) или ВКМ (протеазы); другие вызывают миграцию клеток (например, цитокины, хемотаксический стимул); третьи влияют на пролиферацию фибробластов, отложение коллагена и ангиогенез (например, факторы роста).

Как показано на рис. 2.10, разные популяции макрофагов выполняют различные функции: некоторые необходимы при киллинге микробов и воспалении, другие очень важны при репарации [38].

Впечатляющий арсенал медиаторов делает макрофаги мощным союзником организма в защите от непрошенных гостей, но в то же время при неправильной активации макрофаги могут вызывать значительное разрушение ткани, которое является одним из признаков хронического воспаления. Процесс разрушения ткани сам по себе может активировать каскад воспалительной реакции, поэтому одновременно могут присутствовать признаки и острого, и хронического воспаления.

При недолгом процессе воспаления, если стимул удален, макрофаги в итоге либо умирают, либо уходят в лимфатические сосуды и лимфоузлы. При хроническом воспалении происходит накопление макрофагов в результате их мобилизации из кровотока и местной пролиферации в очагах воспаления.

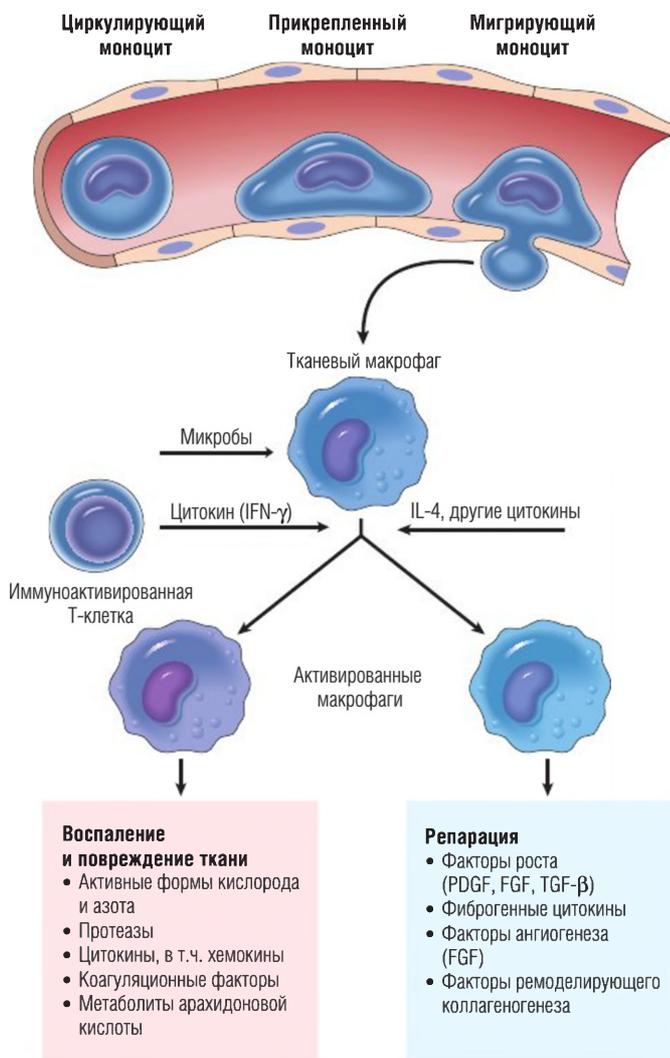


РИС. 2.24 Роль активированных макрофагов при хроническом воспалении. Макрофаги активируются неиммунными стимулами, например эндотоксином, или цитокинами из иммуноактивированных Т-клеток (особенно IFN- γ). Перечислена продукция активированных макрофагов. FGF — фактор роста фибробластов; IFN — интерферон; IL — интерлейкин; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; TGF — трансформирующий фактор роста.

РОЛЬ ДРУГИХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

В развитии хронического воспаления участвуют и другие типы клеток: лимфоциты, клетки плазмы крови, эозинофилы и тучные клетки:

- **лимфоциты** мобилизуются в ходе как антителоопосредованных, так и клеточно-опосредованных иммунных реакций. Антиген-стимулированные лимфоциты (эффекторные клетки и клетки памяти) различных типов (Т- и В-клетки) используют разные пары адгезивных молекул (селектинов, интегринов и их лигандов) и хемокины для миграции в очаг воспаления. Цитокины активированных макрофагов, в основном TNF, IL-1 и хемокины, усиливают мобилизацию лейкоцитов, запуская стадию персистенции воспалительной

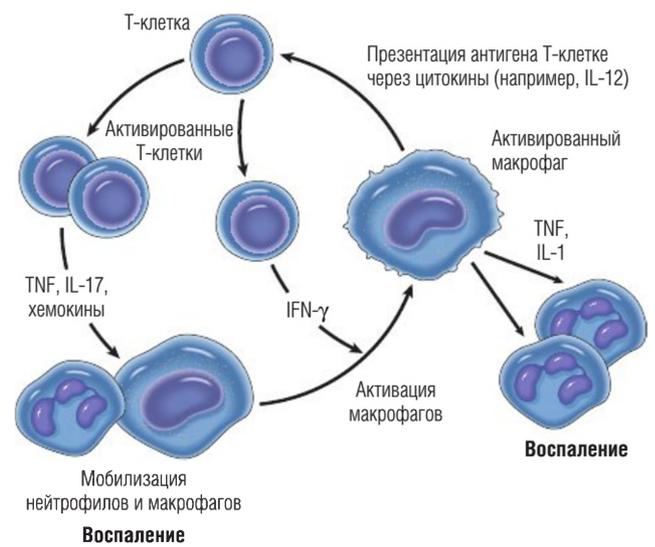


РИС. 2.25 Взаимодействия макрофагов и лимфоцитов при хроническом воспалении. Активированные Т-клетки продуцируют цитокины, которые мобилизуют макрофаги (TNF, IL-17, хемокины), и IFN- γ , который является мощным активатором макрофагов. Разные типы Т-клеток (Т_H1 и Т_H17) могут продуцировать различные типы цитокинов (см. главу 6). В свою очередь, активированные макрофаги стимулируют Т-клетки, презентуя им антигены через цитокины (например, IL-12). IFN — интерферон; IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли.

реакции. Лимфоциты и макрофаги взаимодействуют по реверсивному типу, что играет важную роль в развитии хронического воспаления (рис. 2.25). Макрофаги презентуют антигены Т-клеткам и продуцируют мембранные молекулы (костимуляторы) и цитокины (например, IL-12), которые стимулируют ответ Т-клеток (см. главу 6). Активированные Т-клетки продуцируют цитокины, некоторые из которых мобилизуют моноциты из кровотока, и IFN- γ — мощный активатор макрофагов. В результате этих взаимодействий Т-клеток и макрофагов в воспалительную реакцию вовлекается иммунная система, что делает реакцию хронической и тяжелой. Термин «иммунное воспаление» отражает наличие выраженного иммунного компонента в воспалительном процессе, например ответа Т- и В-клеток (см. главу 6);

- **клетки плазмы крови** образуются из активированных В-клеток и продуцируют антитела, направленные либо против персистирующих чужеродных или собственных антигенов в очаге воспаления, либо против компонентов поврежденной ткани. При некоторых сильных воспалительных реакциях скопление лимфоцитов, антигенпрезентирующих клеток и клеток плазмы крови может напоминать морфологическое строение лимфоидного органа, особенно лимфоузла, содержащего хорошо сформированные герминативные центры. Подобные очаги скопления лимфоцитов называют *третичными лимфоидными органами*. Такой тип *лимфоидного органогенеза* часто встречается в синовиальных

оболочках у пациентов, длительно страдающих ревматоидным артритом [82];

- **эозинофилами** изобилуют иммунные реакции, опосредованные IgE и паразитарными инфекциями (рис. 2.26). Особо важный хемокин для мобилизации эозинофилов — эотаксин. Эозинофилы содержат гранулы, имеющие *главный основной белок* (высокоактивный катионный белок), который токсичен для паразитов, но может вызвать лизис эпителиальных клеток млекопитающих. Таким образом, эозинофилы контролируют паразитарные инфекции, но также участвуют в повреждении ткани при иммунных реакциях, например аллергии (см. главу 6) [83];
- **тучные клетки** широко распространены в соединительных тканях по всему телу и могут участвовать как в острых, так и в хронических воспалительных реакциях. Тучные клетки экспрессируют на своей поверхности рецептор FcεRI, связывающийся с Fc-фракцией антитела IgE. При реакции гиперчувствительности немедленного типа антитела IgE связываются с клеточными Fc-рецепторами, специфично распознающими антиген, клетка дегранулируется и высвобождает медиаторы — гистамин и простагландины (см. главу 6). Этот тип ответа наблюдается при пищевой аллергии, укусах насекомых, лекарственной аллергии, иногда с ужасающими исходами (например, анафилактическим шоком). Тучные клетки тоже присутствуют при реакциях хронического воспаления и секретируют множество цитокинов, т.е. они способны как усиливать, так и ограничивать воспалительную реакцию в разных ситуациях.

Как правило, присутствие *нейтрофилов* характерно для острого воспаления, но и при многих формах хронического воспаления, длящегося месяцами, выявляется большое количество нейтрофилов, индуцированных либо персистирующими микробами, либо медиаторами, продуцированными активированными макрофагами и Т-лимфоцитами. При хронических бактериальных инфекциях костей (остеомиелите)

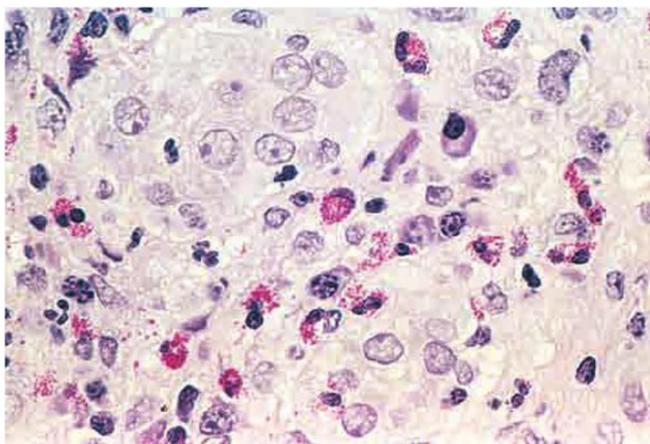


РИС. 2.26 Очаг воспаления с большим количеством эозинофилов (эозинофилия).

нейтрофильный экссудат может сохраняться многие месяцы. Нейтрофилы также важны при хроническом воспалении в легких, индуцированном курением или другим стимулом (см. главу 15).

Помимо мононуклеарного характера клеточного инфильтрата¹ при хроническом воспалении часто происходит пролиферация кровеносных и лимфатических сосудов. Этот процесс стимулируют факторы роста, продуцируемые макрофагами и эндотелиальными клетками (см. главу 3).

ГРАНУЛЕМАТОЗНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Гранулематозное воспаление — отдельный вид хронического воспаления, выявляемый при некоторых инфекциях и неинфекционных болезнях². Обычно гранулемы — результат иммунных реакций (см. главу 6). Образование гранулемы — это попытка клеток удержать и отграничить повреждающий агент, который не удалось уничтожить. При этом всегда происходит сильная активация макрофагов, что может повредить нормальные ткани. Туберкулез — прототип гранулематозных болезней. Саркоидоз, болезнь кошачьих царапин, паховый лимфогранулематоз, лепра, бруцеллез, сифилис, некоторые грибковые инфекции, бериллиоз, реакции на липиды и некоторые аутоиммунные заболевания также относятся к этой группе болезней (табл. 2.8). Распознавание гранулематозного воспаления в биопсийном материале важно вследствие ограниченного количества причин, способных его вызывать, и значимости диагнозов, ассоциированных с такими повреждениями.

Гранулема — очаг хронического воспаления, состоящий из скопления макрофагов, трансформированных в эпителиоидные клетки, окруженных кольцом из мононуклеарных лейкоцитов, главным образом лимфоцитов и иногда плазматических клеток. В срезах ткани при окрашивании гематоксилином и эозином эпителиоидные клетки имеют бледно-розовую гранулированную цитоплазму и нечеткие клеточные границы, клетки как бы сливаются друг с другом. Ядро менее плотное, чем у лимфоцита, овальное или вытянутое, возможны признаки складчатости ядерной мембраны. Старые гранулемы отграничены ободком из фибробластов и соединительной ткани. Часто эпителиоидные клетки сливаются, образуя *гигантские клетки* на периферии или в центре гранулемы. Эти гигантские клетки могут достигать 40–50 мкм в диаметре. Цитоплазма этих клеток содержит 20 или более мелких ядер, расположенных на периферии (гигантские клетки Пирогова–Лангханса) или хаотично (гигантские клетки инородных тел) (рис. 2.27). Не обнаружено никакой разницы в функциях этих двух типов гигантских клеток.

Существует два типа гранулем, которые отличаются патогенезом. Образование *гранулем инородного тела* провоцируется относительно инертными инородными телами. Обычно гранулемы инородных тел формиру-

¹ И фиброза. — *Прим. научн. ред. перев.*

² Гранулематозное воспаление может быть и острым, например при брюшном тифе. — *Прим. научн. ред. перев.*

ТАБЛИЦА 2.8 Заболевания с гранулематозным воспалением

Заболевания	Причины	Тканевая реакция
Туберкулез	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Казеозная гранулема (туберкул): очаг активированных макрофагов (эпителиоидных клеток), окруженных фибробластами, лимфоцитами, гистиоцитами, единичными гигантскими клетками Пирогова–Лангханса; в центре гранулемы — некроз с аморфным гранулярным детритом; кислотоустойчивые бациллы (палочки Коха)
Лепра (проказа)	<i>Mycobacterium leprae</i>	Кислотоустойчивые бациллы в макрофагах; неказеозные гранулемы
Сифилис	<i>Treponema pallidum</i>	Гумма: видимые при микро- и макроскопии повреждения, окруженные гистиоцитами; инфильтрация плазматическими клетками*; центральная зона некроза без потери клеточных контуров
Болезнь кошачьих царапин	Грамотрицательные бактерии	Округлая или звездчатая гранулема с гранулярным детритом и нейтрофилами в центре, гигантские клетки нехарактерны
Саркоидоз	Этиология неизвестна	Неказеозные гранулемы, богатые активированными макрофагами†
Болезнь Крона (воспалительное заболевание кишечника)	Иммунная реакция против кишечных бактерий, аутоантигенов	Единичные неказеозные гранулемы§ в стенке кишки с плотным хроническим воспалительным инфильтратом

* А также лимфоцитами и фибробластами. — Прим. научн. ред. перев.

† А также гигантскими клетками Пирогова–Лангханса, лимфоцитами и фибробластами. — Прим. научн. ред. перев.

§ Саркоидного типа. — Прим. научн. ред. перев.

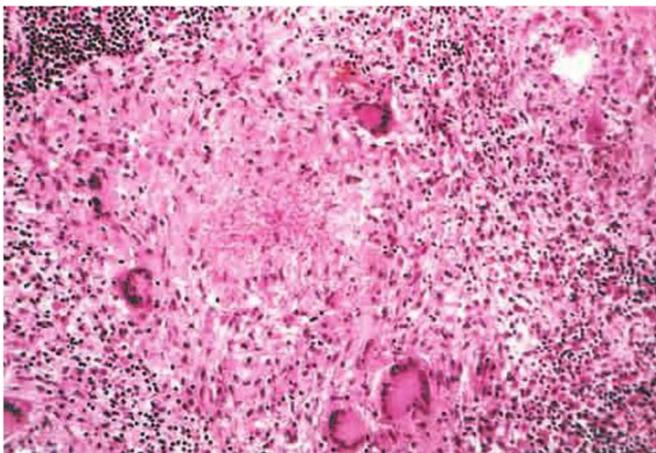


РИС. 2.27 Типичная гранулема при туберкулезе. В центре — очаг некроза, окруженный множественными гигантскими клетками Пирогова–Лангханса, эпителиоидными клетками и лимфоцитами.

ются вокруг таких материалов, как талък (ассоциируется с инъекционной наркотической зависимостью) (см. главу 9), шовный материал, который слишком велик, чтобы исключить фагоцитоз единичного макрофага и не провоцировать воспалительный или иммунный ответ. Активированные макрофаги и гигантские клетки инородных тел прилежат к поверхности инородного тела. Часто инородное тело располагается в центре гранулемы, особенно если смотреть в поляризованном свете, в котором оно рефракtilно.

Иммунные гранулемы образуются в результате действия разных агентов, способных индуцировать клеточно-опосредованный иммунный ответ (см. главу 6). При таком типе иммунного ответа гранулемы образуются, если повреждающий агент плохо поддается деградации. В таком случае макрофаги поглощают анти-

ген инородного белка, обрабатывают его и презентуют пептиды антиген-специфическим Т-лимфоцитам, активируя их (см. главу 6). В ответ Т-клетка продуцирует такие цитокины, как IL-2, активирующие другие Т-клетки, и IFN- γ , необходимый для активации макрофагов и трансформирующий их в эпителиоидные клетки и многоядерные гигантские клетки.

Прототипом иммунной гранулемы является гранулема, вызванная *M. tuberculosis* и называемая *туберкулом*. Она характеризуется наличием *казеозного некроза* (см. рис. 2.27), который редко встречается при других заболеваниях. Морфологически гранулематозные болезни могут быть очень разнообразными, что не позволяет провести точную диагностику даже опытному патологоанатому (см. табл. 2.8).

Существует множество атипичных форм гранулематозных заболеваний, поэтому важна этиологическая диагностика со специфическим окрашиванием для выявления микроорганизмов (например, кислотоустойчивых бацилл), с использованием культуральных методов (например, при туберкулезе или грибковых заболеваниях), молекулярных методов (например, полимеразной цепной реакции при туберкулезе) и серологических методов (например, при сифилисе)¹.

Системные эффекты воспаления

Каждый, кто болел тяжелой ангиной или респираторной инфекцией, имеет представление о системных симптомах острого воспаления. Комплекс системных

¹ Иммунные гранулемы имеют характерные морфологические признаки: состоят из эпителиоидных клеток, гигантских клеток Пирогова–Лангханса, лимфоцитов и фибробластов в различных количествах. — Прим. научн. ред. перев.

изменений, сопровождающих острое воспаление, называют *ответом острой фазы* или *синдромом системного воспалительного ответа*. Эти изменения связаны с реакциями цитокинов, продукция которых стимулируется бактериальными продуктами, такими как липополисахарид, и другими раздражителями воспаления.

Ответ острой фазы включает несколько клинических и патологических изменений:

- *лихорадка* (повышение температуры тела на 1–4°C, одно из наиболее частых проявлений ответа острой фазы, особенно когда воспаление вызвано инфекцией) является ответом организма на действие особых веществ — *пирогенов*, которые путем стимулирования синтеза простагландинов действуют на клетки сосудов и периваскулярных пространств гипоталамуса. Такие бактериальные продукты, как липополисахарид (*экзогенный пироген*), стимулируют высвобождение лейкоцитами цитокинов, например IL-1 и TNF (*эндогенных пирогенов*), что повышает уровни COX, конвертирующих арахидоновую кислоту в простагландины [84]. В гипоталамусе простагландины, особенно PGE₂, стимулируют образование нейротрансмиттеров, например циклического аденозинмонофосфата, функция которых заключается в регуляции температуры тела. Нестероидные противовоспалительные средства, включая аспирин, снижают явления лихорадки путем ингибирования синтеза простагландинов. Было показано, что повышенная температура тела помогает амфибиям бороться с микробными инфекциями, и предполагают, что лихорадка имеет то же значение для млекопитающих, хотя ее механизм неясен. Одна из гипотез заключается в том, что повышение температуры тела может индуцировать белки теплового шока, усиливающие реакцию лимфоцитов на микробные агенты;
- *белки острой фазы* — это белки, синтезированные преимущественно в печени, концентрации которых в плазме крови могут повышаться в несколько сот раз при реакции на воспалительный стимул [85]. Самые известные белки острой фазы: С-реактивный белок, фибриноген и сывороточный амилоид А. Синтез этих молекул гепатоцитами регулируют цитокины, особенно IL-6 (для С-реактивного белка и фибриногена) и IL-1 или TNF (для сывороточного амилоида А). Многие белки острой фазы, например С-реактивный белок и сывороточный амилоид А, связываются со стенками микробных клеток, где могут выполнять функцию опсонов и связывать компоненты системы комплемента. Они также связывают хроматин, возможно помогая в удалении ядер некротических клеток. Во время ответа острой фазы сывороточный амилоид А заменяет аполипротеин А, компонент частиц липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что может нарушить передачу ЛПВП клетками печени макрофагам, которые могут использовать эти частицы как ресурс для продуцирующих энергию липидов. Фибриноген связывается с эритроцитами, и формируются «монетные столбики», которые быстрее выпадают в осадок, чем отдельные эритроциты. Именно *скорость оседания эритроцитов* является основным показателем наличия системного воспалительного ответа, вызванного любым стимулом. Белки острой фазы оказывают благоприятные эффекты при остром воспалении, но, как мы увидим в главе 6, длительная продукция этих белков (особенно сывороточного амилоида А) при хроническом воспалении приводит к развитию *вторичного амилоидоза*. Повышенные уровни С-реактивного белка в сыворотке крови предлагается использовать в качестве маркера повышенного риска развития инфаркта миокарда у пациентов с болезнью коронарных артерий [86], поскольку С-реактивный белок продуцируется при воспалении, а гипотетически воспаление в атеросклеротической бляшке коронарной артерии предрасполагает к тромбозу и последующему инфаркту. Другой пептид, продукция которого повышается во время ответа острой фазы, — железорегулирующий пептид *гепсидин* [87]. Постоянно повышенные концентрации гепсидина в плазме при хроническом воспалении снижают биодоступность железа и приводят к развитию *анемии* (см. главу 14);
- *лейкоцитоз* — характерный признак воспалительных реакций, особенно индуцированных бактериальными инфекциями. Количество лейкоцитов обычно повышается до 15–20 тыс. клеток/мкл, но иногда может достигать необычайно высоких уровней — до 40–100 тыс. клеток/мкл. Такие экстремальные повышения называют *лейкемоидной реакцией*, поскольку подобный уровень лейкоцитов наблюдается при лейкемии. В таких случаях необходима дифференциальная диагностика. Лейкоцитоз первично появляется в результате *усиленного высвобождения* клеток, вызванного цитокинами, включая TNF и IL-1, из постмитотического пула костного мозга. Таким образом, лейкоцитоз ассоциирован с увеличением количества преимущественно незрелых нейтрофилов в крови (сдвиг влево). Длительные инфекции тоже индуцируют пролиферацию клеток-предшественников в костном мозге, вызывая повышение продукции колониестимулирующего фактора. Следовательно, в костном мозге повышается продукция лейкоцитов для компенсации их потерь при воспалительной реакции (см. главу 13). Большинство бактериальных инфекций приводят к абсолютному повышению в крови числа нейтрофилов (*нейтрофилия*). Вирусные инфекции, например мононуклеоз, инфекционный паротит и краснуха, вызывают абсолютное повышение количества лимфоцитов (*лимфоцитоз*). При бронхиальной астме, аллергии и паразитарных инфекциях обнаруживается абсолютное повышение количества эозинофилов (*эозинофилия*). Ряд инфекций (брюшной

тиф и инфекции, вызываемые определенными вирусами, риккетсиями и некоторыми простейшими) сопровождаются уменьшением количества лейкоцитов в крови (*лейкопенией*). Лейкопения также появляется при инфекциях, поражающих пациентов, ослабленных диссеминированной злокачественной опухолью, активным туберкулезом или тяжелым алкоголизмом;

- *увеличение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления, снижение потоотделения* (главным образом из-за перераспределения кровотока с поверхностных на глубокие кровеносные русла для минимизации теплопотерь через кожу), *озноб, зябкость, анорексия, сонливость и недомогание*, вероятно из-за воздействий цитокинов на клетки мозга;
- *септический шок*. При тяжелых бактериальных инфекциях (*сепсисе*) высокие концентрации микроорганизмов и липополисахаридов в крови или во внесосудистых тканях стимулируют продукцию некоторых цитокинов, особенно TNF, а также IL-12 и IL-1 в огромных количествах [88, 89]. В результате изменяется характер реакции организма и появляется триада клинических признаков септического шока: диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, гипогликемия и гипотензивный шок (см. главу 4).

Последствия недостаточной или избыточной воспалительной реакции

Клинические и морфологические последствия воспалительной реакции:

- *недостаточная воспалительная реакция* обычно приводит к повышенной предрасположенности к инфекциям, поскольку воспаление — это центральный компонент ранних защитных механизмов, называемых *врожденным иммунитетом* (см. главу 6). Эта реакция также сопровождает запоздалое заживление ран, поскольку воспаление имеет важное значение для удаления поврежденных тканей и детрита и обеспечивает необходимым стимулом для начала процесса репарации;
- *избыточная воспалительная реакция* — причина многих заболеваний человека. Аллергии, при которых нерегулируемый иммунный ответ направлен против антигенов окружающей среды, и аутоиммунные болезни, при которых иммунная реакция развивается против собственных аутоантигенов, являются нарушениями, основной причиной которых служит повреждение тканей в результате воспаления (см. главу 6). Кроме того, последние исследования показывают, что воспаление играет важную роль в развитии заболеваний, первичной причиной которых является отнюдь не расстройство иммунной системы. К таким заболеваниям относят атеросклероз, ишемическую болезнь сердца и некоторые дегенеративные заболевания, например болезнь Альцгеймера.

Длительное воспаление и фиброз, сопровождающий его, тоже приводят к патологии при многих инфекционных, метаболических и других болезнях. Специфические заболевания описаны в соответствующих главах.

В главе 3 обсудим попытки заживления поврежденных участков, т.е. процессы *репарации*. Репарация начинается вскоре после начала воспалительной реакции и включает несколько процессов: пролиферацию клеток, ангиогенез, синтез и отложение коллагена. Поскольку процесс очень сложен, важно рассмотреть его подробно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weissman G (ed): Inflammation: Historical Perspectives. New York, Raven Press, 1992.
2. Hunter J: A Treatise of the Blood, Inflammation, and Gunshot Wounds. London, J. Nicoli, 1794.
3. Heifets L: Centennial of Metchnikoff's discovery. J Reticuloendothel Soc 31:381, 1982.
4. Rock KL, Kono H: The inflammatory response to cell death. Annu Rev Pathol Mech Dis 3:99, 2008.
5. Hellwig-Burgel T et al: Review: hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): a novel transcription factor in immune reactions. J Interferon Cytokine Res 25:297, 2005.
6. Lampugnani MG, Dejana E: Interendothelial junctions: structure, signalling and functional roles. Curr Opin Cell Biol 9:674, 1997.
7. Mehta D, Malik AB: Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. Physiol Rev 86:279, 2006.
8. Lentsch AB, Ward PA: Regulation of inflammatory vascular damage. J Pathol 190:343, 2000.
9. Valbuena G, Walker DH: Endothelium as a target of infections. Annu Rev Pathol Mech Dis 1:151, 2006.
10. Dvorak AM, Feng D: The vesiculo-vacuolar organelle (VVO). A new endothelial cell permeability organelle. J Histochem Cytochem 49:419, 2001.
11. Oliver G, Alitalo K: The lymphatic vasculature: recent progress and paradigms. Annu Rev Cell Dev Biol 21:457, 2005.
12. Adams RH, Alitalo K: Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol 8:464, 2007.
13. Muller WA: Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. Lab Invest 82:521, 2002.
14. Luster AD et al: Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. Nat Immunol 6:1182, 2005.
15. McEver RP: Selectins: lectins that initiate cell adhesion under flow. Curr Opin Cell Biol 14:581, 2002.
16. Sperandio M: Selectins and glycosyltransferases in leukocyte rolling in vivo. FEBS J 273:4377, 2006.
17. Hehlhans T, Pfeffer K: The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. Immunology 115:1, 2005.
18. Dinarello CA: Interleukin-1 β . Crit Care Med 33:S460, 2005.
19. Johnston B, Butcher EC: Chemokines in rapid leukocyte adhesion triggering and migration. Semin Immunol 14:83, 2002.
20. Sallusto F, Mackay CR: Chemoattractants and their receptors in homeostasis and inflammation. Curr Opin Immunol 16:724, 2004.
21. Hynes RO: Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell 110:673, 2002.
22. Cook-Mills JM, Deem TL: Active participation of endothelial cells in inflammation. J Leukoc Biol 77:487, 2005.
23. Petri B, Bixel MG: Molecular events during leukocyte diapedesis. FEBS J 273:4399, 2006.
24. Muller WA: Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. Trends Immunol 24:327, 2003.

25. Weber C et al: The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation. *Nat Rev Immunol* 7:467, 2007.
26. Bunting M et al: Leukocyte adhesion deficiency syndromes: adhesion and tethering defects involving beta 2 integrins and selectin ligands. *Curr Opin Hematol* 9:30, 2002.
27. Van Haastert PJ, Devreotes PN: Chemotaxis: signalling the way forward. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:626, 2004.
28. Akira S et al: Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124:783, 2006.
29. Meylan E et al: Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature* 442:39, 2006.
30. Underhill DM, Ozinsky A: Phagocytosis of microbes: complexity in action. *Annu Rev Immunol* 20:825, 2002.
31. Segal AW: How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol* 23:197, 2005.
32. Fang FC: Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nat Rev Microbiol* 2:820, 2004.
33. Babior BM: NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol* 16:42, 2004.
34. Nathan C, Shiloh MU: Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:8841, 2000.
35. Belaouaj A: Neutrophil elastase-mediated killing of bacteria: lessons from targeted mutagenesis. *Microbes Infect* 4:1259, 2002.
36. Selsted ME, Ouellette AJ: Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat Immunol* 6:551, 2005.
37. Zanetti M: Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J Leukoc Biol* 75:39, 2004.
38. Gordon S, Taylor PR: Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 5:953, 2005.
39. Jaeschke H, Smith CW: Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol* 61:647, 1997.
40. Faurschou M, Borregaard N: Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes Infect* 5:1317, 2003.
41. Ward DM et al: Chediak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. *Curr Mol Med* 2:469, 2002.
42. Heyworth PG et al: Chronic granulomatous disease. *Curr Opin Immunol* 15:578, 2003.
43. Nathan C: Points of control in inflammation. *Nature* 420:846, 2002.
44. Serhan CN, Savill J: Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 6:1191, 2005.
45. Serhan CN, Chang N, van Dyke TE: Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 8:349, 2008.
46. Tracey KJ: The inflammatory reflex. *Nature* 420:853, 2002.
47. Repka-Ramirez MS, Baraniuk JN: Histamine in health and disease. *Clin Allergy Immunol* 17:1, 2002.
48. Funk CD: Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 294:1871, 2001.
49. Miller SB: Prostaglandins in health and disease: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 36:37, 2006.
50. Khanapure SP et al: Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr Top Med Chem* 7:311, 2007.
51. Murakami M, Kudo I: Cellular arachidonate-releasing functions of various phospholipase A₂s. *Adv Exp Med Biol* 525:87, 2003.
52. Flower RJ: The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2:179, 2003.
53. Krotz F et al: Selective COX-2 inhibitors and risk of myocardial infarction. *J Vasc Res* 42:312, 2005.
54. Stafforini DM et al: Platelet-activating factor, a pleiotropic mediator of physiological and pathological processes. *Crit Rev Clin Lab Sci* 40:643, 2003.
55. Salvemini D et al: Superoxide, peroxynitrite and oxidative/nitrate stress in inflammation. *Biochem Soc Trans* 34:965, 2006.
56. Laroux FS et al: Role of nitric oxide in inflammation. *Acta Physiol Scand* 173:113, 2001.
57. Cirino G et al: Nitric oxide and inflammation. *Inflamm Allergy Drug Targets* 5:115, 2006.
58. Mantovani A et al: Endothelial activation by cytokines. *Ann N Y Acad Sci* 832:93, 1997.
59. Mudge LA, Pober JS: TNF signaling in vascular endothelial cells. *Exp Mol Pathol* 70:317, 2001.
60. Stojanov S, Kastner DL: Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 17:586, 2005.
61. Ting JP et al: CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 6:183, 2006.
62. Martinon F, Tschopp J: Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ* 14:10, 2007.
63. Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 354:610, 2006.
64. Zlotnik A, Yoshie O: Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 12:121, 2000.
65. Rot A, von Andrian UH: Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokines grammar for immune cells. *Annu Rev Immunol* 22:891, 2004.
66. Conti P et al: Modulation of autoimmunity by the latest interleukins (with special emphasis on IL-32). *Autoimmun Rev* 6:131, 2007.
67. Nishimoto N, Kishimoto T: Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:619, 2006.
68. Kolls JK, Linden A: Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 21:467, 2004.
69. O'Connor TM et al: The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol* 201:167, 2004.
70. Richardson JD, Vasko MR: Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 302:839, 2002.
71. Walport MJ: Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 344:1058, 2001.
72. Walport MJ: Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 344:1140, 2001.
73. Barrington R et al: The role of complement in inflammation and adaptive immunity. *Immunol Rev* 180:5, 2001.
74. Esmon CT: The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 131:417, 2005.
75. Coughlin SR, Camerer E: PARTICIPATION in inflammation. *J Clin Invest* 111:25, 2003.
76. Esmon CT: Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemost* 32 (Suppl 1):49, 2006.
77. Joseph K, Kaplan AP: Formation of bradykinin: a major contributor to the innate inflammatory response. *Adv Immunol* 86:159, 2005.
78. Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454:428, 2008.
79. Lawrence T, Gilroy DW: Chronic inflammation: a failure of resolution? *Int J Exp Pathol* 88:85, 2007.
80. Majno G: Chronic inflammation: links with angiogenesis and wound healing. *Am J Pathol* 153:1035, 1998.
81. Imhof BA, Aurrand-Lions M: Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes. *Nat Rev Immunol* 4:432, 2004.
82. Drayton DL et al: Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nat Immunol* 7:344, 2006.
83. Rothenberg ME, Hogan SP: The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 24:147, 2006.
84. Dinarello CA: Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis* 179 (Suppl 2):S294, 1999.
85. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340:448, 1999.
86. Ridker PM: C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 49:2129, 2007.
87. Ganz T: Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 18:394, 2007.
88. Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:138, 2003.
89. Munford RS: Severe sepsis and septic shock: the role of Gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathology Mech Dis* 1:467, 2006.

Обновление тканей, регенерация и репарация

Регуляция клеточной пролиферации и тканевого роста в норме 87

Активность процессов пролиферации в тканях 88
Стволовые клетки 88

Клеточный цикл и регуляция клеточной репликации 93

Факторы роста 94
Сигнальные механизмы в процессе клеточного роста 97

Механизмы регенерации тканей и органов 100

Регенерация печени 101

Взаимодействие внеклеточного матрикса и клеток 102

Коллаген 103
Эластин, фибриллин и эластические волокна 104
Белки клеточной адгезии 104
Гликозаминогликаны и протеогликаны 106

Заживление путем репарации 106

Механизмы ангиогенеза 107
Заживление кожных ран 110
Местные и системные факторы, влияющие на заживление ран 115
Нарушения репарации 115

Повреждение клеток запускает ряд событий и инициирует процесс заживления, которое может происходить путем регенерации и репарации (рис. 3.1). Результатом регенерации является полное восстановление ткани, а исходом репарации — частичное восстановление тканевых структур. Восстановление ткани является необходимым условием выживания организма [1].

В основе регенерации утраченных структур, например ампутированной конечности у амфибий, лежит пролиферация клеток и тканей. У млекопитающих регенерация целого органа или сложных тканей после повреждения происходит редко, и данный термин обычно применяют в отношении таких процессов, как рост печени после ее частичной резекции или некроза. Но этот процесс скорее результат репарации и компенсаторного роста, чем истинная регенерация [2], однако термин «регенерация» широко распространен. Ткани с высоким пролиферативным потенциалом, например ткани системы кроветворения, эпителий кожи и ЖКТ, постоянно обновляются и могут регенерировать после повреждения до тех пор, пока сохраняются стволовые клетки данной ткани [3].

Восстановление тканей наиболее часто является сочетанием регенерации и рубцевания вследствие отложения коллагена. Соотношение регенерации и рубцевания зависит от регенеративных возможностей ткани и объема повреждения. Например, неглубокая кожная рана заживает путем регенерации поверхностного эпителия. Однако в случае значительного повреждения

структуры ВКМ в большинстве случаев происходит образование рубца (рис. 3.2). Хроническое воспаление, сопровождающее повреждение, также стимулирует рубцевание вследствие локального образования факторов роста и цитокинов, что вызывает пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. Для описания избыточного накопления коллагена в таких ситуациях используют термин «фиброз». Компоненты ВКМ являются направляющими структурами при миграции клеток и каркасом для поддержания их правильной полярности при восстановлении многослойных структур [4], поэтому имеют большое значение для заживления ран, а также необходимы для образования новых кровеносных сосудов (ангиогенеза). Вдобавок клетки (фибробласты, макрофаги и др.) выделяют в ВКМ факторы роста, цитокины и хемокины, от которых зависят регенерация и репарация. Хотя репарация относится к процессам заживления, она сама по себе может вызвать нарушение функций ткани, например при развитии атеросклероза (см. главу 11).

Для понимания механизмов регенерации и репарации необходимы знания о регуляции клеточной пролиферации, сигнальных путях и многочисленных функциях компонентов ВКМ.

В данной главе сначала обсуждаются принципы деления клеток, пролиферативный потенциал тканей и роль стволовых клеток в поддержании тканевого гомеостаза. Далее рассматриваются факторы роста и сигнальные механизмы в клетках, связанные с процес-

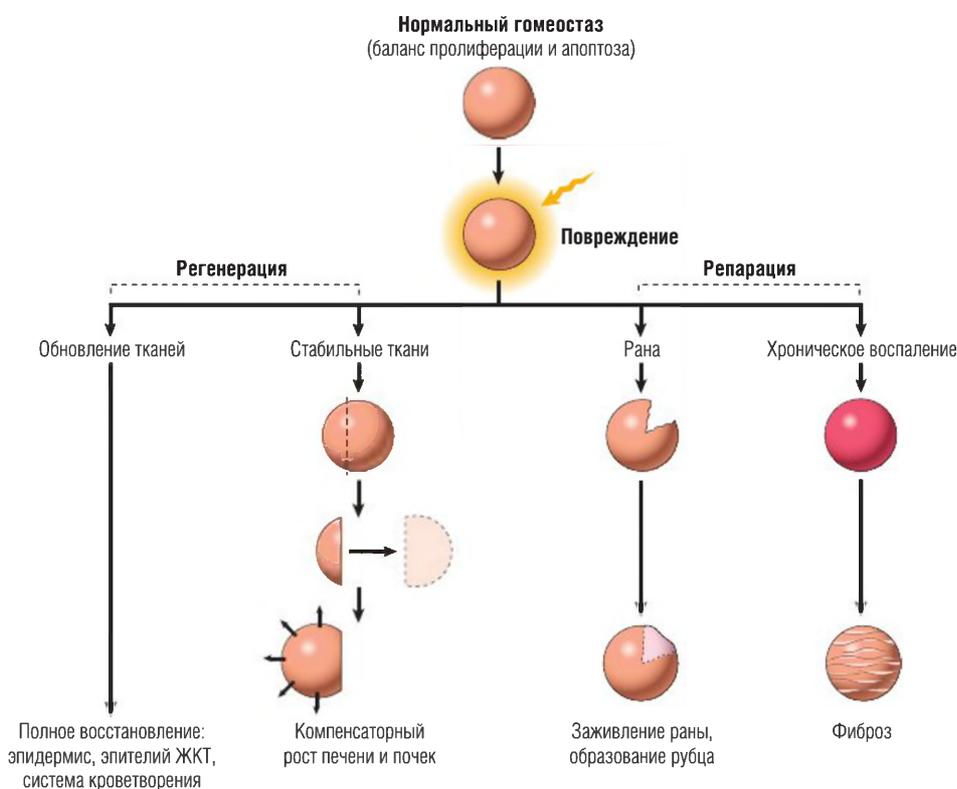


РИС. 3.1 Заживление после острой травмы может происходить путем регенерации, при которой восстанавливается нормальная структура ткани, или путем репарации с образованием рубца. Заживление при хроническом повреждении включает образование рубца и фиброз (см. текст). ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

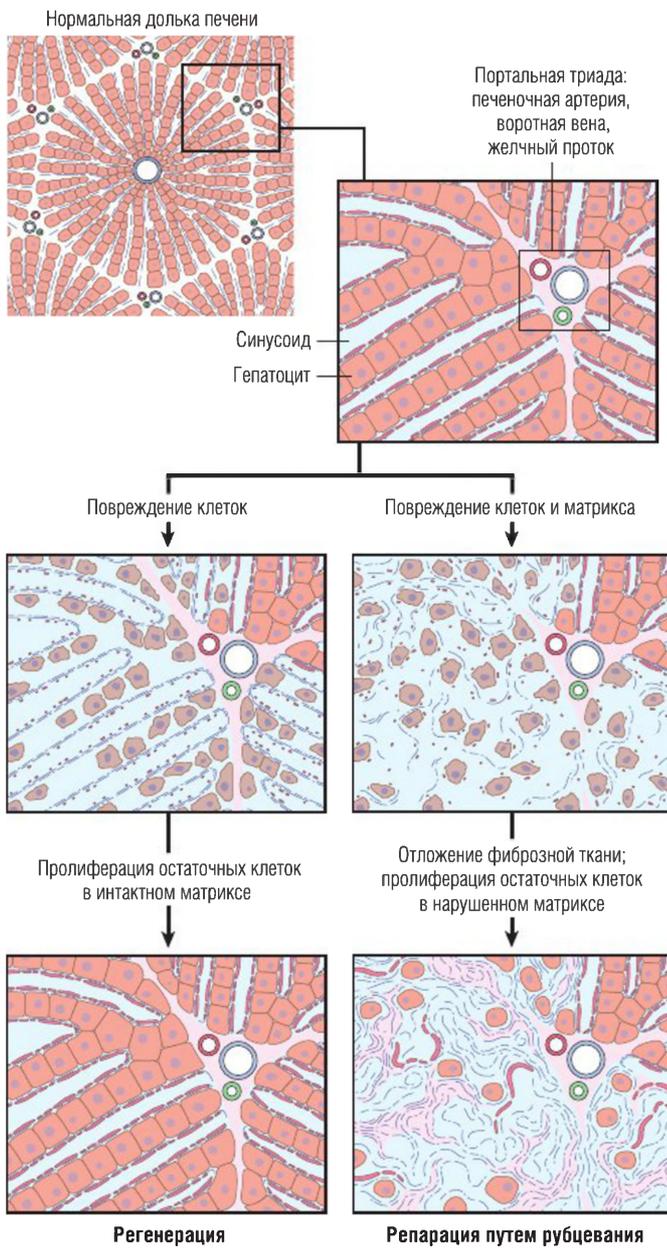


РИС. 3.2 Роль внеклеточного матрикса в регенерации и репарации. Для регенерации печени с восстановлением нормальной ткани после повреждения необходим интактный матрикс. Если матрикс поврежден, восстановление идет путем отложения фиброзной ткани и завершается образованием рубца, т.е. происходит процесс репарации.

сом заживления. Затем рассматриваются регенеративные процессы с акцентом на регенерацию печени и свойства ВКМ и его компонентов. Данные разделы составляют основу для обсуждения важнейших характеристик заживления ран и фиброза.

Регуляция клеточной пролиферации и тканевого роста в норме

Регуляция клеточных популяций в тканях взрослых людей определяется скоростью клеточной пролиферации, дифференцировки и смерти клеток путем апопто-

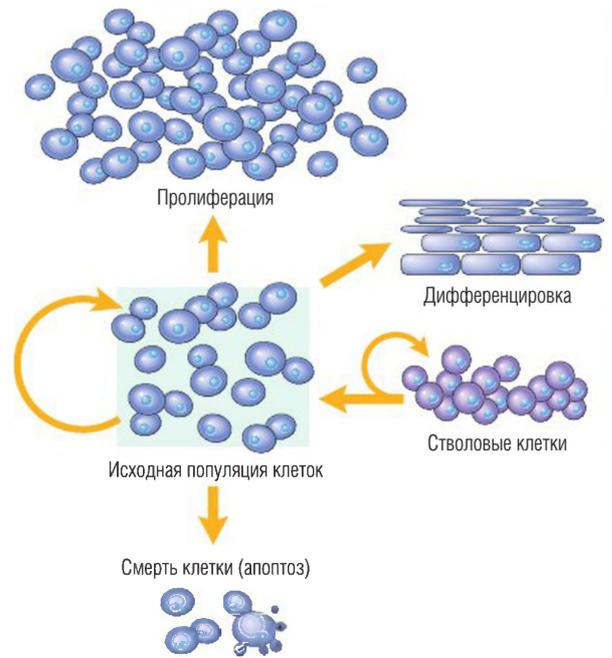


РИС. 3.3 Механизмы регуляции популяции клеток. Количество клеток может изменяться в зависимости от увеличения или уменьшения темпа деления стволовых клеток, смерти клеток путем апоптоза или изменения скорости пролиферации и дифференцировки [McCarthy NJ et al: Apoptosis in the development of the immune system: growth factors, clonal selection and bcl-2. Cancer Metastasis Rev 11:157, 1992].

за (рис. 3.3), а увеличение числа клеток может быть следствием или повышенной пролиферации, или сниженной элиминации клеток [5]. *Апоптоз* — физиологический процесс, необходимый для поддержания тканевого гомеостаза, но он также может быть вызван различными патологическими стимулами (см. главу 1). Дифференцированные клетки, неспособные к репликации, называют *окончательно дифференцированными*. Влияние дифференцировки зависит от конкретной ткани: в некоторых тканях дифференцированные клетки не замещаются, а в других они погибают, но при этом постоянно заменяются новыми клетками, образующимися из стволовых клеток (см. далее).

Клеточная пролиферация может происходить как в физиологических, так и в патологических условиях. Примерами физиологической пролиферации являются пролиферация клеток эндометрия под действием эстрогена в течение менструального цикла и репликация клеток щитовидной железы под действием тиреотропного гормона, что способствует ее увеличению во время беременности. Физиологические стимулы могут стать избыточными, приводя к патологическим состояниям, например к узловой гиперплазии предстательной железы вследствие действия дигидротестостерона (см. главу 21) и узловому зобу из-за повышенного уровня тиреотропного гормона в плазме крови (см. главу 24). Клеточная пролиферация в значительной степени регулируется сигнальными молекулами микроокружения (растворимыми или контактными), которые оказывают стимулирующее либо ингибирующее действие. Избыток стимулов или недо-

статок ингибиторов приводит к росту клеток, а в случае злокачественных опухолей — к их неконтролируемому росту.

АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ В ТКАНЯХ

Клетки тканей организма делят на 3 группы в зависимости от их пролиферативной активности: (1) постоянно делящиеся (лабильные); (2) покоящиеся (стабильные); (3) неделящиеся (перманентные).

Эту традиционную классификацию следует толковать с учетом последних открытий в области стволовых клеток и перепрограммирования клеточной пролиферации:

- *постоянно делящиеся клетки* обновляются в течение всей жизни, замещая мертвые. К тканям, содержащим такие клетки, относят поверхностный эпителий (например, многослойный плоский эпителий кожи, полости рта, влагалища и шейки матки), слизистую оболочку всех протоков экзокринных желез организма (слюнных желез, поджелудочной железы, желчных путей), цилиндрический эпителий ЖКТ и матки, переходный эпителий мочевыводящих путей, ткани костного мозга и других кроветворных органов. В большинстве этих тканей зрелые клетки происходят из стволовых клеток взрослых, которые имеют огромный пролиферативный потенциал и потомки которых могут дифференцироваться в несколько типов клеток (см. далее);
- *покоящиеся клетки* обычно имеют низкий уровень репликации, однако в ответ на стимул они могут начать быстро делиться и восстановить ткань. К этой категории относят паренхиматозные клетки печени, почек и поджелудочной железы, мезенхимальные клетки (например, фибробласты и клетки гладких мышц), эндотелиальные клетки сосудов, лимфоциты и другие лейкоциты. Регенеративный потенциал покоящихся клеток наилучшим образом иллюстрирует регенерация печени после частичной гепатэктомии и после острого токсического повреждения. Фибробласты, эндотелиальные клетки, клетки гладких мышц, хондроциты и остециты являются покоящимися. Однако в ответ на повреждение все они способны к пролиферации. Особенно это касается фибробластов, иногда делящихся настолько интенсивно, что это приводит к формированию рубцов (см. далее);
- *неделящиеся клетки* уже прошли клеточный цикл и неспособны к митотическому делению после рождения. К неделящимся клеткам относят нейроны, клетки гладких и скелетных мышц. Если погибают нейроны ЦНС, ткань замещается пролиферирующими клетками глии, элементами поддерживающей системы мозга. Однако последние исследования выявили, что возможен ограниченный нейрогенез (см. далее). Зрелые клетки скелетных мышц не делятся, но обладают регенеративным потенциалом за счет дифферен-

цировки сателлитных клеток, связанных с листками эндомиоэпия. Сердечная мышца, возможно, имеет регенеративный потенциал, но очень ограниченный, и обширное ее повреждение, например при инфаркте миокарда, заканчивается образованием рубца.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Стволовым клеткам посвящено множество исследований в области биомедицины, ставшей основой нового направления — *регенеративной медицины*. Понимание процесса клеточной дифференцировки дало надежду на возможное восстановление поврежденных тканей человека (сердца, мозга, печени и скелетных мышц) с помощью стволовых клеток [3, 6, 7].

Стволовые клетки характеризуются способностью к самообновлению и к образованию дифференцированных клеточных линий (рис. 3.4), поэтому организму необходимо сохранить стволовые клетки в течение всей жизни. Это достигается двумя механизмами [8]: (1) *облигатной асимметрической репликацией*, при которой с каждым делением стволовой клетки одна из дочерних клеток остается для самообновления, тогда как другая начинает дифференцироваться; (2) *стохастической дифференцировкой*, когда популяции стволовых клеток сохраняются за счет поддержания баланса между типами клеточных делений: образуются или две самообновляющиеся стволовые клетки, или две клетки, вступающие на путь дифференцировки. Стволовые клетки на ранних стадиях эмбрионального развития — *эмбриональные стволовые клетки* (ЭСК) — являются плюрипотентными, вследствие чего могут образовывать любые ткани организма (см. рис. 3.4). Плюрипотентные стволовые клетки дают начало мультипотентным стволовым клеткам, имеющим более узкий потенциал развития и в конечном итоге образующим дифференцированные клетки трех эмбриональных листков. Термин «транздифференцировка» (см. далее) означает определенную детерминацию стволовой клетки.

У взрослых стволовые клетки (называемые *стволовыми клетками взрослых* или *соматическими стволовыми клетками*), обладающие ограниченным потенциалом к образованию разных типов клеток, были найдены во многих тканях. Стволовые клетки взрослых были детально исследованы в коже, слизистой оболочке кишечника, роговице и особенно хорошо в кроветворных тканях. Неожиданной находкой явилось обнаружение стволовых клеток и нейрогенеза в участках ЦНС взрослого организма (животных и человека) [9]. Стволовые клетки взрослых находятся в особом микроокружении, называемом *нишей* (рис. 3.5) и состоящем из мезенхимальных, эндотелиальных и других типов клеток [10, 11]. Считают, что клетки ниши генерируют и передают стимулы, регулирующие обновление стволовых и образование дочерних клеток. Последние исследования выявили, что дифференцированные клетки грызунов и человека могут быть перепрограммированы в плюрипотентные клетки, аналогичные ЭСК, путем трансдукции генов, кодирующих факторы транскрипции ЭСК [12, 13]. Такие

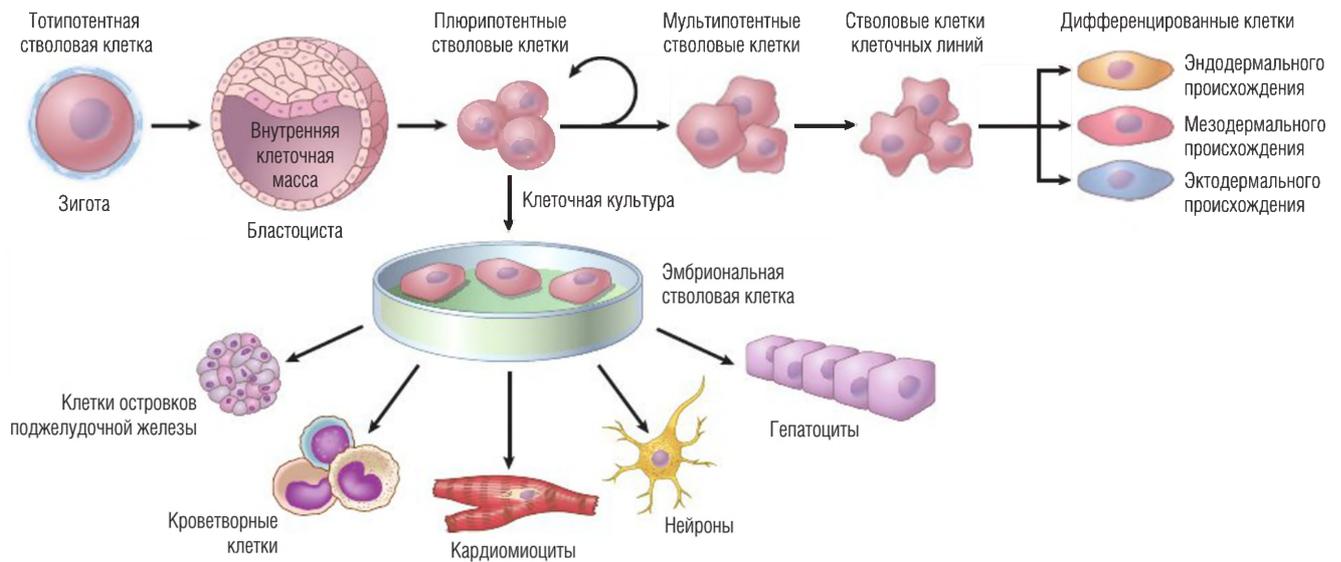


РИС. 3.4 Поколения стволовых клеток и их дифференцировка. Зигота, образованная путем слияния сперматозоида и яйцеклетки, делится, образуя бластоцисту. Из внутренней клеточной массы бластоцисты развивается эмбрион. Клетки внутренней клеточной массы, называемые эмбриональными стволовыми клетками, поддерживаемые в культуре, являются плюрипотентными, т.е. могут дифференцироваться в различные клеточные линии. У эмбриона плюрипотентные стволовые клетки делятся, но пул этих клеток сохраняется (см. текст). При дифференцировке плюрипотентных клеток из них образуются клетки с более узким потенциалом развития и, наконец, стволовые клетки определенных клеточных линий.

перепрограммированные клетки были названы *индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками* (ИПСК). Их обнаружение открыло новую эру в изучении стволовых клеток и их применении.

Мы начнем обсуждение стволовых клеток с рассмотрения ЭСК и недавно открытых ИПСК, а затем перейдем к стволовым клеткам взрослых некоторых тканей и к роли этих клеток в процессах регенерации и репарации.

Эмбриональные стволовые клетки

В раннем эмбриональном периоде внутренняя клеточная масса бластоцисты содержит плюрипотентные стволовые клетки — ЭСК [14]. Клетки, выделенные из бластоцисты, могут поддерживаться в культуре как недифференцированные клеточные линии или под действием стимула дифференцироваться в определенном направлении (см. рис. 3.4). Таковыми являются, например, клетки сердца и печени [15].

Изучение ЭСК оказывает большое влияние на развитие биологии и медицины:

- ЭСК используют для изучения специфических сигналов и этапов дифференцировки, необходимых для развития многих тканей;
- сохранение ЭСК в культуре позволило вывести нокаутную мышшь — основной материал для изучения конкретных генов и моделей заболеваний человека. Первым шагом к выведению поколения нокаутной мыши является инактивация или делеция гена культуральной ЭСК. Затем эти клетки вводят в бластоцисты и имплантируют их в матку суррогатной матери. Генетически модифицированные бластоцисты развиваются в эмбрионы, если только генетический дефект не является летальным. С использованием той же

техники были выведены мыши с «включенным» геном, у которых их собственную последовательность ДНК заменили на мутантную [16]. Также могут быть выведены мыши с дефицитом гена, специфического для определенной ткани или типа клеток, или с «условным» дефицитом гена (когда ген можно «включать» или «выключать» у взрослых животных). Изучение нокаутных мышей позволило получить важнейшую информацию о функции генов *in vivo*. На сегодняшний день создано более 500 моделей болезней человека с использованием таких мышей;

- в будущем ЭСК можно будет использовать для замещения органов и тканей при их повреждении. ЭСК с возможностью дифференцировки в инсулинпродуцирующие клетки поджелудочной железы, нервные клетки, миокардиальные клетки или гепатоциты были имплантированы животным с экспериментальным сахарным диабетом, неврологическими дефектами, инфарктом миокарда и повреждением печени соответственно. Эффективность применения такого метода интенсивно исследуется на животных, но продолжают споры об этических аспектах получения ЭСК из бластоцисты человека.

Перепрограммирование дифференцированных клеток: индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

Путем переноса ядра в энуклеированный ооцит дифференцированные стволовые клетки взрослых могут быть перепрограммированы в плюрипотентные. Из ооцитов, имплантированных суррогатной матери, возможно образование клонированных эмбрионов, раз-

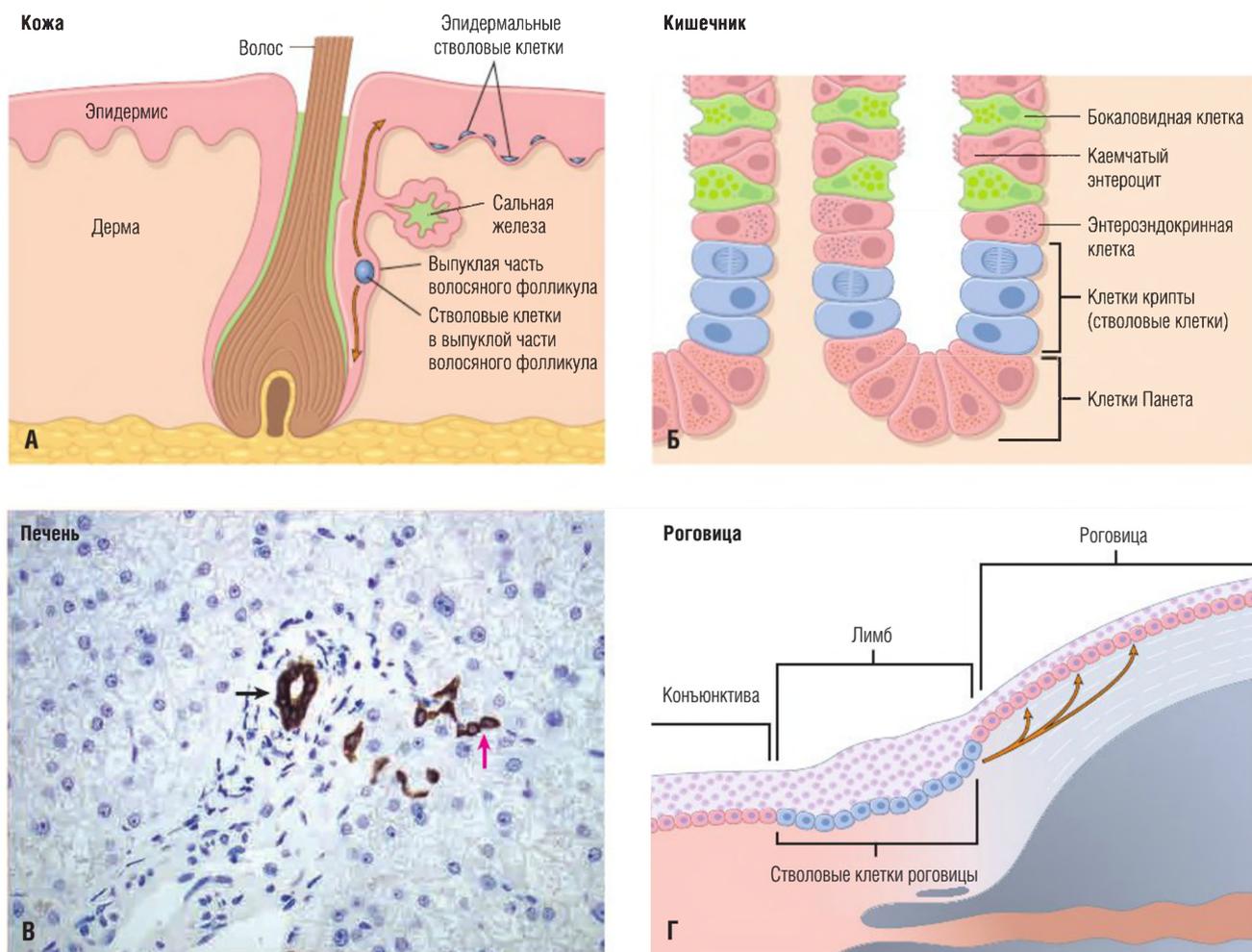


РИС. 3.5 Ниши стволовых клеток в различных тканях. **(А)** Стволовые клетки кожи находятся в выпуклой части волосяных фолликулов, в сальных железах и нижнем слое эпидермиса. **(Б)** Стволовые клетки тонкой кишки расположены вблизи основания крипты, над клетками Панета (также могут быть расположены в нижней части крипты [25]). **(В)** Стволовые клетки печени (клетки-предшественники), известные как овальные клетки, расположены в каналах Геринга (красная стрелка) — структурах, соединяющих желчные протоки (черная стрелка) с гепатоцитами паренхимы (желчный проток и каналы Геринга окрашены на цитокератин-7). **(Г)** Стволовые клетки роговицы расположены в области лимба, между конъюнктивой и роговицей [предоставлено Tania Roskams, MD, University of Leuven, Leuven, Belgium — В; T-T Sun, MD, New York University, New York, NY — Г].

вывающихся в полноценных животных. Эта процедура, известная как *репродуктивное клонирование*, была осуществлена в 1997 г. (клонирование овечки Долли) [17]. На метод переноса ядра в ооцит возлагаются большие надежды в области использования *терапевтического клонирования* для лечения заболеваний человека (рис. 3.6). Ядро фибробласта из кожи пациента помещают в энуклеированный ооцит человека для получения ЭСК, сохраняемых в культуре и индуцируемых к дифференцировке в различные типы клеток. Эти клетки можно трансплантировать пациенту для замещения поврежденных органов [18]. Помимо этического аспекта данных методов возникает проблема частой неэффективности терапевтического и репродуктивного клонирования. Основной причиной неудач считают недостаточность метилирования гистонов в перепрограммированных ЭСК, что приводит к неправильной экспрессии генов.

До недавнего времени не были ясны механизмы поддержания плюрипотентности ЭСК. Исследования

выявили, что плюрипотентность ЭСК мышей зависит от экспрессии четырех факторов транскрипции (*Oct3/4*, *Sox2*, *c-myc* и *Klf4*), а белок гомеобокса *Nanog* (названный по аналогии с *Tir na n'Og* — землей бессмертных в кельтской мифологии) предотвращает дифференцировку [19–22]. Фибробласты взрослого человека и новорожденного можно перепрограммировать в плюрипотентные клетки путем трансдукции четырех генов, кодирующих факторы транскрипции (*Oct3/4*, *Sox2*, *c-myc* и *Klf4* — в одной лаборатории, *Oct3/4*, *Sox2*, *Nanog* и *Lin28* — в другой) [12, 13]. Из перепрограммированных клеток, известных как ИПСК, возможно образование клеток эндодермального, мезодермального и эктодермального происхождения. ИПСК также использовали при выведении мышей для модели серповидно-клеточной анемии, доказав, что ИПСК функционируют *in vivo* даже после генетических манипуляций и трансплантации [23]. Совсем недавно ИПСК были получены трансформацией гепатоцитов, клеток желудка и окончательно дифференцированных зрелых

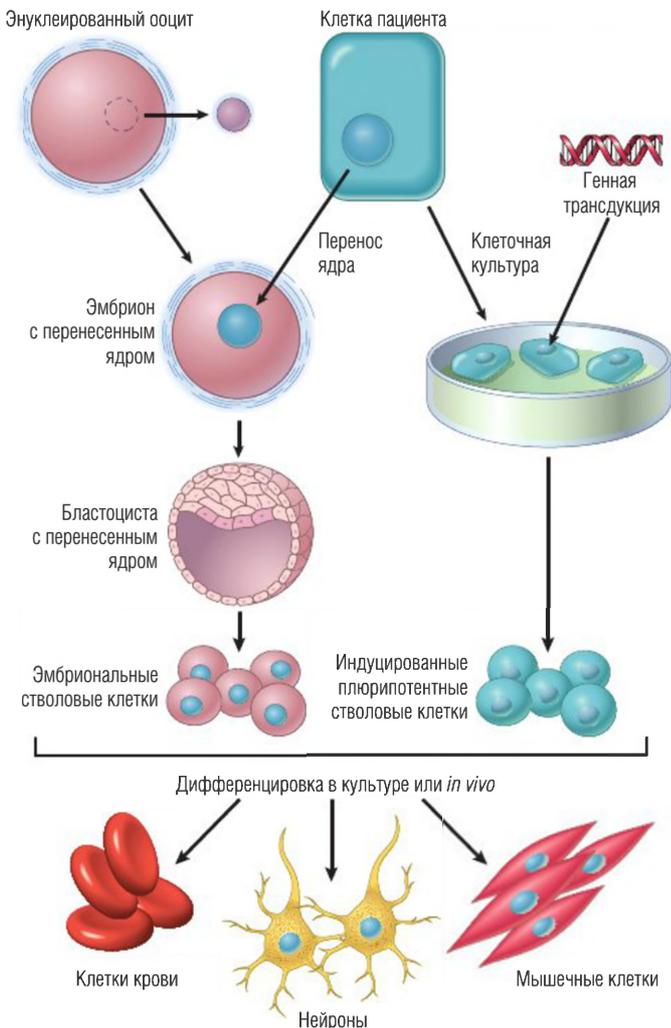


РИС. 3.6 Этапы лечения стволовыми клетками с использованием ЭСК или ИПСК. **Слева:** терапевтическое клонирование с использованием ЭСК. Диплоидное ядро клетки взрослого пациента вводят в энуклеированный ооцит. Ооцит активируется, путем деления зиготы образуется бластоциста, содержащая донорскую ДНК. Затем из бластоцисты выделяют ЭСК. **Справа:** терапия стволовыми клетками с использованием ИПСК. Клетки пациента помещают в культуру и преобразуют с помощью генов факторов транскрипции в ИПСК. ЭСК и ИПСК способны к дифференцировке в различные типы клеток. Целью терапии стволовыми клетками является замещение поврежденных органов пациента или коррекция генетического дефекта с использованием клеток самого пациента во избежание иммунологического отторжения [Hochedlinger K, Jaenisch R: Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. N Engl J Med 349:275–286, 2003].

В-лимфоцитов мыши с помощью генов тех же факторов транскрипции [24, 25]. Таким образом, ИПСК могут стать источником клеток для пациент-специфической терапии стволовыми клетками без переноса ядра в ооцит (см. рис. 3.6). Для успешного использования ИПСК (они были названы ЭСК без эмбриона) в регенеративной медицине необходимо провести много исследований, включая развитие новых методов доставки генов и замещения онкогенов *c-MYC* и *Klf4* [26]. В любом случае в ближайшем будущем можно ожидать новых достижений в изучении ЭСК, ИПСК и клеточного перепрограммирования.

Стволовые клетки взрослых

Во взрослом организме стволовые клетки присутствуют в непрерывно делящихся тканях — костном мозге, коже, слизистой оболочке ЖКТ (и в эндометрии. — Прим. научн. ред. перев.). Эти клетки также можно найти в печени, поджелудочной железе и жировой ткани, где в норме нет активного образования дифференцированных клеточных линий. В большинстве тканей стволовые клетки делятся очень медленно, но в эпителии тонкого кишечника они обновляются быстро [27]. Независимо от пролиферативной активности стволовые клетки взрослых образуют быстро делящиеся клетки — *транзиторные амплифицирующиеся клетки*. Эти клетки теряют способность к самообновлению и дают начало клеткам с ограниченным потенциалом пролиферации — *клеткам-предшественникам*. К сожалению, термины «стволовая клетка» и «клетка-предшественник» считают взаимозаменяемыми, хотя иерархия клеточных линий хорошо изучена только для кроветворных стволовых клеток (КСК).

Изменение направления дифференцировки клетки с одного типа на другой называют *трансдифференцировкой*, а способность клетки к трансдифференцировке в различные клеточные линии — *эволюционной пластичностью*. Было показано, что КСК, находясь в культуре, могут трансдифференцироваться в другие типы клеток, например в гепатоциты и нейроны. В некоторых исследованиях выявили, что КСК, инъекцированные в соответствующие ткани, *in vivo* могут трансдифференцироваться в нейроны, гепатоциты, скелетные клетки и кардиомиоциты. Однако опыты по трансдифференцировке КСК *in vivo* сложны, т.к. клетки, появившиеся в результате трансдифференцировки, обнаружить невозможно или их очень мало [28]. Кроме того, образование после инъекции КСК нейронов, скелетных миоцитов и гепатоцитов вызвано прежде всего слиянием кроветворных клеток или их потомков с дифференцированными клетками или клетками-предшественниками соответствующих тканей [29, 30]. Итак, пока не очевидно, что при обновлении ткани в нормальных условиях или регенерации ткани после повреждения происходит трансдифференцировка КСК [31]. С другой стороны, возможно, что КСК могут мигрировать в очаги воспаления либо повреждение и образовывать типичные иммунные клетки или выделять факторы роста и цитокины, способствующие репарации и клеточной репликации посредством паракринного эффекта [32]. Проблема трансдифференцировки и эволюционной пластичности нуждается в дальнейшем изучении.

Стволовые клетки и тканевый гомеостаз

Для иллюстрации важности стволовых клеток в обеспечении жизнедеятельности и регенерации тканей рассмотрим стволовые клетки костного мозга, печени, головного мозга, кожи, кишечника, мышц и роговицы:

- *костный мозг*. Костный мозг содержит КСК и стромальные стволовые клетки (также известные как *мультипотентные стромальные клетки, мезенхимальные стволовые клетки*):

- *кроветворные стволовые клетки.* КСК дают начало всем клеткам крови (см. главу 13) и могут восстанавливать костный мозг после истощения, вызванного болезнью или облучением. КСК широко используют в лечении гематологических заболеваний [33]. КСК можно получить непосредственно из костного мозга, пуповинной крови и периферической крови лиц, получающих цитокины, например гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, мобилизующий КСК [34]. Подсчитано, что костный мозг человека производит около $1,5 \times 10^6$ клеток крови в секунду (удивительная скорость клеточной генерирующей активности!);
- *стромальные стволовые клетки.* Эти клетки являются мультипотентными и имеют большой терапевтический потенциал, т.к. могут образовывать хондроциты, остеобласты, адипоциты, миоциты и эндотелиальные клетки-предшественники в зависимости от ткани, в которую мигрируют. Мезенхимальные стволовые клетки мигрируют в поврежденные ткани и образуют стромальные клетки или другие, но, скорее всего, в норме не участвуют в поддержании клеточного гомеостаза [35, 36];
- *печень.* Стволовые клетки (клетки-предшественники) в печени находятся в каналах Геринга (см. рис. 3.5), соединяющих систему желчных протоков с гепатоцитами паренхимы (см. главу 18). Клетки данной ниши могут давать начало популяции клеток-предшественников, известных как *овальные клетки* (бипотентные клетки-предшественники, способные дифференцироваться в гепатоциты и билиарные клетки) [2, 37]. По сравнению со стволовыми клетками в пролиферирующих тканях стволовые клетки печени являются вторичным, или запасным, механизмом, активирующимся только в случае блокирования пролиферации гепатоцитов. Деление и дифференцировка овальных клеток заметны в печени пациентов, выздоравливающих после фульминантной печеночной недостаточности, при злокачественных заболеваниях печени, значимом циррозе печени и некоторых случаях хронического гепатита;
- *головной мозг.* Нейрогенез из нейрональных стволовых клеток происходит в головном мозге взрослых грызунов и людей. Таким образом, теория, что у взрослых млекопитающих в норме нервные клетки не образуются, теперь признана неверной. Нейрональные стволовые клетки (или *нейрональные клетки-предшественники*), способные образовывать нейроны, астроциты и олигодендроциты, были обнаружены в двух областях человеческого мозга: субвентрикулярной зоне и зубчатой извилине гиппокампа [38]. Неясно, происходит ли интеграция новообразованных нейронов в мозг взрослого человека при физиологических или патологических условиях и какова цель нейрогенеза у взрослых [39]. На трансплантацию стволовых клеток и индукцию дифференцировки эндогенных нейрональных стволовых клеток при лечении инсульта, нейродегенеративных заболеваний, например болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера, а также повреждений спинного мозга возлагают большие надежды [40];
- *кожа.* Стволовые клетки расположены в трех различных участках эпидермиса: в выпуклой части волосяного фолликула, на межфолликулярных участках поверхности эпидермиса и в сальных железах (см. рис. 3.5А) [41]. Выпуклость волосяного фолликула является нишей стволовых клеток, образующих все типы клеток волосяного фолликула [42]. Межфолликулярные стволовые клетки рассеяны в эпидермисе и не собраны в ниши. Они редко делятся, но образуют транзиторные амплифицирующиеся клетки, формирующие дифференцированный эпидермис [43]. Эпидермис человека обновляется очень быстро – примерно за 4 нед. Эти стволовые клетки (были описаны у мышей и людей [44]) участвуют в восстановлении поверхностных клеток эпителия после ранения кожи. Их активация регулируется стимулирующими сигналами пути WNT и ингибируется сигналами системы костного морфогенетического белка (BMP);
- *кишечный эпителий.* Крипта тонкого кишечника является моноклональной структурой, произошедшей из одной стволовой клетки. Ворсинка – участок слизистой, содержащий клетки нескольких крипт (см. рис. 3.5Б). Стволовые клетки крипт тонкого кишечника регенерируют в течение 3–5 сут [45]. Как и в случае стволовых клеток кожи, сигнальные пути WNT и BMP играют важную роль в регуляции пролиферации и дифференцировки интестинальных стволовых клеток. Стволовые клетки могут находиться непосредственно над клетками Панета в тонкой кишке или в основании крипты толстой кишки [27, 46];
- *скелетная и сердечная мышцы.* Миоциты скелетной мышцы не делятся даже после повреждения, а рост и регенерация поврежденной мышцы происходят за счет репликации сателлитных клеток. Эти клетки, расположенные под базальной мембраной миоцитов, образуют резервный пул стволовых клеток, способный к образованию дифференцированных миоцитов после травмы [47]. Активный сигнал Notch, стимулируемый дельтаподобными лигандами (Dll), вызывает пролиферацию сателлитных клеток (лиганд Notch будет обсуждаться далее в «Механизмах ангиогенеза»). Наличие стволовых клеток в сердце все еще остается спорным вопросом. Было высказано предположение, что сердце может содержать аналог клетки-предшественника, способный давать потомков только после повреждения, но не при физиологическом старении [48, 49];

- *роговица*. Прозрачность роговицы зависит от целостности наружного роговичного эпителия, которая поддерживается за счет лимбальных стволовых клеток. Эти клетки расположены на стыке эпителия роговицы и конъюнктивы [50] (см. рис. 3.5Г). Врожденные или приобретенные заболевания, приводящие к дефициту лимбальных стволовых клеток и помутнению роговицы, могут быть вылечены с помощью лимбальной трансплантации или пересадки лимбальных стволовых клеток. Эксперименты на животных показали, что возможна коррекция утраты фоторецепторов, происходящей при дегенеративных заболеваниях сетчатки, путем пересадки ретинальных стволовых клеток [51].

Клеточный цикл и регуляция клеточной репликации

Клеточная пролиферация — строго регулируемый процесс, в котором участвует большое количество молекул и взаимосвязанных путей. Чтобы понять, как клетки делятся при регенерации и репарации, будет полезно рассмотреть основные этапы клеточного цикла в норме и его регуляцию. Клеточный цикл и его нарушения подробно описаны в главе 7 в контексте злокачественных опухолей. В данной главе приведены важнейшие особенности процесса клеточного деления.

Репликация клеток стимулируется факторами роста или сигналами компонентов ВКМ через интегри-

ны. Для репликации ДНК и деления клетка проходит через строго контролируруемую последовательность событий, называемую *клеточным циклом*. Он состоит из четырех фаз: *пресинтетической фазы* (G_1), *синтеза ДНК* (S), *постмитотической фазы* (G_2) и *митоза* (M). Покоящиеся клетки, вышедшие из клеточного цикла, находятся в фазе G_0 (рис. 3.7). Каждая фаза клеточного цикла зависит от правильной активации и завершения предыдущей, и цикл останавливается, когда функция важного гена недостаточна. Поскольку клеточный цикл играет центральную роль в поддержании тканевого гомеостаза и регуляции физиологических процессов роста, таких как регенерация и репарация, он имеет многочисленные механизмы регуляции и обладает избыточностью, особенно при переходе из фазы G_1 в фазу S. К этим механизмам относятся активаторы и ингибиторы, а также сенсоры, обеспечивающие проверку повреждения ДНК (см. далее) [52].

Клетки могут вступить в фазу G_1 клеточного цикла из фазы G_0 (покоящиеся клетки) или после завершения митоза (непрерывно делящиеся клетки). Первым шагом входа в клеточный цикл для покоящихся клеток является переход из фазы G_0 в фазу G_1 . Этот переход связан с активацией транскрипции большого набора генов, в т.ч. различных протоонкогенов и генов, необходимых для синтеза рибосом и трансляции белков. Клетки при переходе из фазы G_1 в фазу S клеточного цикла достигают *точки ограничения*, которая лимитирует репликацию (см. рис. 3.7). В норме клетки после прохождения точки ограничения необратимо приступают к репликации ДНК. Последовательность событий клеточного цикла, в частности переход

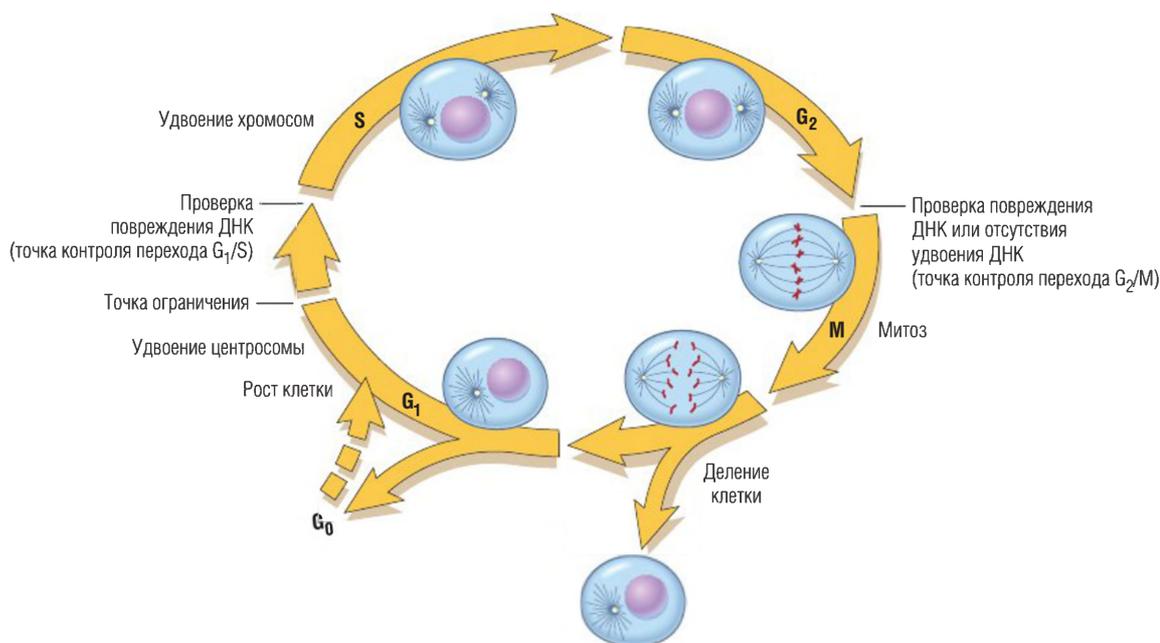


РИС. 3.7 Фазы клеточного цикла (G_0 , G_1 , G_2 , S и M) с точкой ограничения в фазе G_1 и точками контроля переходов G_1/S и G_2/M . Лабильные клетки тканей, например эпидермиса и ЖКТ, непрерывно делятся. Стабильные клетки, например гепатоциты, являются покоящимися, но могут войти в клеточный цикл. Перманентные клетки, например нейроны и кардиомиоциты, утратили способность к пролиферации. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота [Pollard TD, Earnshaw WC: Cell Biology. Philadelphia, Saunders, 2002].

из фазы G_1 в фазу S , строго контролируется белками циклинами и связанными с ними ферментами — циклин-зависимыми киназами (CDK). CDK приобретают каталитическую активность, связываясь и образуя комплексы с циклинами. Активированные CDK в этих комплексах стимулируют клеточный цикл путем фосфорилирования белков, важных для смены фаз клеточного цикла. Один из таких белков — белок гена предрасположенности к ретинобластоме (RB), который обычно препятствует репликации клеток, образуя прочный неактивный комплекс с фактором транскрипции E2F. Фосфорилирование белка RB вызывает его высвобождение, приводя к активации E2F и позволяя ему стимулировать транскрипцию генов, продукты которых обеспечивают продолжение клеточного цикла (см. главу 7).

Активность комплекса циклин–CDK строго регулируется ингибиторами циклин-зависимых киназ (CDKI). Некоторые факторы роста подавляют продукцию этих ингибиторов. Эти механизмы, вовлеченные в клеточный цикл, необходимы для поиска повреждений ДНК и хромосом. Подобные проверки качества называют *точками контроля*, они предотвращают репликацию клеток с поврежденными ДНК или хромосомами [53]. В точке контроля перехода G_1/S отслеживается целостность ДНК перед репликацией, тогда как в точках контроля перехода G_2/M проверяются ДНК после репликации и способность клетки к митозу. Когда обнаруживается повреждение ДНК, активация точек контроля приостанавливает клеточный цикл и включает механизмы репарации ДНК. Если повреждение ДНК необратимо, клетки элиминируются путем апоптоза или переходят в неделящееся состояние, называемое репликативным старением, прежде всего с участием p53-зависимых механизмов. Дефекты в точках контроля позволяют клеткам с разрывами ДНК и хромосомными аномалиями делиться далее, что вызывает в дочерних клетках мутации, способные привести к неоплазии (см. главу 7) [54].

ФАКТОРЫ РОСТА

Пролиферацию клеток обеспечивают полипептидные факторы роста. Эти факторы имеют отдельные или множественные клетки-мишени и могут способствовать выживанию, миграции, сократимости, дифференцировке клеток и ангиогенезу — эффектам настолько же важным, как и стимуляция роста. Все факторы роста являются лигандами, связывающимися со специфическими рецепторами, которые передают сигнал клеткам-мишеням. Эти сигналы стимулируют транскрипцию генов, которые могут быть «молчащими» в покоящихся клетках, в т.ч. генов, контролирующих вступление клетки в клеточный цикл и его последовательность. В табл. 3.1 перечислены некоторые из важнейших факторов роста, участвующих в регенерации и репарации тканей. Другие факторы роста обсуждены в отдельных главах.

Эпидермальный фактор роста и трансформирующий фактор роста α . Оба фактора — эпидермальный

фактор роста (EGF) и TGF- α — принадлежат к семейству EGF и имеют общий рецептор — рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) [55]. EGF является митогеном для различных эпителиальных клеток, гепатоцитов и фибробластов, широко распространен в тканевых секретах и жидкостях. При заживлении кожных ран EGF образуется кератиноцитами, макрофагами и другими клетками воспаления, которые мигрируют в эту область. TGF- α впервые был выделен из клеток, трансформированных вирусом саркомы, и участвует в пролиферации эпителиальных клеток у эмбрионов и взрослых, а также в злокачественной трансформации нормальных клеток в опухолевые. TGF- α гомологичен EGF, связывается с EGFR и обладает большинством биологических эффектов EGF. EGFR на самом деле представляет собой семейство из четырех мембранных рецепторов, обладающих тирозинкиназной активностью. Наиболее изученным из них является ERBB1 (EGFR1, или просто EGFR). Он связывает EGF, TGF- α и другие лиганды семейства EGF, например гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста и амфигулин. Мутации и амплификации ERBB1 были обнаружены при раке легкого, головы и шеи, молочной железы, глиобластомах и других видах онкологических заболеваний, что расширяет возможности лечения этих заболеваний в перспективе после разработки новых видов терапии. Большое внимание уделяется рецептору ERBB2 (HER2, или HER2/Neu), основной лиганд которого не определен. Этот рецептор является важной терапевтической мишенью, т.к. он экспрессируется в большом количестве при разных типах рака молочной железы.

Фактор роста гепатоцитов. Фактор роста гепатоцитов (HGF) впервые был выделен из тромбоцитов и сыворотки крови. Последующие исследования выявили, что он идентичен ранее найденному фактору роста, полученному из фибробластов и известному как *рассеивающий фактор* [56], поэтому HGF часто обозначают HGF/SF, но в этой главе использовано более простое его обозначение — HGF.

HGF обладает митогенным действием на гепатоциты и большинство эпителиальных клеток, включая эпителиальные клетки желчных путей и эпителиальные клетки легких, почек, молочной железы и кожи (а также эндометрия. — *Прим. научн. ред. перев.*). HGF действует как морфоген при эмбриональном развитии, способствует рассеиванию и миграции клеток, а также повышает выживаемость гепатоцитов. HGF продуцируется фибробластами и преимущественно мезенхимальными клетками, эндотелиальными клетками и стромальными клетками печени. Фактор роста образуется в неактивной одноцепочечной форме (pro-HGF), которая активируется сериновыми протеазами в поврежденных тканях. Рецепторы для HGF, c-MET, часто в большом количестве экспрессируются или мутируют при опухолях человека, особенно при почечной карциноме и папиллярной карциноме щитовидной железы. Сигналы HGF необходимы для выживания клеток во время эмбрионального развития, о чем свидетельствуют нарушения развития мышц, почек, печени и мозга и летальность нокаутных мышей в отсутствие *c-met*.

ТАБЛИЦА 3.1 Факторы роста и цитокины, участвующие в регенерации и репарации тканей

Факторы роста	Обозначение	Источник	Функции
Эпидермальный фактор роста	EGF	Тромбоциты, макрофаги, слюна, моча, грудное молоко, плазма	Митоген для кератиноцитов и фибробластов; стимулирует миграцию кератиноцитов и образование грануляционной ткани
Трансформирующий фактор роста α	TGF- α	Макрофаги, Т-лимфоциты, кератиноциты и многие ткани	По функциям сходен с EGF; стимулирует репликацию гепатоцитов и многих эпителиальных клеток
Гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста	HB-EGF	Макрофаги, мезенхимальные клетки	Репликация кератиноцитов
Фактор роста гепатоцитов/рассеивающий фактор	HGF	Мезенхимальные клетки	Вызывает пролиферацию гепатоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток; усиливает подвижность клеток, репликацию кератиноцитов
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (изоформы A, B, C, D)	VEGF	Многие клетки	Увеличивает сосудистую проницаемость; митоген для эндотелиальных клеток (см. табл. 3.3); ангиогенез
Тромбоцитарный фактор роста (изоформы A, B, C, D)	PDGF	Тромбоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, кератиноциты, клетки гладких мышц	Хемотаксис ПЯЛ, макрофагов, фибробластов и клеток гладких мышц; активирует ПЯЛ, макрофаги и фибробласты; митоген для фибробластов и клеток гладких мышц; стимулирует образование MMP, фибронектина и гиалуронана; стимулирует ангиогенез и сокращение раны
Фактор роста фибробластов 1 (кислый), 2 (основной) и семейство	FGF	Макрофаги, тучные клетки, Т-лимфоциты, эндотелиальные клетки и фибробласты	Хемотаксис фибробластов; митоген для фибробластов и кератиноцитов; стимулирует миграцию кератиноцитов, ангиогенез, сокращение раны и накопление матрикса
Трансформирующий фактор роста β (изоформы 1, 2, 3) и родственные факторы роста: BMP, активин и др.	TGF- β	Тромбоциты, Т-лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, кератиноциты, клетки гладких мышц, фибробласты	Хемотаксис ПЯЛ, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов и клеток гладких мышц; стимулирует синтез TIMP, ангиогенез и фиброплазию; ингибирует образование MMP и пролиферацию кератиноцитов
Фактор роста кератиноцитов (также называемый FGF-7)	KGF	Фибробласты	Стимулирует миграцию, пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов
Фактор некроза опухоли	TNF	Макрофаги, тучные клетки, Т-лимфоциты	Активирует макрофаги; регулирует другие цитокины; иные многочисленные функции

BMP — костный морфогенетический белок; MMP — матриксные металлопротеиназы; TIMP — тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ; ПЯЛ — полиморфно-ядерные лейкоциты [Schwartz SI: Principles of Surgery. New York, McGraw-Hill, 1999].

В настоящее время в клинических испытаниях оценивается эффективность некоторых ингибиторов HGF и c-MET в лечении злокачественных опухолей.

Тромбоцитарный фактор роста. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) — семейство из нескольких близких белков, каждый из которых состоит из двух цепей. Три изоформы PDGF (PDGF-AA, PDGF-AB и PDGF-BB) являются биологически активными молекулами. Совсем недавно обнаружены еще две изоформы — PDGF-CC и PDGF-DD. Новым изоформам для высвобождения активного фактора роста нужно внеклеточное протеолитическое расщепление [57]. Все изоформы PDGF действуют путем связывания с двумя поверхностными клеточными рецепторами —

PDGFR- α и PDGFR- β , которые имеют различные лиганд-специфические участки. PDGF находится в гранулах тромбоцитов и высвобождается при их активации. Он также образуется различными клетками, включая активированные макрофаги, эндотелиальные клетки, клетки гладких мышц и многие опухолевые клетки. PDGF вызывает пролиферацию и миграцию фибробластов, клеток гладких мышц и моноцитов в очаги воспаления и участки заживления кожных ран, что доказано нарушениями этих функций у мышей с нарушениями в А-цепи или В-цепи PDGF. PDGF-BB и PDGF-CC участвуют в активации звездчатых клеток печени на начальных стадиях фиброза печени (см. главу 18) и стимулируют сокращение раны.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) — семейство гомодимерных белков, включающее изоформы VEGF-A (далее обозначаемая как VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста (PlGF) [58]. VEGF является мощным индуктором образования сосудов в периоде раннего развития (*васкулогенеза*) и играет центральную роль в росте новых сосудов (*ангиогенезе*) у взрослых (см. табл. 3.3). Он способствует ангиогенезу при хроническом воспалении, заживлении ран и в опухолях (см. далее «Механизмы ангиогенеза»). Мыши без одного аллеля в гене *VEGF* (гетерозиготные по *VEGF* нокаутные мыши) погибали в период эмбрионального развития в результате нарушений васкулогенеза и гемопоэза. Сигнал от членов семейства VEGF передается через три тирозинкиназных рецептора: VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. VEGFR-2 эндотелиальных и многих других типов клеток является главным рецептором для реализации васкулогенных и ангиогенных эффектов VEGF. Роль VEGFR-1 менее понятна, но он может способствовать мобилизации эндотелиальных стволовых клеток и участвовать в воспалении. VEGF-C и VEGF-D связываются с VEGFR-3 и действуют на лимфатические эндотелиальные клетки, вызывая образование лимфатических сосудов (*лимфангиогенез*).

Фактор роста фибробластов. Фактор роста фибробластов (FGF) — семейство факторов роста, включающее более 20 членов, из которых наиболее изученными являются FGF-1 (кислый FGF, или aFGF) и FGF-2 (основной FGF, или bFGF) [59]. Передача сигналов FGF идет с помощью четырех тирозинкиназных рецепторов — FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4. FGF-1 связывается со всеми рецепторами. FGF-7 также является *фактором роста кератиноцитов*. Высвобожденные FGF связываются с гепарансульфатом в ВКМ, который может служить резервуаром для хранения неактивных факторов. FGF оказывают влияние на различные процессы:

- *заживление ран.* FGF-2 и FGF-7 способствуют реэпителизации кожных ран;
- *ангиогенез.* Индуцировать образование новых кровеносных сосудов способен, в частности, FGF-2 (см. далее);
- *гемопоэз.* FGF участвуют в дифференцировке определенных линий клеток крови и развитии стромы костного мозга;
- *развитие.* FGF играют определенную роль в развитии скелетной и сердечной мышц, созревании легких и образовании печени из клеток эндодермы.

Трансформирующий фактор роста β и родственные факторы роста. TGF- β входит в суперсемейство, состоящее из ≈ 30 членов и включающее три изоформы TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) и факторы роста с широким спектром функций: BMP, активины, ингибины и ингибирующую субстанцию Мюллера [60]. Наиболее широкое распространение среди млекопитающих имеет TGF- β 1 (далее — TGF- β). Этот гомодимерный белок вырабатывают различные типы

клеток, включая тромбоциты, эндотелиальные клетки, лимфоциты и макрофаги. Нативный TGF- β синтезируется в виде белка-предшественника, который выделяется, а затем протеолитически расщепляется на биологически активный фактор роста и второй, латентный, компонент. Активный TGF- β связывается с двумя поверхностными клеточными рецепторами (типов I и II) с серин/треонинкиназной активностью и вызывает фосфорилирование цитоплазматических факторов транскрипции Smad (представленных несколькими формами, например Smad 1, 2, 3, 5 и 8). Фосфорилированные Smad, в свою очередь, образуют со Smad 4 гетеродимеры, которые входят в ядро и взаимодействуют с другими ДНК-связывающими белками для активации или ингибирования транскрипции генов. TGF- β имеет многочисленные и часто противоположные эффекты в зависимости от ткани и вида повреждения. Агенты, обладающие несколькими эффектами, называются *плейотропными*. Из-за большого разнообразия эффектов TGF- β говорят, что он плейотропен вдвойне.

TGF- β выполняет различные функции:

- *является ингибитором роста для большинства эпителиальных клеток.* Он блокирует клеточный цикл путем увеличения экспрессии ингибиторов клеточного цикла семейств CIP/KIP и INK4/ARF (см. главу 7). Действие TGF- β на мезенхимальные клетки зависит от тканевого окружения, он также может способствовать инвазии и метастазированию при опухолевом росте. Утрата рецепторов TGF- β — частое явление при опухолях у человека, способствующее пролиферации опухолевых клеток. В то же время в микроокружении опухоли экспрессия TGF- β может увеличиться за счет стромально-эпителиальных взаимодействий, что ускоряет темпы роста опухоли и инвазии;
- *является мощным фиброгенным агентом,* который стимулирует хемотаксис фибробластов и усиливает выработку коллагена, фибронектина и протеогликанов. TGF- β препятствует деградации коллагена, уменьшая активность матриксных протеаз и повышая активность ингибиторов протеаз. TGF- β участвует в развитии фиброза при различных хронических воспалительных процессах, особенно в легких, почках и печени. Повышенная экспрессия TGF- β также встречается при формировании гипертрофических рубцов (см. далее), системной склеродермии (см. главу 6) и синдроме Марфана (см. главу 5);
- *обладает сильным противовоспалительным эффектом, но может усиливать некоторые иммунные функции.* Нокаутные мыши с отсутствием гена *TGF- β 1* в Т-лимфоцитах имеют дефекты регуляторных Т-клеток, что приводит к распространению воспаления со значительной пролиферацией Т-клеток и дифференцировкой CD4⁺ в T_H1-клетки и T_H2-клетки. Однако TGF- β также способствует продукции IgA в слизистой оболочке кишечника и развитию Т-клеток, продуци-

рующих IL-17 (T_H17-клетки), которые могут быть вовлечены в процесс аутоиммунного повреждения тканей.

Цитокины. Цитокины выполняют важные функции медиаторов воспаления и иммунного ответа (см. главы 2, 6). Некоторые из этих белков также можно рассматривать в качестве факторов роста, поскольку они способны стимулировать рост различных клеток. TNF и IL-1 принимают участие в заживлении ран (см. табл. 3.1), TNF и IL-6 участвуют в инициации регенерации печени (см. далее).

СИГНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ПРОЦЕССЕ КЛЕТОЧНОГО РОСТА

Процесс *рецептор-опосредованной передачи сигнала* активируется путем связывания лигандов, например факторов роста и цитокинов, со специфическими рецепторами. Различные классы рецепторных молекул и сигнальных путей иницируют каскад событий, при котором активация рецептора приводит к экспрессии определенных генов. Факторы роста реализуют свои эффекты с помощью биохимических путей и регуляции транскрипции.

В зависимости от природы лиганда и локализации его рецепторов (например, в той же клетке, соседних или отдаленных клетках) различают три основных механизма передачи сигнала (рис. 3.8):

- **аутокринный механизм.** Клетки отвечают на сигнальные молекулы, которые они сами секретируют, замыкая тем самым аутокринную петлю. Аутокринная регуляция роста играет важную роль в регенерации печени и пролиферации антиген-стимулированных лимфоцитов. В опухолях нередко отмечается гиперпродукция факторов роста и их рецепторов, тем самым стимулируется собственная пролиферация через аутокринную петлю;
- **паракринный механизм.** Один тип клеток (секреторные клетки) продуцирует лиганд, который затем действует на соседние клетки-мишени, экспрессирующие соответствующие рецепторы. Клетки-мишени находятся в непосредственной близости от клеток, продуцирующих лиганд. Как правило, клетки-мишени относятся к другому типу клеток. Паракринная стимуляция характерна для репарации соединительной ткани в заживающих ранах, когда образованный одним типом клеток (например, макрофагом) фактор роста действует на соседние клетки (например, фибробласты). Также это необходимо для репликации гепатоцитов при регенерации печени (см. далее) и для действия белка Notch при эмбриогенезе, заживлении ран и обновлении тканей;
- **эндокринный механизм.** Гормоны, синтезированные эндокринными органами, обычно переносятся кровью и действуют на клетки-мишени, удаленные от места синтеза. Факторы роста также могут циркулировать и осуществлять свое действие в отдаленных тканях, как, например,

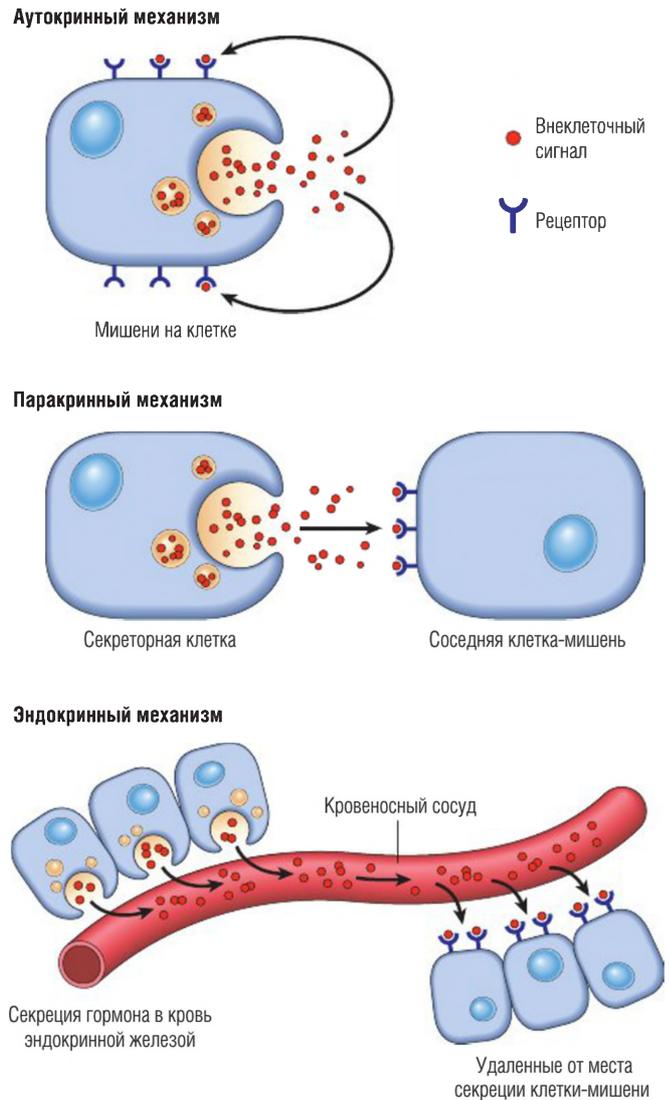


РИС. 3.8 Общая схема межклеточной передачи сигнала: аутокринный, паракринный и эндокринный механизмы (см. текст) [Lodish H et al (eds): Molecular Cell Biology, 3rd ed. New York, WH Freeman, 1995, p 855; предоставлено WH Freeman and Company].

HGF. Эндокринными агентами являются и некоторые цитокины, например связанные с системным воспалением (см. главу 2).

Рецепторы и сигнальные пути

Связывание лиганда с рецептором запускает ряд событий, в результате которых внеклеточные сигналы передаются в клетку, изменяя экспрессию генов. Одиночные рецепторные молекулы могут передавать сигналы, взаимодействуя с лигандом, но сигнальный путь, как правило, включает связывание лигандом двух или более рецепторных молекул. Рецепторы в основном находятся на поверхности клеток-мишеней, но также могут располагаться в цитоплазме или ядре.

Знание свойств основных типов рецепторов и способов передачи сигнала внутрь клетки (рис. 3.9) важно для понимания процессов нормального и неконтролиру-

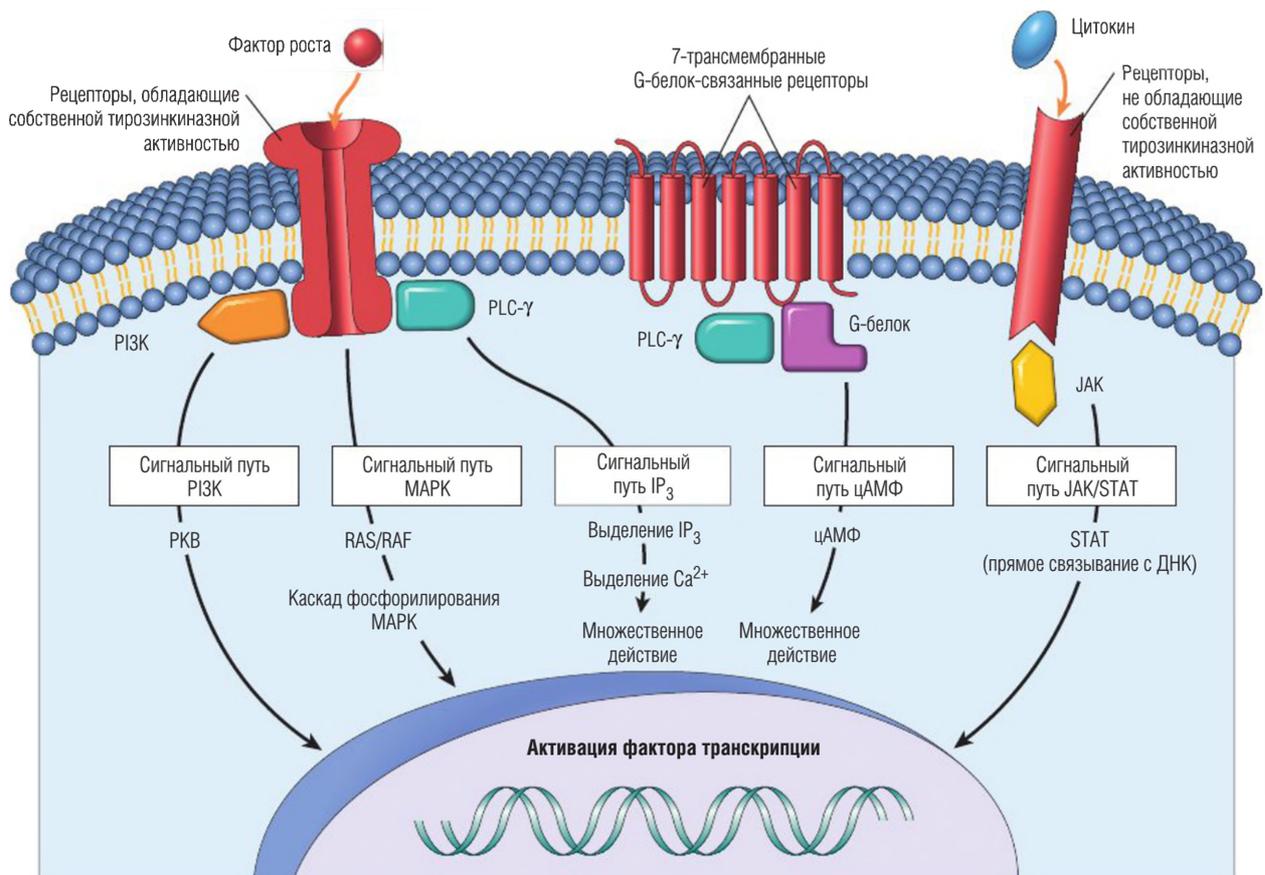


РИС. 3.9 Основные типы рецепторов клеточной поверхности и способы передачи сигнала (см. текст). Показаны рецепторы, обладающие собственной тирозинкиназной активностью, 7-трансмембранные G-белок-связанные рецепторы и рецепторы, не обладающие собственной тирозинкиназной активностью. IP₃ — инозитол-1,4,5-трифосфат; JAK — Janus-киназы; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; PKB — протеинкиназа B, также известная как Akt; PLC-γ — фосфолипаза C-γ; STAT — трансдукторы сигнала и активаторы транскрипции; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

руемого (опухольного) роста клеток (см. главу 7). К основным типам рецепторов относят:

- *рецепторы, обладающие собственной тирозинкиназной активностью.* Лигандами этих рецепторов являются большинство факторов роста, например EGF, TGF-α, HGF, PDGF, VEGF, FGF, лиганд c-KIT и инсулин. Рецепторы данного семейства, обладающие собственной тирозинкиназной активностью, имеют внеклеточный лиганд-связывающий домен, трансмембранный участок и цитоплазматический хвост [61]. Связывание с лигандом вызывает димеризацию рецептора, фосфорилирование тирозина и активацию тирозинкиназных рецепторов (рис. 3.10). Активная киназа фосфорилирует и тем самым активирует многочисленные *эффекторные молекулы* (молекулы, опосредующие эффекты взаимодействия рецептора с лигандом). Активация эффекторных молекул может происходить напрямую либо при участии адаптерных белков. Прототипный адаптерный белок GRB-2, связывающий гуанозинтрифосфат и гуанозиндифосфат, замещает фактор SOS. SOS воздействует на гуанозинтрифосфатсвязывающий белок (G-белок) RAS и

катализирует образование комплекса RAS–гуанозинтрифосфат, запускающего каскад митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) (см. рис. 3.10). Активные MAPK стимулируют синтез и фосфорилирование факторов транскрипции, например FOS и JUN. Активированные различными сигнальными каскадами факторы транскрипции стимулируют образование факторов роста, рецепторов факторов роста и белков, непосредственно контролирующих входение клетки в клеточный цикл. Другими эффекторными молекулами, активируемыми рецепторами с внутренней тирозинкиназной активностью, являются *фосфолипаза C-γ* и *фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)* (см. рис. 3.9). Фосфолипаза C-γ катализирует распад мембранных инозитолфосфолипидов на инозитол-1,4,5-трифосфат, важную эффекторную молекулу, повышающую концентрацию кальция, и диацилглицерол, активирующий серин/треонинпротеинкиназу C, которая, в свою очередь, активирует различные факторы транскрипции. PI3K фосфорилирует мембранные фосфолипиды, создавая продукты, активирующие киназу Akt (протеинкиназу B), которая участвует в клеточной пролиферации и выжи-

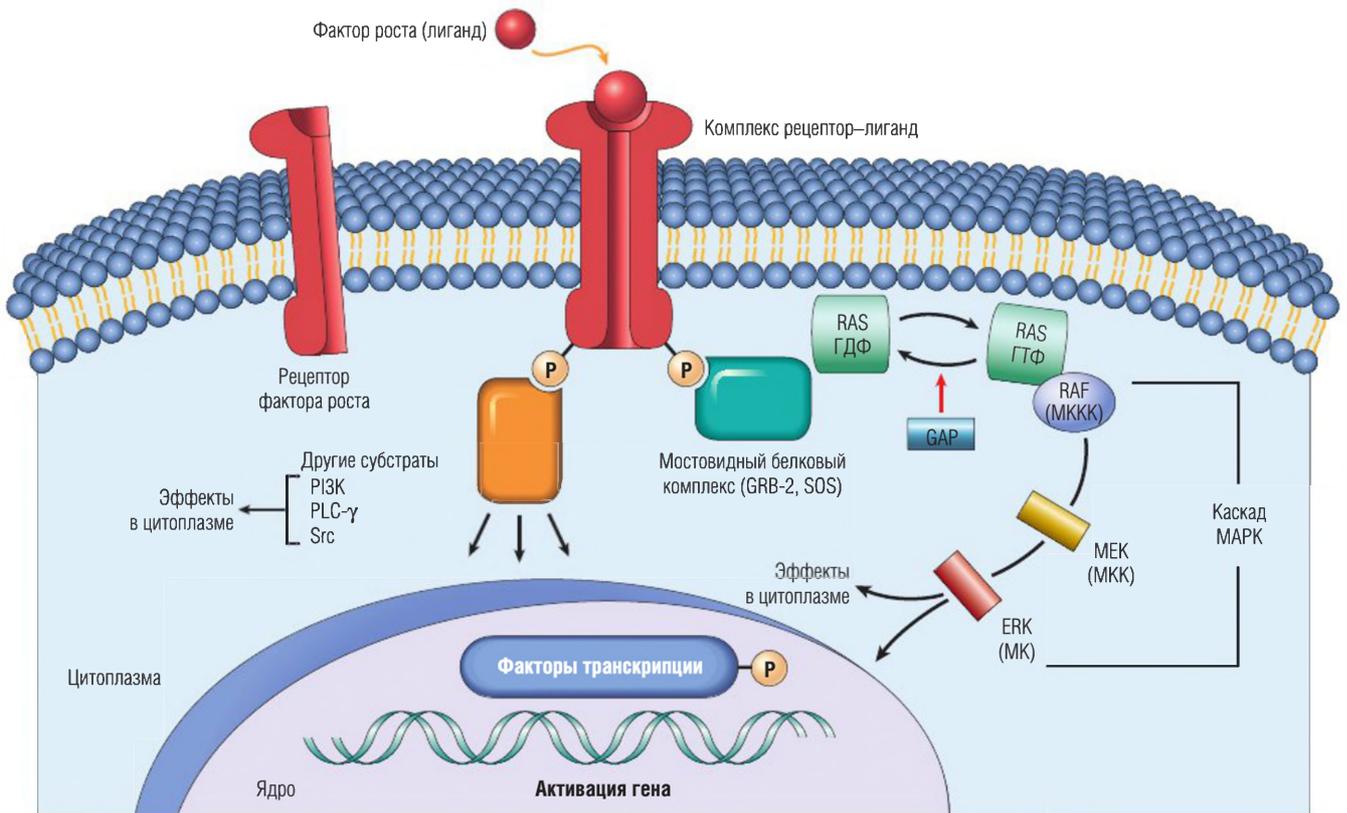


РИС. 3.10 Передача сигнала тирозинкиназными рецепторами. Связывание фактора роста (лиганда) с рецептором вызывает димеризацию рецептора и аутофосфорилирование остатков тирозина. Адаптерные (или замыкающие) белки (например, GRB-2 и SOS) связывают рецептор, делая неактивным белок RAS. Переход RAS из неактивной формы в активную и обратно регулируется белками-активаторами гуанозинтрифосфатазы (GAP). Активированный RAS взаимодействует с RAF (также известным как MAPK киназа киназа, или МККК) и активирует его. Затем МККК фосфорилирует MEK (также известный как MAPK киназа, или МКК), участника сигнального пути MAPK, потом МКК фосфорилирует ERK (MAPK, или МК). Активированная MAPK фосфорилирует другие цитоплазматические белки и ядерные факторы транскрипции, запуская клеточный ответ. Фосфорилированный тирозинкиназный рецептор также может связывать другие элементы, например фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), активирующую другие сигнальные системы. MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; PLC- γ — фосфолипаза C- γ ; ГДФ — гуанозиндифосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат.

ваемости клеток путем ингибирования апоптоза. Изменения тирозинкиназной активности и мутации рецепторов были обнаружены при многих формах злокачественных опухолей и являются важными терапевтическими мишенями (см. главу 7);

- *рецепторы, не обладающие собственной тирозинкиназной активностью.* Лигандами этих рецепторов являются многие цитокины, например IL-2, IL-3 и другие интерлейкины, IFN- α , IFN- β и IFN- γ , эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гормон роста и пролактин. Эти рецепторы передают внеклеточные сигналы в ядро, активируя белки из семейства Janus-киназа (JAK) (см. рис. 3.9). JAK связываются с рецепторами и активируют цитоплазматические факторы транскрипции — трансдукторы сигнала и активаторы транскрипции (STAT), которые непосредственно проникают в ядро и активируют транскрипцию генов [62]. Цитокиновые рецепторы также могут активировать другие сигнальные пути, например путь MAPK;
- *7-трансмембранные G-белок-связанные рецепторы.* Эти рецепторы передают сигнал в клетку

с помощью тримерных гуанозинтрифосфатсвязывающих белков (G-белков). Рецепторы содержат семь трансмембранных сегментов α -спирали (см. рис. 3.9) и являются самым большим семейством рецепторов плазматической мембраны, составляя вместе с неодолированными G-белок-связанными рецепторами около 1% генома человека. Большое количество лигандов действуют через этот тип рецепторов, в т.ч. хемокины, вазопрессин, серотонин, гистамин, адреналин и норадреналин, кальцитонин, глюкагон, паратиреоидный гормон, адренокортикотропный гормон (АКТГ) и родопсин. Рецепторы являются мишенью огромного количества широко распространенных фармацевтических препаратов [63]. Связывание с лигандом приводит к конформационному изменению рецепторов, активируя их и позволяя взаимодействовать с различными G-белками. Активация G-белка происходит путем обмена гуанозиндифосфата, присутствующего в неактивных белках, на гуанозинтрифосфат, активирующий белок. Среди многих ответвлений этого сигнального пути имеются такие, в которых в качестве вторичных мессенджеров участвуют

кальций и 3',5'-циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Активация G-белок-связанных рецепторов (а также тирозинкиназных рецепторов, обсуждавшихся ранее) может приводить к образованию инозитол-1,4,5-трифосфата, который высвобождает кальций из эндоплазматического ретикула. Кальциевые сигналы, как правило колебательного характера, имеют несколько мишеней, включая белки цитоскелета, хлорные и калиевые ионные насосы, ферменты, например калпаин, и кальцийсвязывающие белки, например кальмодулин. цАМФ активирует более ограниченный набор мишеней, включающий протеинкиназу А и цАМФ-зависимые ионные каналы, важные для зрения и обоняния. Генетические дефекты, затрагивающие сигнальные пути G-белок-связанных рецепторов, ассоциированы с пигментным ретинитом, дефицитом АКТГ и гиперпаратиреозом;

- *рецепторы стероидных гормонов.* Как правило, расположены в ядре и действуют как лиганд-зависимые факторы транскрипции. Лиганды проникают через клеточную мембрану и, связываясь с неактивными рецепторами, активируют их. Затем активированный рецептор взаимодействует со специфической последовательностью ДНК, известной как гормональный ответный элемент гена-мишени, или связывает другие факторы транскрипции. Кроме стероидных гормонов к лигандам данного семейства рецепторов относят тиреоидный гормон, витамин D и ретиноиды. Существует группа рецепторов, называемая *рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом* [64]. Это ядерные рецепторы, участвующие во многих реакциях, включая липогенез (см. главу 24), воспаление и атеросклероз.

Факторы транскрипции

Многие сигнальные системы, используемые факторами роста, передают сигнал ядру и регулируют транскрипцию генов, активируемых факторами транскрипции. Среди факторов, регулирующих пролиферацию клеток, есть и продукты ряда стимулирующих рост генов (например, *c-MYC* и *c-JUN*) и генов – ингибиторов клеточного цикла (например, *p53*). Факторы транскрипции имеют модульное строение и содержат области для связывания ДНК и регуляции транскрипции. ДНК-связывающий домен обеспечивает связывание с короткими последовательностями ДНК, которые могут быть уникальными для конкретного гена-мишени или присутствовать во многих генах. Трансактивирующий домен стимулирует транскрипцию соседних генов.

Факторы роста повышают синтез или активность факторов транскрипции. Клеточные события, требующие быстрой реакции, не предполагают синтеза новых факторов транскрипции, а зависят от посттрансляционной модификации, которая приводит к их активации. Этими модификациями могут быть: (1) ге-

теродимеризация, например димеризация продуктов протоонкогенов *c-FOS* и *c-JUN* для образования фактора транскрипции активатора белка 1 (AP-1), который активируется по сигнальному пути MAPK; (2) фосфорилирование, как для STAT в пути JAK/STAT; (3) снятие ингибирования миграции в ядро, как для NF-κB; (4) освобождение от мембраны путем протеолитического расщепления, как в случае рецепторов Notch (см. рис. 3.16).

Механизмы регенерации тканей и органов

У хвостатых амфибий, например тритонов, могут регенерировать хвост, конечности, хрусталик, сетчатка, челюсти и даже значительная часть сердца, но у млекопитающих способность к регенерации целых органов и тканей была утрачена [1]. Несостоятельность истинной регенерации у млекопитающих обусловлена отсутствием *бластемы* (источника клеток для регенерации) и быстрой фибропролиферативной реакции после ранения. Сигнальный путь WNT/β-катенина является высококонсервативным и участвует в регенерации у планарий, плоских червей, рыбы данио-рерио (плавники и сердце), а также у тритонов при образовании бластемы и моделировании при регенерации конечностей. У млекопитающих сигнальный путь WNT/β-катенина регулирует функции стволовых клеток в эпителии кишечника, костном мозге и мышцах, участвует в регенерации печени после частичной резекции и стимулирует пролиферацию овальных клеток при повреждении печени [27, 65, 66].

Механизм регенерации печени, имеющий важное биологическое и клиническое значение, не является примером истинной регенерации, т.к. резекция ткани не приводит к росту новой печени, а лишь запускает процесс компенсаторной гиперплазии в оставшейся части органа (см. далее).

Другие органы, включая почки, поджелудочную железу, надпочечники, щитовидную железу и легкие очень молодых животных, также способны к компенсаторному росту, но эта способность выражена в гораздо меньшей степени, чем у печени. Поскольку у взрослых невозможно образование новых нефронов в почках, компенсация утраченной функции после односторонней нефрэктомии происходит за счет увеличения контралатеральной почки путем гипертрофии нефронов и в некоторой степени репликации клеток проксимальных канальцев. Поджелудочная железа имеет ограниченные возможности для восстановления экзокринных компонентов и эндокринных островков. При регенерации может наблюдаться репликация панкреатических β-клеток, трансдифференцировка протоковых клеток или дифференцировка предполагаемых стволовых клеток, которые продуцируют факторы транскрипции Oct4 и Sox2 [67]. Недавно удалось перепрограммировать экзокринные клетки поджелудочной железы в инсулинсекретирующие β-клетки.

РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Печень человека имеет значительную способность к регенерации, о чем свидетельствует ее рост после частичной гепатэктомии, которую выполняют по поводу резекции опухоли или при трансплантации печени от живого донора (рис. 3.11). Известным примером регенерации печени является восстановление печени Прометея, которую каждый день выклеывал орел, посланный Зевсом (Зевс разгневался на Прометея за кражу огня, но знал ли он, что печень Прометея будет регенерировать?). Реальность, хотя и не столь сказочная, все равно впечатляет. Резекция около 60% печени у живого донора приводит к удвоению остатка печени в течение примерно 1 мес. Часть органа, оставшаяся у донора после резекции, является «мини-печенью», которая быстро увеличивается и достигает исходной массы (см. рис. 3.11). Восстановление массы печени происходит не за счет повторного роста долей, а путем увеличения оставшихся после операции долей. Данный процесс называют *компенсаторным ростом* или

компенсаторной гиперплазией. Как у людей, так и у грызунов конечным результатом регенерации печени после частичной резекции является восстановление функциональной массы, а не воссоздание оригинальной структуры [69].

При регенерации печени после частичной резекции почти все гепатоциты начинают делиться. Поскольку гепатоциты являются покоящимися клетками, вход в клеточный цикл, прохождение фазы G₁ и достижение фазы S репликации ДНК занимает у них несколько часов. Подъем репликации гепатоцитов синхронизирован и сопровождается синхронной репликацией непаренхиматозных клеток (клеток Купфера, эндотелиальных и звездчатых клеток).

Существует немало доказательств того, что пролиферация гепатоцитов в регенерирующей печени вызвана совместным действием цитокинов и полипептидных факторов роста. За исключением аутокринного действия TGF-α, репликация гепатоцитов строго зависит от паракринных эффектов факторов роста и цитокинов – HGF и IL-6, продуцируемых непаренхи-

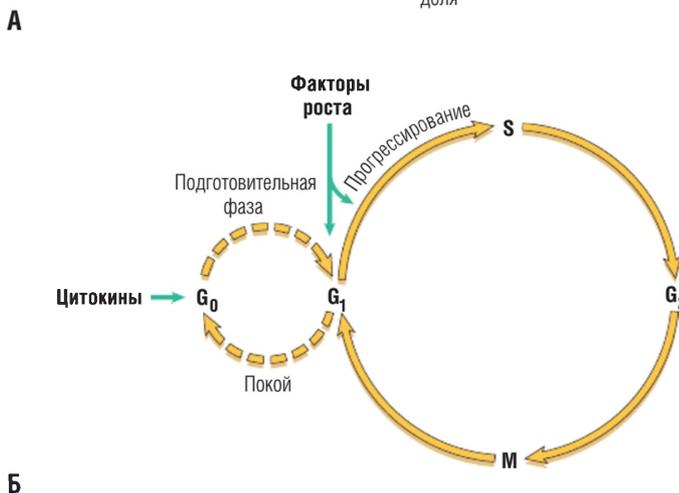
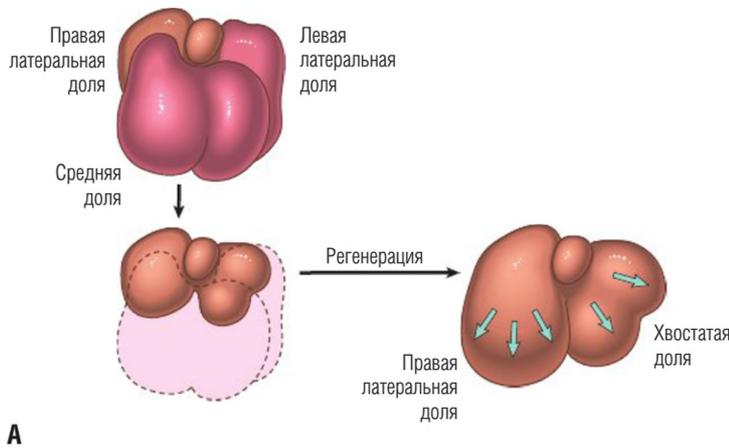


РИС. 3.11 Регенерация печени после частичной гепатэктомии. (А) Строение долей печени крысы. При частичной гепатэктомии печени удалены две трети органа (средняя и левая латеральная доли). Через 3 нед масса печени восстановилась до исходных значений за счет увеличения правой латеральной и хвостатой долей без их повторного роста. (Б) Вступление гепатоцитов в клеточный цикл и его последовательность (см. текст). (В) Регенерация печени человека при трансплантации от живого донора. Компьютерная томограмма печени донора: вверху — печень перед операцией, обведена правая доля, предназначенная для трансплантации; внизу — вид печени через 1 нед после выполнения частичной гепатэктомии, обратите внимание на большое увеличение левой доли (обведено на томограмме) без повторного роста правой доли [Goss RJ: Regeneration versus repair. In Cohen IK et al (eds): Wound Healing. Biochemical and Clinical Aspects. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 20–39 — А; R. Troisi, MD, Ghent University, Ghent, Belgium; Fausto N: Liver regeneration. In Arias I et al: The Liver: Biology and Pathobiology, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001 — В].

матозными клетками печени. Существует две основные точки ограничения в репликации гепатоцитов: в переходе G_0/G_1 , когда покоящиеся гепатоциты вступают в клеточный цикл, и в переходе G_1/S , необходимом для прохождения в конце фазы G_1 точки ограничения. Экспрессия генов в регенерирующей печени протекает по фазам, начиная с немедленного раннего генного ответа, который является временным и соответствует переходу G_0/G_1 . В этот период активируются более 70 генов, в т.ч. протоонкогены *c-FOS* и *c-JUN*, продукты которых димеризуются с образованием фактора транскрипции AP-1, и ген *c-MYC*, который кодирует активирующий различные гены фактор транскрипции, а также другие факторы транскрипции, например NF- κ B, STAT-3 и C/EBP [70]. Немедленный ранний генный ответ создает условия для последовательной активации многочисленных генов во время перехода гепатоцитов в фазу G_1 . Переход из фазы G_1 в фазу S описан ранее (см. рис. 3.7).

Покоящиеся гепатоциты приобретают способность вступать в клеточный цикл через подготовительную фазу, в основном при участии цитокинов TNF и IL-6 и компонентов системы комплемента. Своим участием они активируют несколько сигнальных путей в качестве необходимой подготовки к клеточной пролиферации. Стимулируемые HGF, TGF- α и гепаринсвязываемым EGF-подобным фактором роста покоящиеся гепатоциты вступают в клеточный цикл, и происходит репликация ДНК (см. рис. 3.11). Норадреналин, серотонин, инсулин, тиреоидный гормон и гормон роста при регенерации печени действуют в качестве добавочных факторов, способствуя вступлению гепатоцитов в клеточный цикл.

В процессе регенерации отдельные гепатоциты делятся 1 или 2 раза, а затем возвращаются в состояние покоя, строго следуя определенной последовательности событий. Механизмы прекращения репликации еще не установлены. В прекращение репликации гепатоцитов могут быть вовлечены ингибиторы роста, например TGF- β и активины, но механизм их действия еще не ясен. В компенсаторном росте органа после частичной гепатэктомии принимают участие внутрипеченочные стволовые клетки, или клетки-предшественники, но в данной ситуации нет доказательств образования гепатоцитов из клеток костного мозга [28, 37]. Однако эндотелиальные и другие непаренхиматозные клетки регенерирующей печени могут происходить от клеток-предшественников из костного мозга.

Взаимодействие внеклеточного матрикса и клеток

Репарация тканей и регенерация зависят не только от активности растворимых факторов, но и от взаимодействия между клетками и компонентами ВКМ. ВКМ регулирует рост, пролиферацию, перемещение и дифференцировку клеток, находящихся в нем. ВКМ постоянно ремоделируется, и его синтез и деградация сопровождают морфогенез, заживление раны, хронические фиброзные процессы, инвазии и метастазиро-

вание опухоли. ВКМ секвестрирует воду, обеспечивая тургор мягких тканей, и минералы, способствуя жесткости костей, но роль ВКМ гораздо значительнее, чем просто заполнение пространства вокруг клеток для поддержания структуры ткани. К многочисленным функциям ВКМ относятся:

- *механическая поддержка* для прикрепления и миграции клеток, а также поддержания клеточной полярности;
- *контроль клеточного роста*. Компоненты ВКМ могут регулировать пролиферацию клетки, сигнализируя через клеточные рецепторы семейства интегринов;
- *действие клеточной дифференцировке*. Определенный тип белков ВКМ может влиять на степень клеточной дифференцировки в ткани, действуя в основном через интегрины клеточной поверхности;
- *выполнение роли каркаса при восстановлении ткани*. Для поддержания нормальной структуры ткани необходимы базальная мембрана или стромальный каркас. Целостность базальной мембраны или стромы паренхиматозных клеток важна для правильной регенерации тканей. Стоит особо отметить, что, хотя постоянно делящиеся и покоящиеся клетки способны к регенерации, восстановление нормальной структуры ткани возможно только при неповрежденном ВКМ. Разрушение структуры ткани приводит к отложению коллагена и образованию рубца (см. рис. 3.2);
- *создание микроокружения ткани*. Базальная мембрана служит границей между эпителием и подлежащей соединительной тканью, а также является частью аппарата фильтрации в почке;
- *отложение и предоставление регуляторных молекул*. В ВКМ некоторых тканей экскретируются и хранятся такие факторы роста, как FGF и HGF. Это обеспечивает возможность мгновенного использования факторов роста после местного повреждения или во время регенерации.

Существует три группы компонентов ВКМ (рис. 3.12): *волоконистые структурные белки*, такие как коллагены и эластины, придающие ВКМ прочность и упругость; *адгезивные гликопротеины*, соединяющие матричные элементы друг с другом и с клетками; *протеогликаны и гиалуронан*, обеспечивающие упругость и эластичность ВКМ.

В совокупности эти компоненты образуют две основные формы ВКМ: *интерстициальный матрикс* и *базальную мембрану*. Интерстициальный матрикс присутствует в пространствах между эпителиальными, эндотелиальными клетками и клетками гладких мышц, а также в соединительной ткани. Он в основном состоит из фибриллярного и нефибриллярного коллагена, эластина, фибронектина, протеогликанов и гиалуронана. Базальная мембрана плотно связана с поверхностью клеток и состоит из нефибриллярного коллагена (преимущественно типа IV), ламинина, гепарансульфата и протеогликанов [71].

Далее рассмотрим основные компоненты ВКМ.

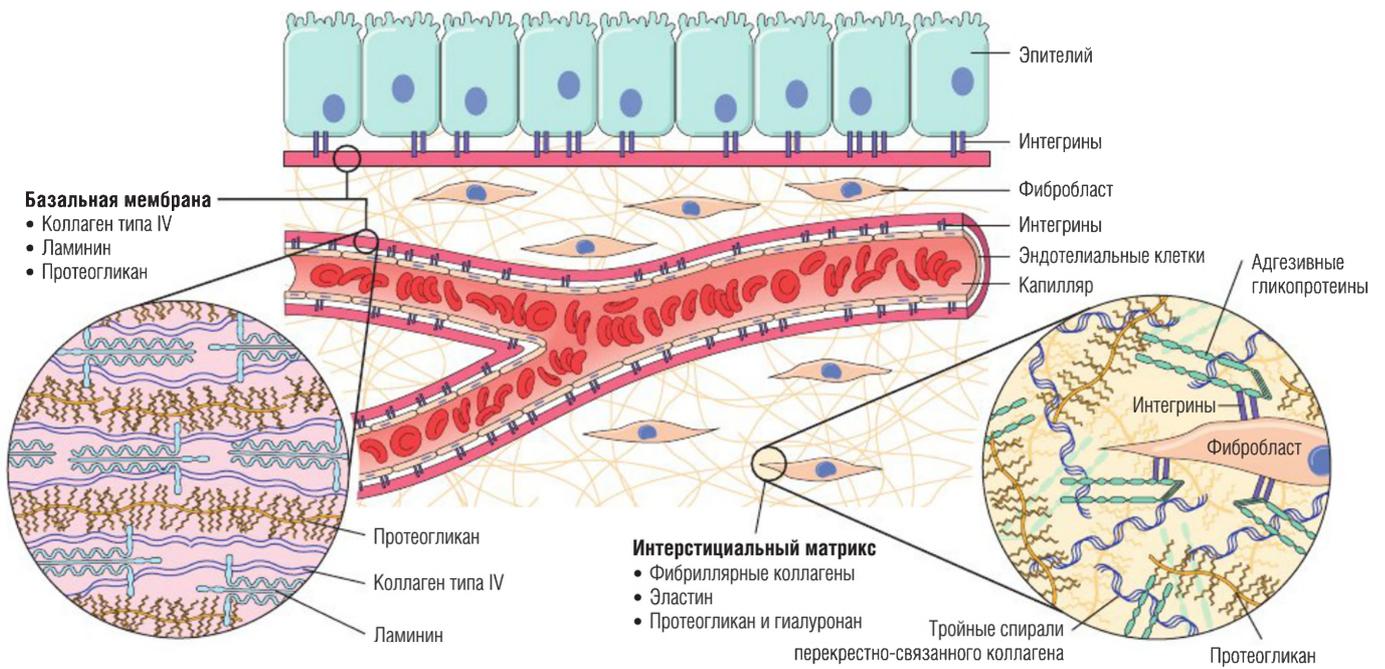


РИС. 3.12 Основные компоненты ВКМ: волокнистые структурные белки (коллагены и эластины); адгезивные гликопротеины; протеогликаны и гиалуронан. Взаимодействие как эпителиальных, так и мезенхимальных клеток (например, фибробластов) с ВКМ осуществляется через интегрины. Базальная мембрана и интерстициальный матрикс имеют различную структуру и общий состав, хотя существует некоторая общность их компонентов. Для упрощения рисунка многие компоненты ВКМ (например, эластин, фибриллин, гиалуронан и синдекан) не показаны.

КОЛЛАГЕН

Коллаген — самый распространенный животный белок, создающий внеклеточный остов всех многоклеточных организмов. В отсутствие коллагена человек представлял бы собой скопление клеток (как Капля, желеобразное инопланетное существо из одноименного фильма 1950-х гг.), связанных нейронами. В настоящее время известно 27 различных типов коллагена

(табл. 3.2), кодируемых 41 геном. Эти гены расположены по крайней мере на 14 хромосомах [72]. Каждая молекула коллагена состоит из трех цепей, которые формируют тример в виде тройной спирали. Полипептид характеризуется повторяющейся последовательностью с глицином в каждой третьей позиции (Gly-X_Y, где X и Y — любая аминокислота, кроме цистеина или триптофана) и содержит особые аминокислоты: 4-гид-

ТАБЛИЦА 3.2 Основные типы коллагена, распределение по тканям и генетические заболевания

Типы коллагена	Распределение по тканям	Генетические заболевания
Фибриллярные коллагены		
I	Повсеместно в твердых и мягких тканях	Несовершенный остеогенез, синдром Элерса–Данло (артрохалазия типа I)
II	Хрящ, межпозвоночные диски, стекловидное тело	Ахондрогенез типа II, синдром спондилоэпифизарной дисплазии
III	Полые органы, мягкие ткани	Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло
V	Мягкие ткани, кровеносные сосуды	Классический тип синдрома Элерса–Данло
XI	Хрящ, стекловидное тело	Синдром Стиклера
Коллагены базальных мембран		
IV	Базальные мембраны	Синдром Альпорта
Другие коллагены		
VI	Повсеместно в микрофибриллах	Миопатия Бетлема
VII	Якорные фибриллы дермально-эпидермального соединения	Дистрофический буллезный эпидермолиз
IX	Хрящ, межпозвоночные диски	Многочисленные заболевания эпифизов
XVII	Эпидермальные клетки	Генерализованный доброкачественный атрофический буллезный эпидермолиз
XV и XVIII	Эндотелиальные клетки	Синдром Knobloch (коллаген типа XVIII)

[Dr. Peter H. Byers, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA.]

роксипролин и гидроксизин. Остатки пролина в Y-позиции обычно гидроксилируются с образованием 4-гидроксипролина, который служит для стабилизации тройной спирали. Типы I, II, III, V и XI являются *фибриллярными коллагенами*, в которых трехспиральный домен непрерывен на протяжении более 1000 остатков; эти белки находятся во внеклеточных фибриллярных структурах. Коллаген типа IV имеет длинные, но прерывающиеся трехспиральные домены и образует слои, а не фибриллы; вместе с ламинином коллаген является основным компонентом базальной мембраны. Еще один коллаген с прерывающимся трехспиральным доменом (тип VII) образует якорные фибриллы между некоторыми эпителиальными и мезенхимальными структурами, такими как эпидермис и дерма. Другие коллагены являются трансмембранными и также могут участвовать в скреплении эпидермальных и дермальных структур.

Продуктом трансляции матричных РНК, транскрибируемых с генов фибриллярного коллагена, являются пре-про- α -цепи, которые типоспецифично собираются в тримеры. В процессе трансляции происходят гидроксирование остатков пролина и лизина и гликозилирование лизина. Три цепи конкретного типа коллагена собираются в форме тройной спирали (см. рис. 3.12). Проколлаген выделяется из клеток и расщепляется протеазами с образованием элементарной фибриллярной единицы. Образование коллагеновых фибрилл связано с окислением остатков лизина и гидроксизина внеклеточным ферментом *лизилоксидазой*. Это приводит к образованию *перекрестных связей* между цепями соседних молекул, стабилизируя комплекс, и обеспечивает прочность коллагена. Для гидроксирования проколлагена необходим *витамин С*, что объясняет нарушение процесса заживления ран при цинге (см. главу 9). Генетические нарушения образования коллагена (см. табл. 3.2) являются причиной многих наследственных синдромов, в т.ч. различных форм синдрома Элерса–Данло и несовершенного остеогенеза [73] (см. главы 5, 26).

ЭЛАСТИН, ФИБРИЛЛИН И ЭЛАСТИЧЕСКИЕ ВОЛОКНА

Некоторым тканям, например кровеносных сосудов, кожи, матки, легких, для функционирования необходима эластичность. Белки коллагенового семейства обеспечивают прочность, но эластичность (способность растягиваться и возвращаться к исходной структуре) ткани зависит от эластических волокон. Эти волокна могут растягиваться, а потом возвращаться к своему первоначальному размеру после исчезновения напряжения. Существенное количество эластина находится в стенках крупных кровеносных сосудов, таких как аорта, а также в матке, коже и связках. Морфологически эластические волокна состоят из центрального ядра, представленного *эластином*, по периферии окруженного сетью микрофибрилл. Эта сеть состоит в основном из фибриллина, секреторного гликопротеина с молекулярной массой 350 кДа, который связывается или с самим собой, или с другими

компонентами ВКМ. Микрофибриллы служат, в частности, в качестве каркаса для отложения эластина и сборки эластических волокон. Микрофибриллы также влияют на доступность активного TGF- β в ВКМ. Как уже упоминалось, наследственные дефекты гена фибриллина приводят к формированию неправильных эластических волокон при синдроме Марфана, проявляющемся патологией сердечно-сосудистой системы (расслоением аорты) и скелета [74] (см. главу 5).

БЕЛКИ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ

Большинство белков клеточной адгезии, также называемых *молекулами клеточной адгезии*, классифицируются на четыре основных семейства: Ig, кадгерины, интегрины и селектины. Эти белки функционируют как трансмембранные рецепторы, но иногда хранятся в цитоплазме [75]. Будучи рецепторами, белки клеточной адгезии могут связываться с однотипными или разными молекулами других клеток, обеспечивая *гомотипическое взаимодействие* (между однотипными клетками) или *гетеротипическое взаимодействие* (между разными типами клеток). Селектины были обсуждены в главе 2 в контексте лейкоцит-эндотелиальных взаимодействий. Интегрины связываются с белками ВКМ, такими как фибронектин, ламинин и остеопоптин, обеспечивая соединение между клетками и ВКМ, а также с белками клеточной адгезии других клеток, образуя межклеточное взаимодействие. Фибронектин — крупный белок, который связывается со многими молекулами, например коллагеном, фибрином, протеогликанами и поверхностными клеточными рецепторами. Фибронектин состоит из двух гликопротеиновых цепей, скрепленных дисульфидными мостиками. РНК фибронектина имеет две сплайсинговые формы — тканевый фибронектин и фибронектин плазмы. Последний связывается с фибрином, способствуя стабилизации кровяного сгустка, заполняющего раневой дефект, и выступает в качестве субстрата для образования ВКМ и формирования временного матрикса при заживлении ран (см. далее). Ламинин — наиболее распространенный гликопротеин базальной мембраны, который имеет домены для связи с ВКМ и поверхностными рецепторами клетки. В базальной мембране полимеры ламинина и коллагена типа IV формируют тесно связанные сети. Ламинин также может быть посредником в прикреплении клеток к соединительной ткани субстрата.

Кадгерины и интегрины связывают поверхность клетки с цитоскелетом путем соединения актина и промежуточных филаментов. Эти связи, особенно в случае интегринов, обеспечивают передачу механической силы и активацию внутриклеточных сигнальных путей, которые отвечают на приложение силы. Связывание лигандов с интегринными рецепторами приводит к объединению рецепторов клеточной мембраны и формированию *фокальных комплексов адгезии*. К белкам цитоскелета, расположенным по соседству с интегринными в фокальных комплексах адгезии, относятся винкулин, талин, паксиллин, α -актин. Комплексы интегрин–цитоскелет функционируют как активиро-

ванные рецепторы и запускают ряд сигнальных путей (протеинкиназы C, MAPK и PI3K), которые также активируются факторами роста. Речь идет не только о функциональном перекрытии между интегриновыми рецепторами и рецепторами факторов роста, но и об их взаимодействии в передаче клетке сигналов окружающей среды, которые регулируют пролиферацию, апоптоз и дифференцировку (рис. 3.13).

Кальций-зависимые гликопротеины клеточной адгезии были названы *кадгеринами*. Это семейство включает почти 90 членов, которые участвуют во взаимодействиях между клетками одного типа. Эти взаимодействия обеспечивают связь плазматических мембран соседних клеток, формируя два типа клеточных соединений: (1) *пояски сцепления* — небольшие точечные соединения, расположенные вблизи апикальной поверхности эпителиальных клеток; (2) *десмосомы* — более сильные и широкие переходы, при-

сутствующие в эпителиальных и мышечных клетках. Миграция кератиноцитов при реэпителизации кожных ран зависит от формирования десмосомальных соединений. Связь кадгеринов с цитоскелетом осуществляется с помощью двух классов *катенинов*. β -катенин связывает кадгерин с α -катенином, который, в свою очередь, взаимодействует с *актином*. Так формируется связь с цитоскелетом. Межклеточное взаимодействие, опосредованное кадгеринами и катенинами, играет основную роль в регуляции миграции, пролиферации и дифференцировке клеток. Также кадгерин и катенины отвечают за ингибирование пролиферации клеток, когда при культивировании нормальные клетки контактируют друг с другом («контактное торможение»). Сниженная функция E-кадгерина влияет на развитие определенных форм рака молочной железы и желудка. Как уже было отмечено, свободный β -катенин действует независимо

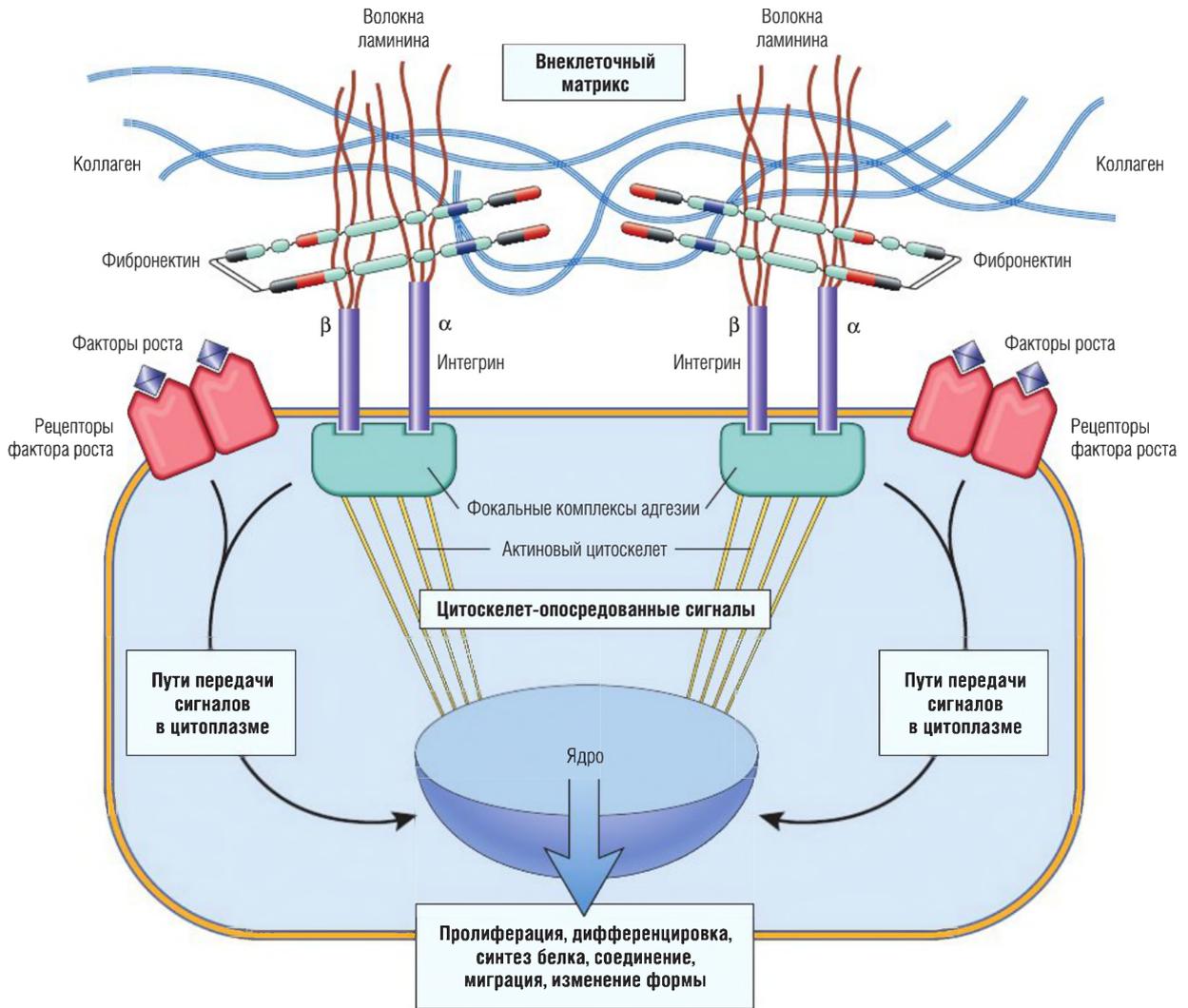


РИС. 3.13 Механизмы взаимодействия и активации сигнальных путей компонентами ВКМ и факторами роста. Интегрины связываются с компонентами ВКМ и взаимодействуют с цитоскелетом в фокальных комплексах адгезии (скопления белков, включающие винкулин, талин, паксиллин, α -актин). Это может инициировать образование внутриклеточных мессенджеров или непосредственно влиять на передачу сигналов в ядро. Рецепторы факторов роста на клеточной поверхности могут активировать те же сигнальные пути, что и интегрины. Клетка обобщает сигналы от компонентов ВКМ и факторов роста, что вызывает различные ответные реакции, в т.ч. изменения пролиферации, миграции и дифференцировки клеток.

от кадгеринов в сигнальном пути WNT, участвующем в поддержании гомеостаза и регенерации стволовых клеток. Мутации и изменения экспрессии сигнального пути WNT/ β -катенина являются причинами развития злокачественных опухолей, особенно рака ЖКТ и печени (см. главу 7).

В дополнение к основным семействам белков клеточной адгезии стоит отметить некоторые другие секреторные белки клеточной адгезии из-за их возможного участия в патологических процессах: (1) *остеонектин* (также известный как *SPARC* – секретируемый кислый белок, обогащенный цистеином), участвующий в ремоделировании ткани в ответ на повреждение и действующий как ингибитор ангиогенеза; (2) *тромбоспондины* – семейство крупных многофункциональных белков, некоторые из которых, как и остеонектин, также подавляют ангиогенез; (3) *остеопонтин* – гликопротеин, регулирующий кальцификацию; является посредником миграции лейкоцитов, участвующих в воспалении, ремоделировании сосудов и фиброзе в различных органах [76, 77] (см. далее); (4) *тенасцины* – семейство, состоящее из больших мультимерных белков, участвующих в морфогенезе и клеточной адгезии.

ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ И ПРОТЕОГЛИКАНЫ

Гликозаминогликаны состоят из длинных повторяющихся полимеров из определенных дисахаридов. За исключением *гиалуронана* (см. далее), гликозаминогликаны связываются с коровым белком и образуют молекулы, называемые *протеогликанами* [78]. Протеогликаны очень разнообразны. В большинстве участков ВКМ может содержать несколько разных коровых белков, связанных с различными гликозаминогликанами. Протеогликаны были описаны как компоненты основного вещества или *мукополисахариды*, главная функция которых заключалась в организации ВКМ, но в настоящее время признается, что протеогликаны выполняют различные функции регулирования структуры и проницаемости соединительной ткани (рис. 3.14). Протеогликаны могут быть интегральными мембранными белками и путем связывания с другими белками и активации факторов роста и хемокинов выступать регуляторами воспаления, иммунного ответа, роста клеток и дифференцировки.

Существует четыре структурно различных семейства гликозаминогликанов: *гепарансульфаты*, *хондроитин/дерматансульфаты*, *кератансульфаты* и *гиалуронан*. Члены первых трех семейств, как и протеогликаны, синтезируются и собираются в аппарате Гольджи и шероховатом эндоплазматическом ретикулуме. Гиалуронан, напротив, образуется на плазматической мембране с помощью ферментов, называемых *гиалуронансинтазами*, и не связан с белковой основой.

Гиалуронан – полисахарид семейства гликозаминогликанов, находящийся в ВКМ многих тканей, и особенно в клапанах сердца, коже и скелетной ткани, синовиальной жидкости, стекловидном теле глаза и пуповине [79]. Он представляет собой гигантскую мо-

лекулу, состоящую из множества повторяющихся простых дисахаридов, расположенных конец к концу. Такая молекула связывает большое количество воды (примерно в 1000 раз больше собственной массы), образуя вязкий гидратированный гель, который дает возможность соединительной ткани противостоять силе сжатия. Гель также придает плотность различным типам соединительной ткани и является смазкой поверхностных структур, особенно хрящей суставов. Концентрация геля увеличивается при воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, склеродермия, псориаз и остеоартрит. Фермент гиалуронидаза фрагментирует гиалуронан до молекул с более низкой молекулярной массой, которые выполняют функции, отличные от таковых у исходных молекул. Низкомолекулярный гиалуронан, продуцируемый эндотелиальными клетками, связывается с рецепторами CD44 на лейкоцитах, способствуя мобилизации этих клеток в очаги воспаления. Кроме того, молекулы низкомолекулярного гиалуронана стимулируют выработку воспалительных цитокинов и хемокинов лейкоцитами, мигрировавшими в места повреждения. Процессы миграции лейкоцитов и продукции провоспалительных цитокинов с участием низкомолекулярного гиалуронана строго регулируются. Такой механизм действия полезен только в течение короткого времени, но в течение продолжительного времени он способствует развитию длительного воспаления.

Заживление путем репарации

Если повреждение тканей серьезное или хроническое и поражает паренхиматозные клетки и стромальный каркас ткани, заживление не сможет произойти путем полного восстановления тканей. В таких условиях основным процессом заживления будет отложение коллагена и других компонентов ВКМ с образованием рубца. В отличие от регенерации, которая заключается в замещении тканевых компонентов, репарация является фибропролиферативной реакцией, что, скорее, ставит «заплатки». Термин «рубец» чаще используют в отношении заживления кожных ран, но также и при описании замещения паренхиматозных клеток в любой ткани коллагеном, например в сердце после инфаркта миокарда. При репарации путем образования соединительной ткани происходят следующие процессы:

- воспаление;
- ангиогенез;
- миграция и пролиферация фибробластов;
- образование рубца;
- ремоделирование соединительной ткани.

Рассмотрим эти события в контексте заживления кожных ран как прототипа процесса репарации. Достаточно сказать, что при воспалительной реакции, вызванной травмой независимо от локализации, последовательно происходит повреждение ткани, удаление поврежденной ткани, накопление компонентов ВКМ в очаге травмы; одновременно стимулируется

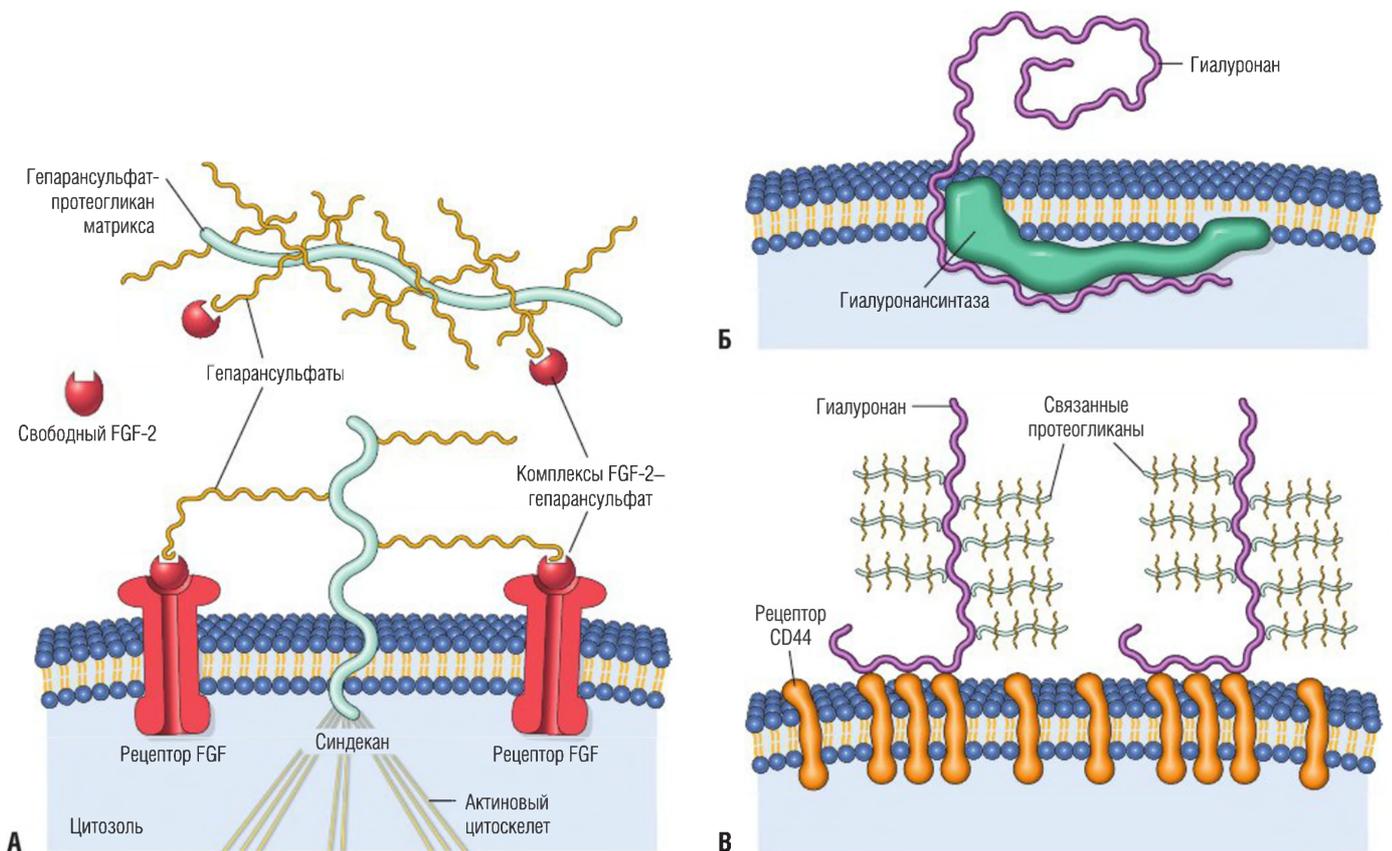


РИС. 3.14 Протеогликаны, гликозаминогликаны и гиалуронан. **(А)** Регуляция активности FGF-2 компонентами ВКМ и клеточными протеогликанами. Гепарансульфат связывается со свободным FGF-2, секретируемым в ВКМ. Синдекан — это протеогликан клеточной поверхности, состоящий из транс-мембранного корового белка, внеклеточных боковых цепей гликозаминогликанов, которые могут связывать FGF-2, и цитоплазматического хвоста, соединенного с актиновым цитоскелетом. Синдекановые боковые цепи связываются с FGF-2 поврежденных клеток в ВКМ и облегчают взаимодействие с рецепторами клеточной поверхности. **(Б)** Синтез гиалуронана на внутренней поверхности плазматической мембраны. Молекула растет в межклеточное пространство, оставаясь связанной с гиалуронансинтазой. **(В)** В межклеточном пространстве цепи гиалуронана связаны с плазматической мембраной через рецепторы CD44. В ВКМ с цепями гиалуронана могут быть связаны несколько протеогликанов. FGF — фактор роста фибробластов; FGF-2 — основной фактор роста фибробластов [Toole KR: Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. Nat Rev Cancer 4:528, 2004 — Б, В].

ангиогенез. Однако если повреждение продолжается, то воспаление становится хроническим, что приводит к избыточному образованию соединительной ткани — *фиброзу*. В большинстве случаев наблюдается сочетание процессов репарации и регенерации. Соотношение этих процессов зависит от: (1) пролиферативной способности клеток ткани; (2) целостности ВКМ; (3) разрешения или хронизации повреждения и воспаления.

МЕХАНИЗМЫ АНГИОГЕНЕЗА

Ангиогенез является фундаментальным процессом, влияющим на физиологические реакции (например, заживление ран, регенерацию, васкуляризацию ишемизированных тканей и менструацию) и патологические процессы (например, развитие опухоли и метастазирование, диабетическую ретинопатию и хроническое воспаление). В связи с такой важной ролью ангиогенеза большие усилия были предприняты для раскрытия его механизмов и разработки агентов, обладающих про- или антиангиогенным действием.

Около 4000 г. до н.э. египетские врачи считали, что в организме имеются «сосуды для каждой части тела,

являющиеся полыми и имеющие рот, открывающийся для поглощения лекарственных средств и ликвидации отходов» [80]. К счастью, наше понимание кровеносных сосудов с тех пор явно расширилось [81, 82]. Теперь мы знаем, что кровеносные сосуды у эмбриона развиваются путем *васкулогенеза*, при котором из эндотелиальных или кроветворных/эндотелиальных клеток-предшественников (*ангиобластов* и *гемангиобластов* соответственно) образуется примитивная сосудистая сеть. Формирование кровеносных сосудов у взрослых (известное как *ангиогенез* или *неоваскуляризация*) включает разветвление и расширение смежных предсуществующих сосудов, но это также может идти за счет привлечения эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга (рис. 3.15) [81].

Ангиогенез из предсуществующих сосудов. При таком типе ангиогенеза отмечают:

- *вазодилатация* в ответ на секрецию оксида азота и VEGF-индуцированное повышение проницаемости существующих сосудов;
- протеолитическая *деградация базальной мембраны* материнских сосудов матриксными металлопротеиназами (ММП) и разрыв межклеточных

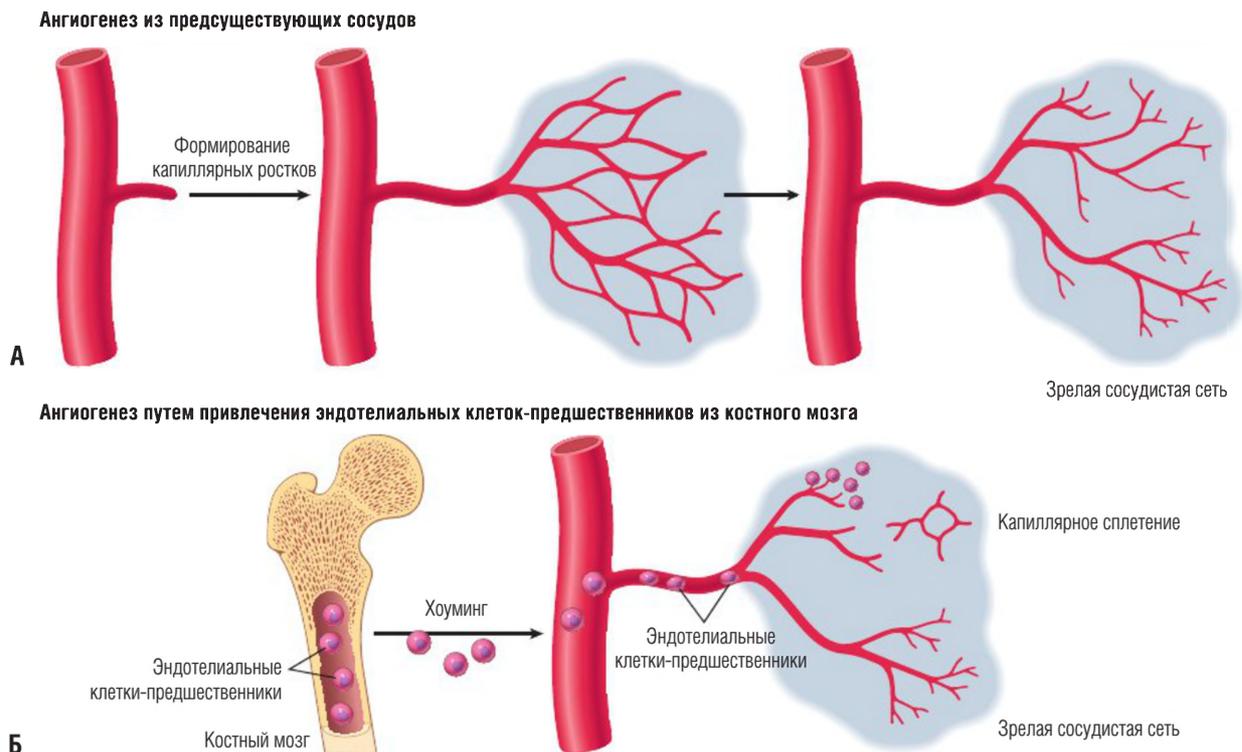


РИС. 3.15 Ангиогенез из предсуществующих сосудов (капиллярный рост) и путем привлечения эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга. (А) При ангиогенезе из предсуществующих сосудов эндотелиальные клетки этих сосудов приобретают подвижность и начинают делиться с образованием капиллярных ростков. Независимо от начального механизма созревание (стабилизация) сосудов включает привлечение перicyтов и клеток гладких мышц для формирования периваскулярного слоя. (Б) Эндотелиальные клетки-предшественники могут быть привлечены из костного мозга и мигрировать в места травмы или опухолевого роста. Далее эти клетки дифференцируются и формируют в очаге зрелую сеть сосудов, связанную с уже существующими сосудами [Copley EM et al: Molecular mechanisms of blood vessel growth. Cardiovasc Res 49:507, 2001].

контактов эндотелиальных клеток при участии активатора плазминогена;

- миграция эндотелиальных клеток под влиянием ангиогенных стимулов;
- пролиферация эндотелиальных клеток на переднем крае мигрирующих клеток;
- созревание эндотелиальных клеток и ремоделирование капилляров;
- мобилизация перicyтов и клеток гладких мышц; перicyты нужны для формирования мелких капилляров, клетки гладких мышц — крупных сосудов.

Ангиогенез из эндотелиальных клеток-предшественников. Эндотелиальные клетки-предшественники могут мигрировать из костного мозга в ткани и инициировать ангиогенез (см. рис. 3.15). Механизм их возвращения не установлен. Эти клетки экспрессируют некоторые маркеры КСК, а также VEGFR-2 и кадгерин эндотелия сосудов. Эндотелиальные клетки-предшественники могут способствовать повторной реэндотелизации сосудистых имплантатов и неоваскуляризации ишемизированных органов, кожных ран и опухолей. Количество циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников значительно увеличивается у пациентов с ишемическими заболеваниями. Предполагается, что эндотелиальные клетки-предшественники могут влиять на функцию сосудов и определять риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Факторы роста и рецепторы, участвующие в ангиогенезе

Несмотря на разнообразие факторов роста, участвующих в ангиогенезе, VEGF является самым важным фактором роста в тканях взрослого организма при физиологическом ангиогенезе (например, пролиферации эндометрия), а также ангиогенезе, происходящем при хроническом воспалении, заживлении ран, опухолях и диабетической ретинопатии [81, 82].

Как упоминалось ранее [58], VEGF продуцируется многими мезенхимальными и стромальными клетками. Из рецепторов VEGF тирозинкиназный рецептор VEGFR-2 является важнейшим в процессе ангиогенеза. Он экспрессируется эндотелиальными клетками и их предшественниками, другими типами клеток и многими опухолевыми клетками. VEGF (точнее, его циркулирующие изоформы VEGF₁₂₁ и VEGF₁₆₅) передает сигнал через VEGFR-2 (также известный как KDR у людей и flk-1 у мышей). В костном мозге VEGF вызывает миграцию эндотелиальных клеток-предшественников и усиливает пролиферацию и дифференцировку этих клеток в местах ангиогенеза. В ангиогенезе из предсуществующих сосудов VEGF стимулирует выживание эндотелиальных клеток, их деление и подвижность, инициируя рост новых капилляров. Основные компоненты системы VEGF/VEGFR и их эффекты представлены в табл. 3.3. Проллиферация, дифференцировка и миграция эндотели-

ТАБЛИЦА 3.3 Сосудистый эндотелиальный фактор роста

Белки	Члены семейства: VEGF-A (VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D Димерный гликопротеин с множеством изоформ Мутации VEGF приводят к неправильному васкулогенезу и ангиогенезу
Образование	Экспрессируется в небольшом количестве в различных тканях взрослых и в большем количестве в определенных локусах, например в подоцитах клубочков и кардиомиоцита
Индущирующие факторы	Гипоксия, TGF- β , PDGF, TGF- α
Рецепторы	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 (лимфатические эндотелиальные клетки) Мутации рецепторов приводят к отсутствию васкулогенеза
Функции	Способствует ангиогенезу Увеличивает сосудистую проницаемость Стимулирует миграцию эндотелиальных клеток Стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток VEGF-C вызывает гиперплазию лимфатических сосудов Повышает экспрессию активатора плазминогена, ингибитора-1 активатора плазминогена и коллагеназы

PDGF — тромбоцитарный фактор роста; TGF — трансформирующий фактор роста; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста; VEGFR — рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста.

альных клеток также могут стимулироваться фактором FGF-2.

Несмотря на многообразие эффектов VEGF и механизмов регуляции экспрессии, возникает вопрос: как при ангиогенезе из эндотелиальных клеток развивается идеальная модель сосудов? Недавно был определен механизм регуляции васкулогенеза через сигнальный путь Notch, который способствует правильному ветвлению новых сосудов и предотвращает избыточный ангиогенез путем уменьшения чувствительности к VEGF [83–85]. Лиганды и рецепторы Notch — мембраносвязанные молекулы, одинаковые для животных. У млекопитающих имеются пять лигандов Notch (Jagged-1 и Jagged-2, Dll-1, Dll-3 и Dll-4) и четыре трансмембранных рецептора (Notch-1, Notch-2, Notch-3, Notch-4). Внеклеточная поверхность рецепторов содержит EGF-подобные повторы, служащие в качестве лигандсвязывающих участков (рис. 3.16). Dll-4 является специфическим для эндотелиальных клеток и экспрессируется в артериях и капиллярах, но не в венах. О важности этого лиганда свидетельствует эмбриональная гибель мышей, утративших один аллель Dll-4. При ангиогенезе ведущая клетка, называемая *направляющей*, делится и мигрирует, а стебельковые клетки поддерживают связь с существующим сосудом. VEGF индуцирует Dll-4 в направляющей клетке, в то время как Notch-1 и Notch-4 экспрессируются в стебельковых клетках (см. рис. 3.16B). Взаимодействие между Dll-4 и рецепторами Notch в соседствующих направляющих и стебельковых клетках приводит к двухступенчатому протеолитическому расщеплению рецептора. Внутриклеточный домен Notch высвобождается и перемещается в ядро и активирует гены, уменьшающие чувствительность к VEGF. Блокада Dll-4 приводит к усилению пролиферации эндотелиальных клеток и капиллярному прорастанию. Блокада VEGF имеет противоположный эффект, а также приводит к снижению выживаемости эндотелиальных клеток (рис. 3.17).

Независимо от причины, вызвавшей образование капилляров, новообразованные сосуды хрупкие и им необходимо стабилизироваться. Для стабилизации нужны перициты, клетки гладких мышц (периендотелиальные клетки) и отложение белков ВКМ. В процессе стабилизации также участвуют ангиопоэтин 1 (Ang1) и ангиопоэтин 2 (Ang2), PDGF и TGF- β . Ang1 взаимодействует с рецептором на эндотелиальных клетках, называемым Tie2, что способствует привлечению периендотелиальных клеток. PDGF участвует в миграции клеток гладких мышц, тогда как TGF- β стабилизирует новые сосуды путем увеличения образования белков ВКМ [58]. Взаимодействие Ang1–Tie2 регулирует процесс созревания сосудов (от простых эндотелиальных трубок до более сложных сосудистых структур) и поддерживает покоящееся состояние эндотелия. Напротив, Ang2, также взаимодействующий с Tie2, дает обратный эффект, повышая чувствительность к стимулам факторов роста, таких как VEGF, или к ингибиторам ангиогенеза (в отсутствие VEGF). Доказательством большого значения этих молекул является существование генетического заболевания вследствие мутаций гена *Tie2*, характеризующегося венозной мальформацией. Агенты или условия, стимулирующие экспрессию VEGF, такие как некоторые цитокины, факторы роста (например, TGF- β , PDGF, TGF- α) и особенно тканевая гипоксия, могут влиять на физиологический и патологический ангиогенез. Транскрипция VEGF регулируется фактором транскрипции HIF.

Белки внеклеточного матрикса как регуляторы ангиогенеза

Ключевыми элементами ангиогенеза являются подвижность и направленная миграция эндотелиальных клеток, необходимые для образования новых кровеносных сосудов. Эти процессы находятся под контролем нескольких классов белков, в т.ч.: (1) *интегринов*,

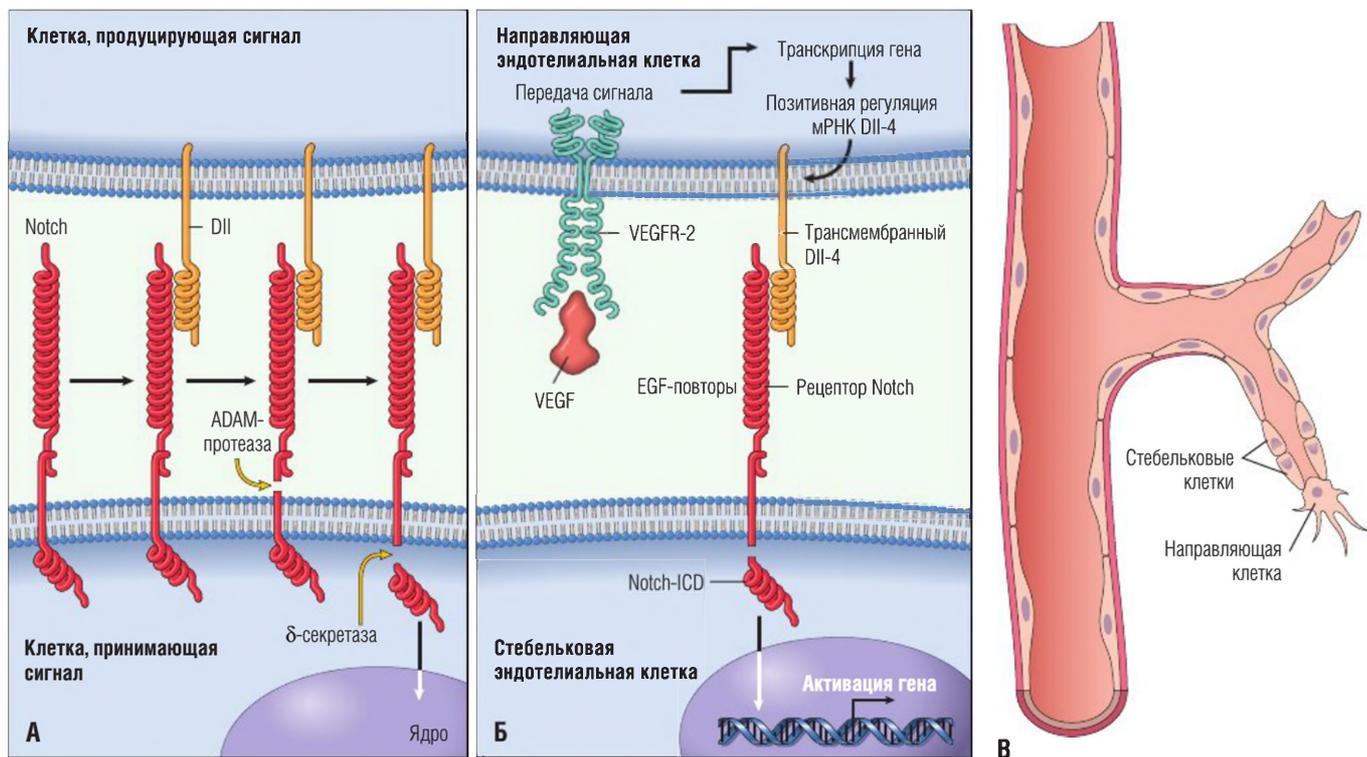


РИС. 3.16 Сигнальный путь Notch и ангиогенез. (А) Рецептор Notch связывает дельтаподобный лиганд (DII), расположенный в соседней клетке, и дважды протеолитически расщепляется (первое расщепление с участием ADAM-протеазы, второе — δ-секретазы), высвобождая С-концевой фрагмент, известный как внутриклеточный сигнальный домен Notch (Notch-ICD). (Б) Сигнальный путь Notch при ангиогенезе, запускаемый связыванием DII-4 в направляющей эндотелиальной клетке, с рецептором Notch на стебельковой эндотелиальной клетке. Notch-ICD мигрирует в ядро и активирует транскрипцию генов-мишеней. (В) Рост нового сосуда при ангиогенезе. Показана миграция направляющей и стебельковой клеток, связанных с эндотелиальными клетками основного сосуда. EGF — эпидермальный фактор роста; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста; VEGFR — рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота [Weinberg RA: The Biology of Cancer. New York, Garland Science, 2007, Fig. 5.22 — А; Kerbel RS: Tumor angiogenesis. N Engl J Med 358:2039, 2008 — Б].

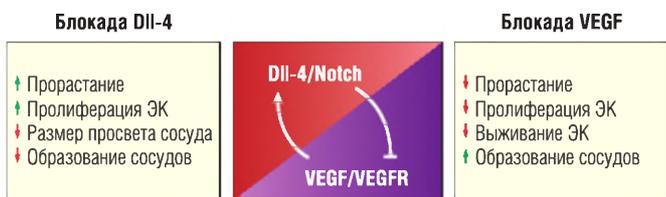


РИС. 3.17 Взаимодействия между Notch и VEGF при ангиогенезе. VEGF стимулирует дельтаподобный лиганд 4 (DII-4)/Notch, который ингибирует передачу сигнала VEGFR. По сравнению с интактным ангиогенезом блокада DII-4 приводит к увеличению прорастания капилляров и пролиферации эндотелиальных клеток (ЭК) и образованию сосудов, которые дезорганизованы и имеют небольшой диаметр просвета. Блокада VEGF уменьшает прорастание капилляров, пролиферацию и выживаемость ЭК. VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста; VEGFR — рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста [предоставлено Minhong Yan, Genentech, San Francisco, CA].

особенно $\alpha_v\beta_3$, которые имеют решающее значение для формирования и поддержания новообразованных кровеносных сосудов; (2) белков ВКМ, в т.ч. тромбоспондина-1, остеоонектина и тенасцина С, которые дестабилизируют взаимодействие матрикса с клеткой, что, в свою очередь, способствует ангиогенезу; (3) протеиназ, таких как активаторы плазминогена и MMP, кото-

рые играют важную роль в ремоделировании ткани при инвазии эндотелиальных клеток.

Кроме того, эти протеиназы расщепляют внеклеточные белки, высвобождающие матрикс-связанные факторы роста, такие как VEGF и FGF-2, которые стимулируют ангиогенез. Протеиназы также могут приводить к образованию ингибиторов, например *эндостатина* — небольшого фрагмента коллагена, подавляющего пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез. Экспрессия интегринов $\alpha_v\beta_3$ в эндотелиальных клетках стимулируется гипоксией и влияет на процесс ангиогенеза: интегрины взаимодействуют с MMP-2 (см. далее), связываются с рецептором VEGFR-2 и регулируют адгезию к ВКМ таких элементов, как фибронектин, тромбоспондин [72].

Рассмотрев компоненты ВКМ, клеточно-матриксные взаимодействия и механизм ангиогенеза, перейдем к обсуждению этапов и основных механизмов заживления кожных ран.

ЗАЖИВЛЕНИЕ КОЖНЫХ РАН

Процесс заживления кожных ран проходит три фазы: *воспаление, пролиферацию и созревание* [86] (рис. 3.18). Поскольку фазы перекрываются, их разделение не-

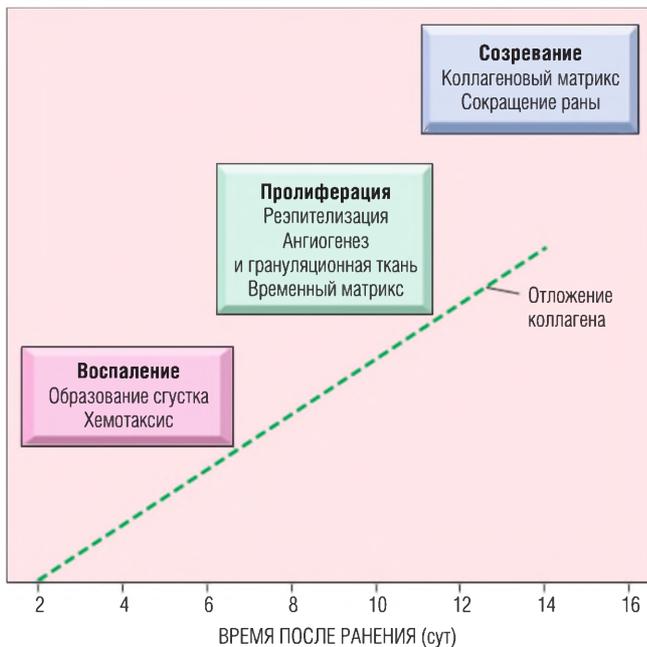


РИС. 3.18 Фазы заживления кожной раны: воспаление, пролиферация и созревание (см. текст) [Broughton G et al: The basic science of wound healing. Plast Reconstr Surg 117:12S–34S, 2006].

сколько условно, но это помогает понять последовательность событий, происходящих при заживлении кожных ран. Первоначально травма вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов и образование кровяного сгустка на поверхности раны, что приводит к развитию *воспаления*. В фазу *пролиферации* происходят формирование грануляционной ткани, пролиферация и миграция клеток соединительной ткани и реэпителизация раневой поверхности. *Созревание* включает синтез ВКМ, ремоделирование ткани и сокращение раны.

Самый простой вид восстановления целостности кожного покрова — заживление чистого, неинфицированного хирургического разреза, края которого соединены с помощью швов. Этот процесс называют *первичным заживлением* или *заживлением первичным натяжением* [86–88]. Разрез вызывает лишь местное нарушение целостности базальной мембраны эпителия и смерть относительно немногих эпителиальных и соединительнотканых клеток. Реэпителизация при закрытии небольшой раны происходит с образованием тонкого рубца (рис. 3.19А). При обширных ранах, приводящих к большому дефекту поверхности кожи и, соответственно, к значительной потере клеток и тканей, процесс репарации более сложен. Заживление таких ран сопровождается интенсивной воспалительной реакцией, образованием большого количества грануляционной ткани (см. далее) и отложением коллагена, что приводит к формированию значительного рубца и сокращению раны (см. рис. 3.19Б). Этот процесс называют *вторичным заживлением* или *заживлением вторичным натяжением*. Несмотря на эти различия, основные механизмы первичного и вторичного заживления схожи между собой (рис. 3.20). Их общие и отличительные черты описаны далее.

В заживлении кожных ран участвует большое количество факторов роста и цитокинов [89]. Основные из них, а также этапы, в которых они принимают участие, приведены в табл. 3.4. Далее мы обсудим последовательность событий при заживлении ран.

Формирование кровяного сгустка. Ранение вызывает быструю активацию коагуляции, приводящую к образованию кровяного сгустка на раневой поверхности (см. главу 4). Помимо захваченных эритроцитов сгусток содержит фибрин, фибронектин и компоненты системы комплемента. Основной функцией кровяного сгустка является остановка кровотечения, также он служит основой для миграции клеток, привлекаемых в очаг с помощью факторов роста, цитокинов и хемокинов в очаге [89]. Выделение VEGF приводит к повышению сосудистой проницаемости и отеку. На внешней поверхности кровяного сгустка происходит дегидратация, образуется корка, покрывающая рану. Чем больше тканый дефект, тем больше фибриновый сгусток, больше экссудата и некротических остатков. В течение 24 час на краях разреза появляются нейтрофилы, используя сгусток в качестве каркаса. Они выделяют протеолитические ферменты, которые удаляют некротические остатки и бактерии.

Образование грануляционной ткани. В течение первых 24–72 час процесса репарации идет пролиферация эндотелиальных клеток сосудов с образованием *грануляционной ткани*, что является признаком репарации ткани. Ткань получила свое название из-за розовой, мягкой, гранулированной поверхности раны. Ее характерная гистологическая особенность — наличие новых мелких кровеносных сосудов (ангиогенез) и пролиферация фибробластов (рис. 3.21).

Стенки этих новых сосудов неплотные и позволяют белкам плазмы и жидкости просачиваться во внесосудистое пространство, поэтому новая грануляционная ткань часто отечна. Грануляционная ткань постепенно заполняет пространство раны. Количество образовавшейся грануляционной ткани зависит от размера раневого дефекта и интенсивности воспаления. Таким образом, грануляционная ткань более заметна при вторичном заживлении. Через 5–7 сут грануляционная ткань заполняет область раны, а степень неоваскуляризации максимальна. (Механизмы ангиогенеза при репарации обсуждены ранее в этой главе.)

Клеточная пролиферация и отложение коллагена. Через 48–96 час нейтрофилы в значительной степени замещаются макрофагами — ключевыми клеточными элементами при репарации ткани, которые способны удалять продукты распада клеток, фибрин и другие чужеродные вещества в месте репарации (рис. 3.22).

Миграция фибробластов к месту повреждения обусловлена хемокинами, TNF, PDGF, TGF- β и FGF. Последующая пролиферация фибробластов стимулируется многими факторами роста, в т.ч. PDGF, EGF, TGF- β , FGF, и цитокинами IL-1 и TNF (см. табл. 3.4). Макрофаги являются основным источником этих факторов, хотя другие клетки воспаления и тромбоциты также могут их продуцировать. На этой стадии роста коллагеновые волокна присутствуют в краях

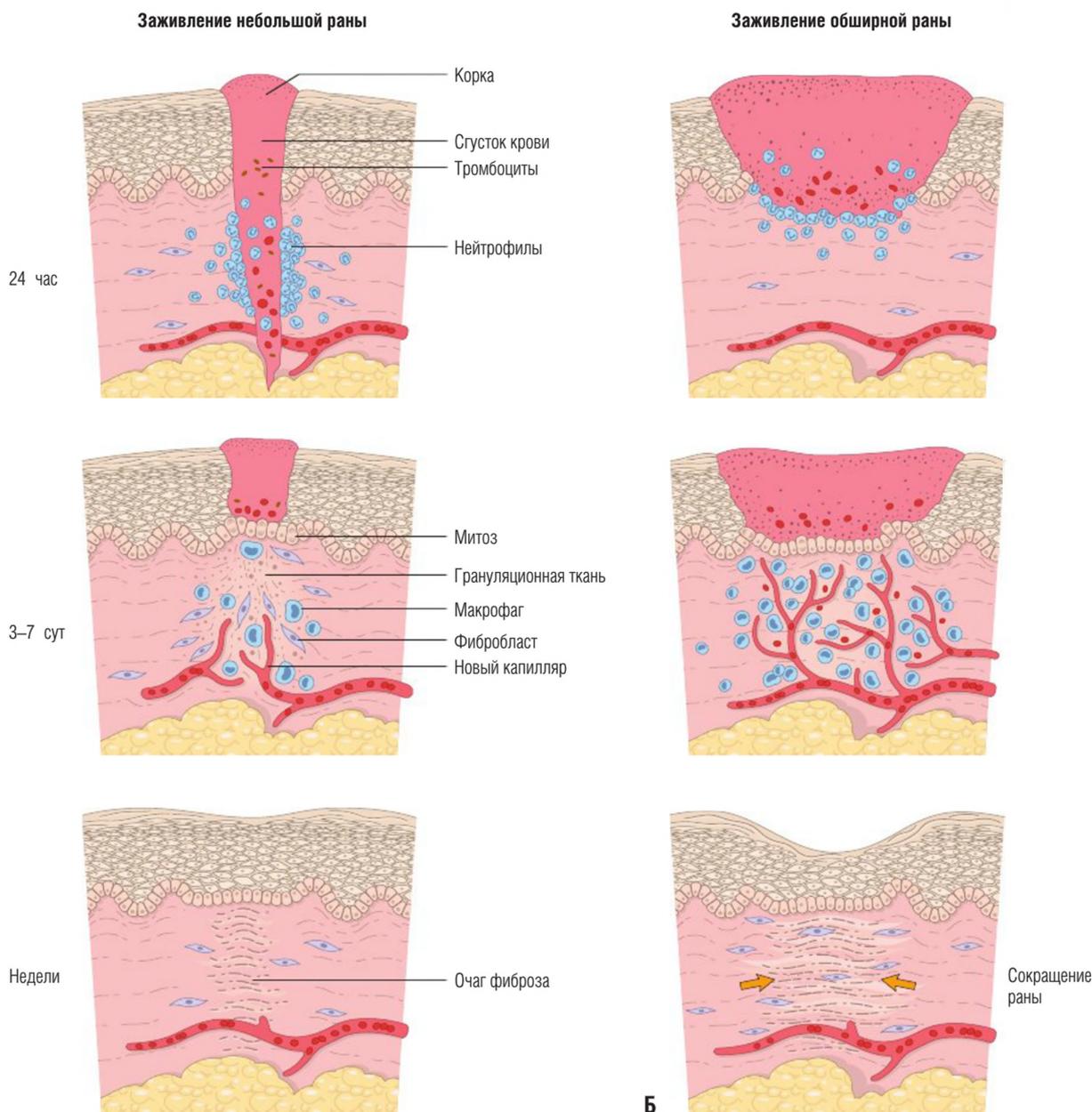


РИС. 3.19 Заживление раны и образование рубца. **(А)** Заживление небольшой раны: небольшое количество грануляционной ткани и образование тонкого рубца с минимальным сокращением раны. **(Б)** Заживление обширной раны: большое количество грануляционной ткани и образование рубца, а также сокращение раны.

разреза, но сначала они ориентированы вертикально и не имеют мостиков через разрез. Через 24–48 час отростки эпителиальных клеток начинают двигаться от краев раны (сначала с небольшой пролиферацией клеток) вдоль рассеченных краев дермы, откладывая компоненты базальной мембраны. Они сливаются по средней линии под поверхность корки, образуя тонкий непрерывный эпителиальный слой, закрывающий рану. При вторичном заживлении полная эпителизация раневой поверхности происходит гораздо медленнее, т.к. разрыв, который необходимо соединить, намного больше. Затем слой эпидермиса утолщается за счет пролиферации клеток эпителия. Макрофаги стимулируют продукцию фибробластами FGF-7 (фактора роста кератиноцитов) и IL-6, усиливающих миграцию

и пролиферацию кератиноцитов. Другими регуляторами реэпителизации являются HGF и гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста [89]. Сигналы, передаваемые через хемокиновый рецептор CXCR3, также способствуют реэпителизации кожи.

Одновременно с процессом эпителизации увеличивается количество коллагеновых волокон и они начинают соединять края разреза. Вначале временный матрикс содержит фибрин, фибронектин плазмы и коллаген типа III, затем происходит замещение матрикса, состоящим преимущественно из коллагена типа I. TGF- β является наиболее важным фиброгенным агентом (см. табл. 3.4). Он образуется большинством клеток грануляционной ткани и вызывает миграцию и пролиферацию фибробластов, усиление синтеза кол-

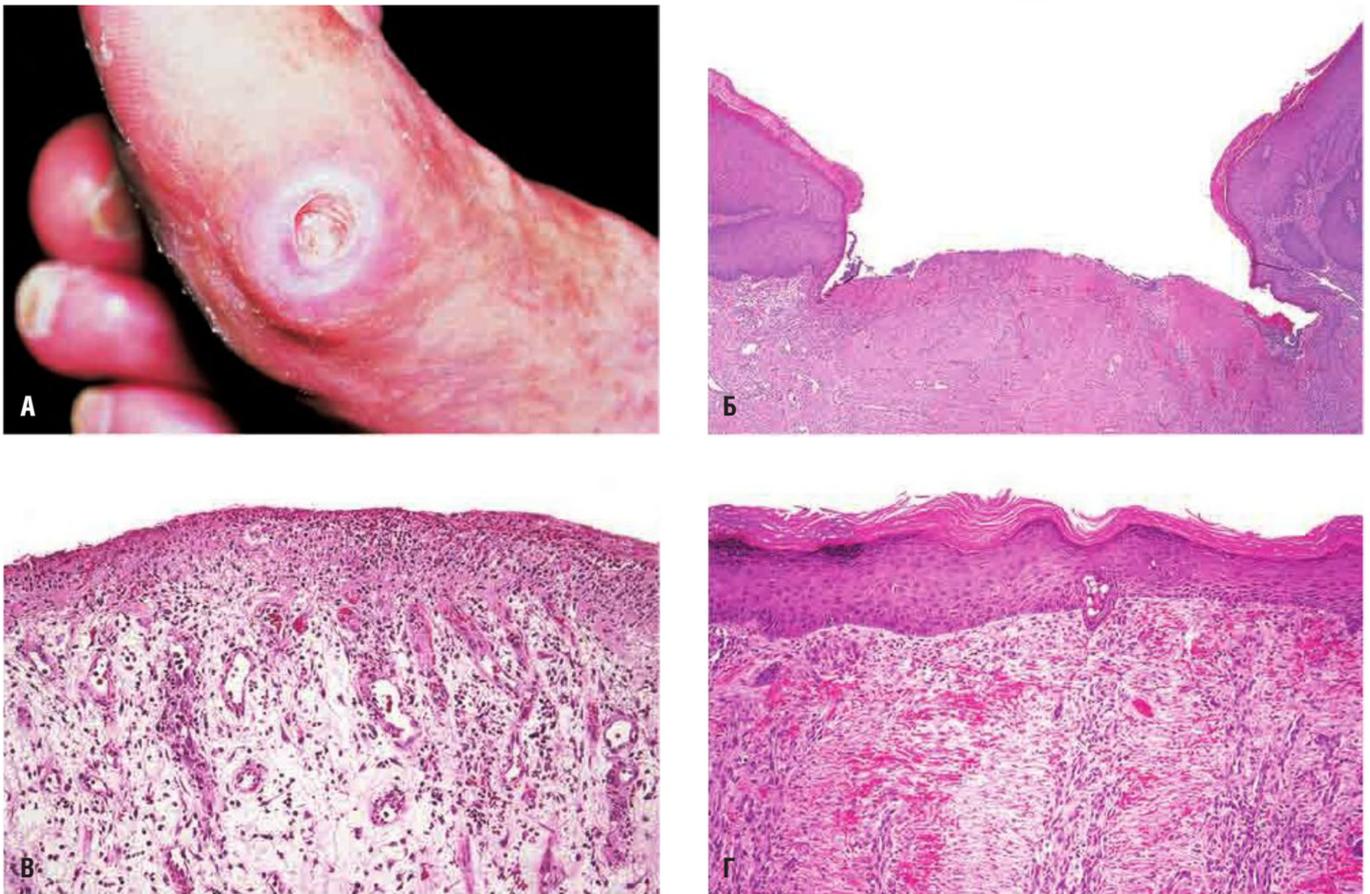


РИС. 3.20 Заживление кожных язв. (А) Трофические язвы на коже обычно встречаются у больных сахарным диабетом. На гистологических срезах показаны: кожная язва с большим расстоянием между краями раны (Б); тонкий слой реэпителизации эпидермиса и образование обширной грануляционной ткани в дерме (В); продолжающаяся реэпителизация эпидермиса и сокращение раны (Г) [предоставлено Z. Argenyi, MD, University of Washington, Seattle, WA].

ТАБЛИЦА 3.4 Факторы роста и цитокины, участвующие в различных этапах процесса заживления ран

Хемокины, TNF, PDGF, FGF, TGF-β	Хемотаксис моноцитов
PDGF, EGF, FGF, TGF-β, TNF, IL-1	Миграция/репликация фибробластов
HB-EGF, FGF-7, HGF	Репликация кератиноцитов
VEGF, ангиопоэтины, FGF	Ангиогенез
TGF-β, PDGF	Синтез коллагена
PDGF, FGF, TNF, TGF-β (ингибирующее влияние)	Секреция коллагеназы

EGF — эпидермальный фактор роста; FGF — фактор роста фибробластов; FGF-7 — фактор роста кератиноцитов; HB-EGF — гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста; HGF — фактор роста гепатоцитов; IL — интерлейкин; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; TGF — трансформирующий фактор роста; TNF — фактор некроза опухоли; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

лагена, фибронектина и уменьшение деградации ВКМ металлопротеиназами. Восстанавливаются нормальная толщина и структура эпидермиса, и происходит поверхностная кератинизация.

Образование рубца. Лейкоцитарная инфильтрация, отек и повышенная сосудистая проницаемость в основном исчезают в течение второй недели. Рана становится бледной, что сопровождается повышенным накоплением коллагена в очаге и регрессом сосудов. В итоге грануляционная ткань заменяется на бледный, аваскулярный рубец, состоящий из веретенообразных фибробластов, плотного коллагена, фрагментов эластической ткани и других компонентов ВКМ. Придатки кожи, уничтоженные по линии разреза, утрачиваются безвозвратно, хотя у крыс могут развиваться новые волосяные фолликулы на месте больших ран при стимуляции WNT [90]. Этот пример показывает, что при соответствующем лечении восстановление придатков кожи при заживлении раны может быть достигнуто и у людей. К концу первого месяца из бесклеточной соединительной ткани, свободной от воспалительного инфильтрата и покрытой интактным эпидермисом, образуется рубец.

Сокращение раны. При обширных поверхностных ранах обычно происходит их сокращение, что характерно для вторичного заживления ран. Сокращение раны идет за счет уменьшения промежутка между ее кожными краями, а также площади раневой поверхности. Начальный этап сокращения раны связан с об-

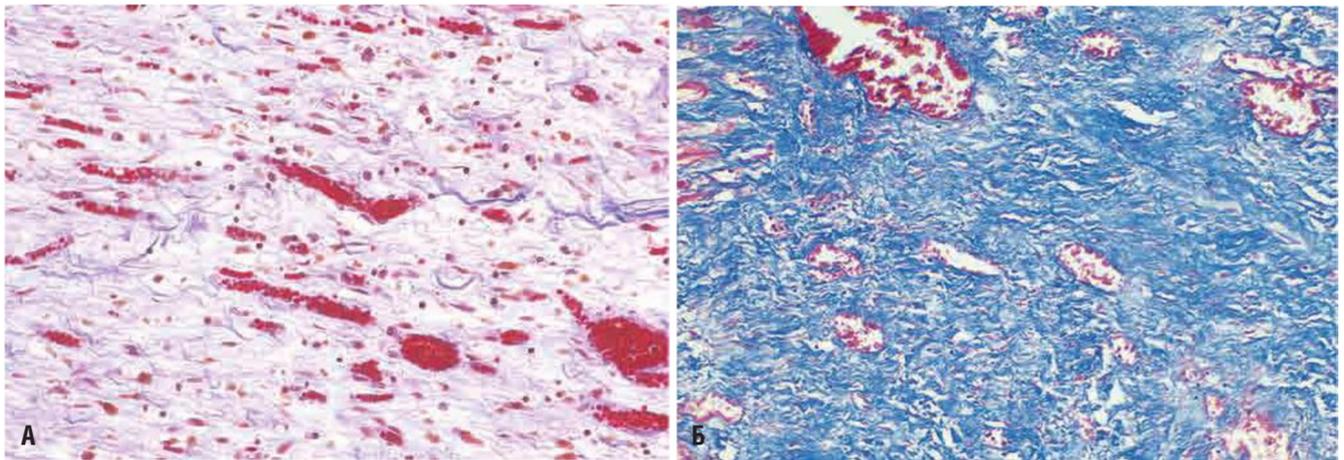


РИС. 3.21 (А) Грануляционная ткань: многочисленные кровеносные сосуды, отек и ВКМ с единичными клетками воспаления. Коллаген окрашен в синий цвет (окрашивание трихромом); видно минимальное количество зрелого коллагена. (Б) Зрелый рубец; виден плотный коллаген с редко встречающимися кровеносными сосудами (окрашивание трихромом).

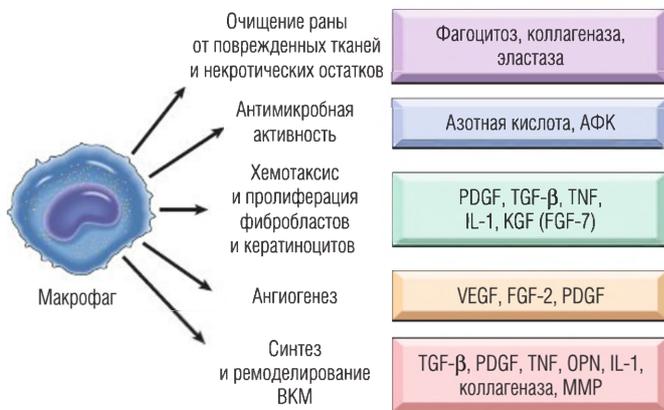


РИС. 3.22 Различные эффекты макрофагов при заживлении ран. Макрофаги участвуют в очищении раны от поврежденных тканей и некротических остатков, обладают антимикробной активностью, стимулируют хемотаксис и активацию клеток воспаления и фибробластов, вызывают ангиогенез, а также стимулируют ремоделирование и синтез матрикса. FGF-2 — основной фактор роста фибробластов; IL — интерлейкин; KGF — фактор роста кератиноцитов; MMP — матриксные металлопротеиназы; OPN — остеопонтин; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; TGF — трансформирующий фактор роста; TNF — фактор некроза опухоли; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста; АФК — активные формы кислорода; ВКМ — внеклеточный матрикс.

разованием на ее краю сети миофибробластов, экспрессирующих α-актин гладких мышц и виментин. Эти клетки имеют ультраструктурные характеристики клеток гладких мышц, сокращаются в ране и могут производить большое количество компонентов ВКМ (см. обсуждение гипертрофических рубцов ранее в этой главе) — коллагена типа I, тенасцина C, остеонектина и внешнего домена фибронектина [91]. Миофибробласты образуются из тканевых фибробластов под действием PDGF, TGF-β и FGF-2, выделяемых макрофагами в месте раны, а также они могут происходить из клеток-предшественников костного мозга, известных как *фиброциты*, или из эпителиальных клеток в процессе эпителиально-мезенхимального перехода.

Ремоделирование соединительной ткани. Замена грануляционной ткани рубцом влечет за собой изменения в структуре ВКМ. Баланс между синтезом и деградацией ВКМ приводит к ремоделированию структуры соединительной ткани — важной особенности репарации ткани. Некоторые из факторов роста, стимулирующие синтез коллагена и других молекул соединительной ткани, также регулируют синтез и активность металлопротеиназ — ферментов, разрушающих компоненты ВКМ.

Деградация коллагена и других белков ВКМ осуществляется MMP — семейством ферментов, включающим более 20 членов, которые имеют цинк-протеазный домен из примерно 180 остатков (MMP следует отличать от эластазы нейтрофилов, катепсина G, кининов, плазмина и других важных протеолитических ферментов, также разрушающих компоненты ВКМ и являющихся сериновыми протеиназами, а не металлоферментами). Матриксные металлопротеиназы включают: коллагеназы-1, -2 и -3 (MMP-1, -8, -13), расщепляющие фибриллярный коллаген типов I, II и III; желатиназы (MMP-2 и -9), разрушающие как коллаген базальных мембран, так и фибронектин; стромелизины (MMP-3, -10 и -11), действующие на различные компоненты ВКМ, в т.ч. протеоглики, ламинин, фибронектин и аморфные коллагены; семейство мембраносвязанных металлопротеиназ ADAM, описанное далее. MMP продуцируются фибробластами, макрофагами, нейтрофилами, синовиальными и некоторыми эпителиальными клетками. Секреция MMP индуцируется факторами роста (PDGF, FGF), цитокинами (IL-1, TNF), фагоцитозом в макрофагах и тормозится TGF-β и стероидами. Коллагеназы расщепляют коллаген в физиологических условиях и синтезируются в виде латентного предшественника (проколлагеназы), который активируется химическими веществами, например свободными радикалами, образующимися в процессе окислительного стресса лейкоцитов, и протеиназами (плазмином). Образовавшись, активированные коллагеназы быстро ингибируются семейством

специфических тканевых ингибиторов металлопротеиназ, продуцируемых многими мезенхимальными клетками. Это предотвращает неконтролируемые эффекты этих протеаз. Коллагеназы и их ингибиторы имеют большое значение при санации очагов повреждения и remodelировании соединительной ткани, необходимой для репарации.

ADAM — большое и важное семейство ферментов, связанных с MMP (семейство с дезинтегриновым и металлопротеиназным доменом). Большинство членов семейства ADAM крепятся на поверхности клетки с помощью одного трансмембранного домена клеточной поверхности. ADAM-17 (также известный как TACE для TNF-превращающего фермента) расщепляет мембраносвязанные предшественники TNF и TGF- α , высвобождая активные молекулы. Дефицит ADAM-17 приводит к эмбриональной или неонатальной гибели, связанной с гипоплазией легких. Члены семейства ADAM также принимают участие в патогенезе бронхиальной астмы (см. главу 15) и тромботических микроангиопатий (см. главу 13).

Восстановление прочности раны на разрыв. Фибриллярные коллагены (главным образом коллагены типа I) образуют основную часть соединительной ткани на участках репарации и необходимы для восстановления прочности заживающих ран. Однако общее количество отложенного коллагена определяется не только увеличением его синтеза, но и уменьшением его деградации. Сколько времени понадобится кожной ране для обретения максимальной прочности? Когда удаляют швы (как правило, в конце первой недели), прочность раны составляет примерно 10% от прочности неповрежденной кожи. Прочность раны быстро растет в последующие 4 нед, замедляясь примерно на третьем месяце после операции, и достигает плато примерно на уровне 70–80% прочности неповрежденной кожи. Сниженная прочность в месте зажившей раны может сохраниться на всю жизнь. В течение первых 2 мес восстановление прочности достигается за счет преобладания синтеза коллагена над его деградацией, а в более поздние сроки (после прекращения синтеза коллагена) — путем структурной перестройки волокон коллагена (перекрестного связывания, увеличения размера волокон).

МЕСТНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЗАЖИВЛЕНИЕ РАН

Способность организма заживать раны может быть снижена вследствие ряда системных и местных факторов, влияющих на организм.

Системными факторами могут быть:

- *питание.* Имеет большое значение для заживления раны. Например, дефицит белков или витамина С замедляет синтез коллагена и процесс заживления;
- *метаболический статус.* Может изменять скорость заживления ран. Например, сахарный диабет ассоциируется с задержкой заживления вследствие микроангиопатии, являющейся одним из проявлений этого заболевания (см. главу 24);

- *состояние кровообращения.* Может изменять скорость заживления ран. Плохая перфузия вследствие артериосклероза или нарушения венозного оттока (например, при варикозном расширении вен) также затрудняют заживление;
- *гормоны.* Например, глюкокортикостероиды обладают подтвержденным выраженным противовоспалительным действием и влияют на различные компоненты воспаления, а также подавляют синтез коллагена.

К местным факторам, влияющим на заживление, относятся:

- *инфекция.* Это самая важная причина приостановки заживления, т.к. приводит к постоянному повреждению тканей;
- *механические факторы* (например, повышенная мобильность раны). Могут задерживать заживление из-за сдавливания сосудов и расхождения краев раны;
- *инородные тела* (например, шовный материал и фрагменты стали, стекла и даже костей). Препятствуют заживлению;
- *обширность, локализация и тип раны.* Раны в хорошо васкуляризованных областях (например, на лице) заживают быстрее, чем в плохо васкуляризованных (например, на ногах). Как уже упоминалось, небольшие резаные раны заживают быстрее и с меньшим рубцеванием, чем большие резаные или вызванные тупой травмой раны.

НАРУШЕНИЯ РЕПАРАЦИИ

Осложнения при заживлении ран могут возникнуть в результате нарушения любого процесса, составляющего репарацию. Эти нарушения можно разделить на три основные группы: (1) недостаточное образование грануляционной ткани или рубца; (2) избыточное образование грануляционной ткани; (3) формирование контрактур.

Недостаточное образование грануляционной ткани или рубца. Может привести к двум типам осложнений: (1) расхождению краев раны; (2) изъязвлению. Расхождение краев, или разрыв, раны — очень распространенное осложнение после абдоминальных операций, что объясняется повышенным внутрибрюшным давлением. Рвота, кашель или кишечная непроходимость могут оказывать механическое давление на брюшную рану. Раны могут изъязвляться из-за недостаточной васкуляризации во время заживления. Например, так часто происходит с ранами нижних конечностей у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями периферических сосудов (см. главу 11). Незаживающие раны также формируются в областях, лишенных чувствительности. Такие нейропатические язвы иногда наблюдаются у больных с периферической диабетической нейропатией (см. главы 24, 27).

Избыточное образование грануляционной ткани. Следствием избыточного образования грануляционной ткани является формирование гипертрофических рубцов и келоидов. Накопление избыточного количе-



РИС. 3.23 Келоид. (А) Избыточное отложение коллагена в коже, формирующее приподнятый рубец, и распространение рубца за пределы исходных краев раны. (Б) Обратите внимание на толщину соединительной ткани в дерме [Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 219 — А; предоставлено Z. Argenyi, MD, University of Washington, Seattle, WA — Б].

ства коллагена может привести к возвышающимся над поверхностью кожи *гипертрофическим рубцам*. Если такая рубцовая ткань распространяется за пределы исходных краев раны и не регрессирует, ее называют *келоидом* (рис. 3.23). Вероятно, существует индивидуальная предрасположенность к развитию келоида (по неизвестным причинам это нарушение несколько чаще встречается у афроамериканцев). Гипертрофический рубец обычно формируется после теплового или травматического повреждения, затрагивающего глубокие слои дермы. Коллаген продуцируется миофибробластами, которые сохраняются в очаге поражения за счет аутокринного действия TGF- β и формирования локальных спаек [92].

Избыточное образование грануляций. Это нарушение заживления ран приводит к тому, что грануляционная ткань выступает над поверхностью окружающей кожи и блокирует реэпителизацию (процесс образно называют «*дикое мясо*»). Чрезмерные грануляции следует удалять путем коагуляции или хирургического иссечения, чтобы дать возможность эпителию восстановить свою непрерывность. После рубцевания резаной раны или травмы может наблюдаться (редко) избыточная пролиферация фибробластов и других элементов соединительной ткани, которая может рецидивировать после иссечения. Состояние, называемое *десмоидом* или *агрессивным фиброматозом*, находится между доброкачественным и злокачественным (хотя и с низкой степенью злокачественности) процессами. Граница между доброкачественной гиперплазией при репарации и неоплазией часто размыта (см. главу 7).

Формирование контрактур. Сокращение раны является важной частью процесса заживления в норме. Нарушение этого процесса приводит к контрактурам и деформациям раны и окружающих тканей. Развитие контрактур чаще всего происходит после заживления ран на ладонях, подошвах и передней поверхности грудной клетки. Контрактуры часто наблюдаются после тяжелых ожогов и могут нарушать движение суставов (рис. 3.24).



РИС. 3.24 Тяжелая контрактура после глубокого ожога [Aarabi S et al: Hypertrophic scar formation following burns and trauma: new approaches to treatment. PLOS Med 4:e234, 2007].

Фиброз

Отложение коллагена является частью нормального процесса заживления ран. Термины «рубец» и «фиброз» нередко используют как синонимы. Но термин «фиброз» используют в более широком смысле — для обозначения чрезмерного отложения коллагена и других компонентов ВКМ в ткани при хронических заболеваниях. Основные механизмы фиброза, связанного с хроническими воспалительными заболеваниями, как правило, аналогичны механизмам заживления кожных ран. Однако в отличие от стимулов с коротким периодом воздействия, приводящих к заживлению кожных ран, повреждающие агенты, вызванные инфекцией, аутоиммунными реакциями, травмой и другими типами повреждений тканей, сохраняются

при хронических заболеваниях и часто приводят к дисфункции органа.

Постоянное повреждение приводит к хроническому воспалению, связанному с пролиферацией и активацией макрофагов и лимфоцитов, а также с образованием множества воспалительных и фиброгенных факторов роста и цитокинов (рис. 3.25; см. ранее).

Ответ организма на повреждающий агент направлен вначале на прекращение воздействия, а потом на устранение повреждения. Как уже говорилось в главе 2 (см. рис. 2.10), первой реакцией на экзогенное вмешательство и повреждение тканей является появление *классически активированных макрофагов*, которые эффективно поглощают и уничтожают микробы и мертвые ткани. За этим следует накопление *альтернативно активированных макрофагов*, подавляющих бактерицидное действие и, напротив, способствующих ремоделированию тканей, ангиогенезу и рубцеванию [93]. Цитокины, вызывающие активацию макрофагов по классическому пути, в частности $IFN-\gamma$ и TNF , синтезируются T_H1 -клетками, тогда как активацию макрофагов по альтернативному пути больше стимулируют $IL-4$ и $IL-13$, выделяемые T_H2 -клетками и другими, включая тучные клетки и эозинофилы. Альтернативно активированные макрофаги продуцируют $TGF-\beta$ и иные факторы роста, участвующие в процессе репарации.

$TGF-\beta$ является важным фиброгенным фактором (см. табл. 3.4) и практически всегда принимает участие в развитии заболеваний независимо от исходной причины. Он продуцируется большинством клеток грануляционной ткани и обуславливает миграцию и пролиферацию фибробластов, увеличение синтеза коллагена и фибронектина и снижение деградации ВКМ путем ингибирования металлопротеиназ. Уровень $TGF-\beta$ в тканях зависит не от транскрипции генов, а от посттранскрипционной активации латент-

ного $TGF-\beta$, скорости образования активной молекулы и компонентов ВКМ, которые увеличивают или уменьшают активность $TGF-\beta$.

Механизмы, приводящие к активации $TGF-\beta$ при фиброзе, точно не известны, но предполагают, что для его активации (независимо от ткани) важны смерть клеток в результате некроза или апоптоза и продукция АФК. Клетки, которые под действием $TGF-\beta$ образуют коллаген, могут варьировать в зависимости от ткани. В большинстве случаев, например при фиброзе легких и почек, основным источником коллагена являются миофибробласты (см. ранее), а при циррозе печени основной производитель коллагена — звездчатые клетки.

Последние исследования выявили важную роль остеопонтина при заживлении ран и фиброзе [77]. Остеопонтин в большом количестве экспрессируется при фиброзе тканей сердца, легких, печени, почек и некоторых других. В экспериментах на животных было показано, что блокирование экспрессии остеопонтина во время заживления ран уменьшает образование грануляционной ткани и рубцевания [94]. Хотя механизмы стимулирующего действия остеопонтина на фиброз до конца не выяснены, последние данные показывают, что остеопонтин является регулятором дифференцировки миофибробластов под действием $TGF-\beta$.

Существует большая разница в заживлении ран у взрослых и плода, у которого кожные раны заживают без образования рубца [95, 96]. Способствуют заживлению без рубца несколько факторов, в т.ч. нефиброгенные формы $TGF-\beta$, отсутствие остеопонтина и отсутствие ответа T_H2 -клеток, но определенных результатов получено не было. Учитывая серьезную дисфункцию органов, связанную с фиброзом, предпринимаются попытки разработать клинически эффективные антифиброзные препараты. Среди веществ,

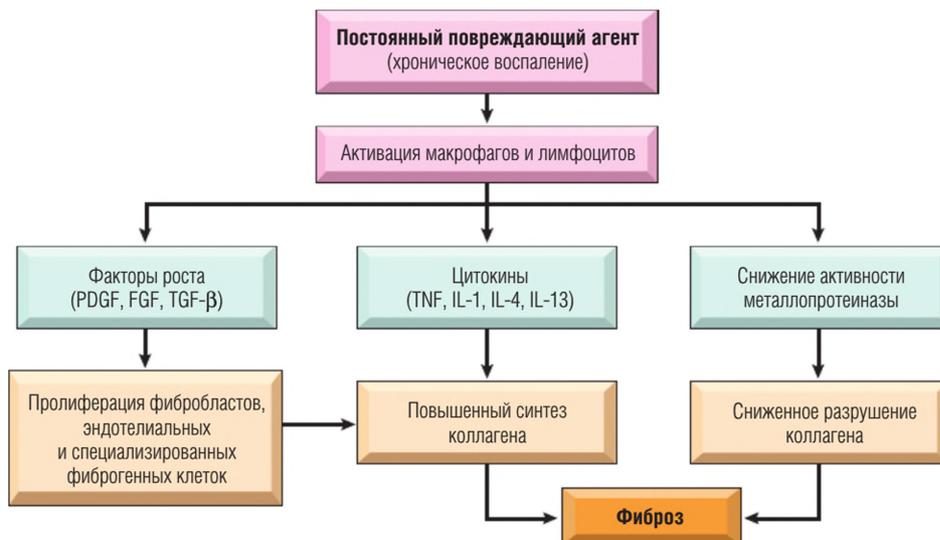


РИС. 3.25 Механизм фиброза при хроническом воспалении. Наличие постоянного повреждающего агента (хронического воспаления) активирует макрофаги и лимфоциты, что приводит к образованию факторов роста и цитокинов, увеличивающих синтез коллагена. Отложение коллагена растет при снижении активности металлопротеиназ. FGF — фактор роста фибробластов; IL — интерлейкин; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; TGF — трансформирующий фактор роста; TNF — фактор некроза опухоли.

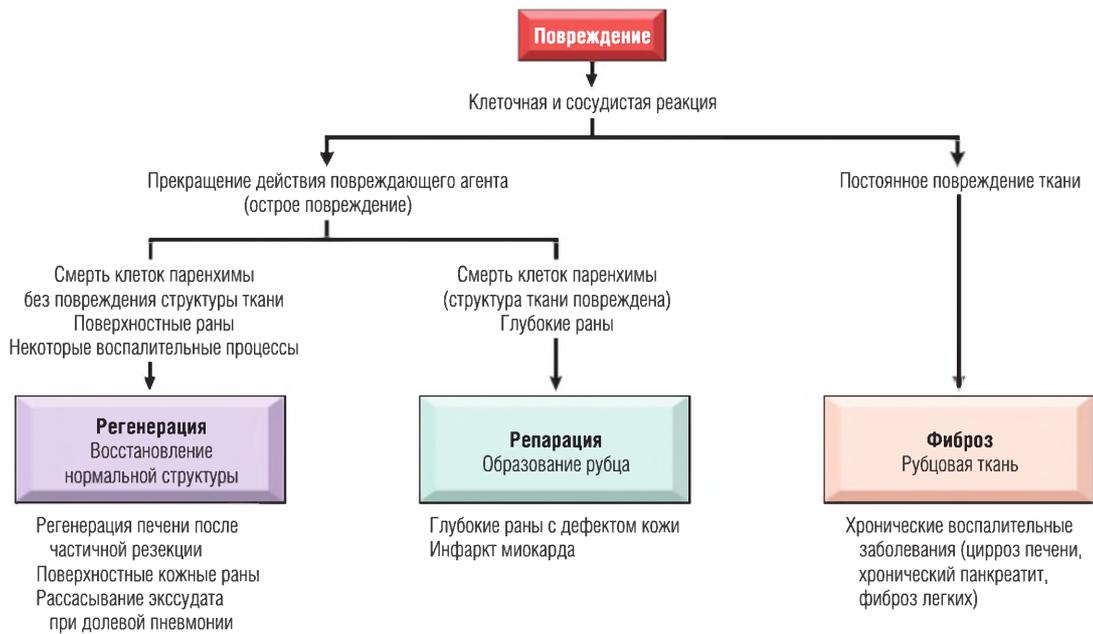


РИС. 3.26 Регенерация, репарация и фиброз после травмы и воспаления.

проходящих испытания, — ингибиторы связывания и сигнального пути TGF- β , ингибиторы ангиогенеза, антагонисты TLR и ложный рецептор IL-13R α 2, который блокирует IL-13.

К заболеваниям, сопровождающимся фиброзом, относят цирроз печени, системную склеродермию, фиброзирующие заболевания легких (идиопатический фиброз легких, фиброз легких, вызванный наркотиками и радиацией, и пневмокозиозы), хронический панкреатит, гломерулонефрит и констриктивный перикардит. Эти заболевания обсуждены в соответствующих главах.

Взаимосвязь повреждения клеток и тканей (см. главу 1), воспалительной реакции на травму (см. главу 2) и заживления тканей путем регенерации и репарации показана на рис. 3.26.

ЛИТЕРАТУРА

- Goss RJ: Regeneration versus repair. In Cohen IK, Diegelman RF, Lindblad WJ (eds): Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 20.
- Fausto N, Campbell JS: The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. Mech Dev 120:117, 2003.
- Mimeault M et al: Stem cells: a revolution in therapeutics—recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies. Clin Pharmacol Ther 82:252, 2007.
- Ott HC et al: Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. Nat Med 14:213, 2008.
- Pellettieri J, Alvarado AS: Cell turnover and adult tissue homeostasis: from humans to planarians. Annu Rev Genet 41:83, 2007.
- Park IH et al.: Disease-specific induced pluripotent stem cells. Cell 134:877, 2008.
- Gardner RL: Stem cells and regenerative medicine: principles, prospects and problems. C R Biol 330:465, 2007.
- Schroeder M: Asymmetric cell division in normal and malignant hematopoietic precursor cells. Cell Stem Cell 1:479, 2007.
- Conover JC, Notti RQ: The neural stem cell niche. Cell Tissue Res 331:211, 2008.
- Moore KA, Lemischka IR: Stem cells and their niches. Science 311:1880, 2006.
- Xie T, Li L: Stem cells and their niche: an inseparable relationship. Development 134:2001, 2007.
- Takahashi K et al: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 131:861, 2007.
- Yu J et al: Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science 318:1916, 2007.
- Wu DC et al: Embryonic stem cell transplantation: potential applicability in cell replacement therapy and regenerative medicine. Front Biosci 12:4525, 2007.
- Laflamme MA et al: Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts. Nat Biotechnol 25:1015, 2007.
- Manis JP: Knock out, knock in, knock down—genetically manipulated mice and the Nobel Prize. N Engl J Med 357:2426, 2007.
- Paterson L et al: Application of reproductive biotechnology in animals: implications and potentials. Applications of reproductive cloning. Anim Reprod Sci 79:137, 2003.
- Han Z et al: Therapeutic cloning: status and prospects. Curr Opin Mol Ther 9:392, 2007.
- Okita K et al: Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. Nature 448:313, 2007.
- Lowry WE et al.: Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA 105:2883, 2008.
- Chambers I et al: Nanog safeguards pluripotency and mediates germline development. Nature 450:1230, 2007.
- Chen L, Daley GQ: Molecular basis of pluripotency. Hum Mol Genet 17:R23, 2008.
- Hanna J et al: Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. Science 318:1920, 2007.
- Aoi T et al: Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells. Science 321:699, 2008.
- Hanna J et al.: Direct reprogramming of terminally differentiated mature B lymphocytes to pluripotency. Cell 133:250, 2008.
- Nakagawa M et al: Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. Nat Biotechnol 26:101, 2008.

27. Barker N et al: Identification of stem cells in the small intestine and colon by marker gene *Lgr5*. *Nature* 449:1003, 2007.
28. Thorgeirsson SS, Grisham JW: Hematopoietic cells as hepatocyte stem cells: a critical review of the evidence. *Hepatology* 43:2, 2006.
29. Rizvi AZ et al: Bone marrow-derived cells fuse with normal and transformed intestinal stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:6321, 2006.
30. Camargo FD et al: Hematopoietic myelomonocytic cells are the major source of hepatocyte fusion partners. *J Clin Invest* 113:1266, 2004.
31. Vieyra DS et al: Plasticity and tissue regenerative potential of bone marrow-derived cells. *Stem Cell Rev* 1:65, 2005.
32. Massberg S et al: Immunosurveillance by hematopoietic progenitor cells trafficking through blood, lymph, and peripheral tissues. *Cell* 131:994, 2007.
33. Bryder D et al: Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. *Am J Pathol* 169:338, 2006.
34. Levesque JP, Winkler IG: Mobilization of hematopoietic stem cells: state of the art. *Curr Opin Organ Transplant* 13:53, 2008.
35. Fox JM et al: Recent advances into the understanding of mesenchymal stem cell trafficking. *Br J Haematol* 137:491, 2007.
36. Caplan AI: Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol* 213:341, 2007.
37. Fausto N: Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 39:1477, 2004.
38. Taupin P: Adult neural stem cells, neurogenic niches, and cellular therapy. *Stem Cell Rev* 2:213, 2006.
39. Okano H et al: Regeneration of the central nervous system using endogenous repair mechanisms. *J Neurochem* 102:1459, 2007.
40. Sieber-Blum M, Hu Y: Epidermal neural crest stem cells (EPI-NCSC) and pluripotency. *Stem Cell Rev*, August 2008, Epub.
41. Fuchs E: Skin stem cells: rising to the surface. *J Cell Biol* 180:273, 2008.
42. Braun KM, Prowse DM: Distinct epidermal stem cell compartments are maintained by independent niche microenvironments. *Stem Cell Rev* 2:221, 2006.
43. Watt FM et al: Epidermal stem cells: an update. *Curr Opin Genet Dev* 16:518, 2006.
44. Ohyama M et al: Characterization and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells. *J Clin Invest* 116:249, 2006.
45. Yen TH, Wright NA: The gastrointestinal tract stem cell niche. *Stem Cell Rev* 2:203, 2006.
46. Barker N et al.: The intestinal stem cell. *Genes Dev* 22:1856, 2008.
47. Shi X, Garry DJ: Muscle stem cells in development, regeneration, and disease. *Genes Dev* 20:1692, 2006.
48. Hsieh PCH et al: Evidence from a genetic fate-mapping study that stem cells refresh adult mammalian cardiomyocytes after injury. *Nat Med* 13:970, 2007.
49. Murry CE: Cardiac aid to the injured but not the elderly? *Nat Med* 13:901, 2007.
50. Daniels JT et al: Corneal epithelial stem cells in health and disease. *Stem Cell Rev* 2:247, 2006.
51. Djojosubroto MW, Arsenijevic Y: Retinal stem cells: promising candidates for retina transplantation. *Cell Tissue Res* 331:347, 2008.
52. Massague J: G1 cell-cycle control and cancer. *Nature* 432:298, 2004.
53. Bartek J, Lukas J: DNA damage checkpoints: from initiation to recovery or adaptation. *Curr Opin Cell Biol* 19:238, 2007.
54. Ashwell S, Zabludoff S: DNA damage detection and repair pathways—recent advances with inhibitors of checkpoint kinases in cancer therapy. *ClinCancer Res* 14:4032, 2008.
55. Zandi R et al: Mechanisms for oncogenic activation of the epidermal growth factor receptor. *Cell Signal* 19:2013, 2007.
56. Conway K et al: The molecular and clinical impact of hepatocyte growth factor, its receptor, activators, and inhibitors in wound healing. *Wound Repair Regen* 14:2, 2006.
57. Andrae J et al.: Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev* 22:1276, 2008.
58. Nagy JA et al: VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol* 2:251, 2007.
59. Itoh N: The Fgf families in humans, mice, and zebrafish: their evolutionary processes and roles in development, metabolism, and disease. *Biol Pharm Bull* 30:1819, 2007.
60. Bieri B, Moses HL: Tumour microenvironment: TGFbeta: the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nat Rev Cancer* 6:506, 2006.
61. Johnson GL, Lapadat R: Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science* 298:1911, 2002.
62. Rawlings JS et al: The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci* 117:1281, 2004.
63. Deupi X, Kobilka B: Activation of G protein-coupled receptors. *Adv Protein Chem* 74:137, 2007.
64. Ahmed W et al: PPARs and their metabolic modulation: new mechanisms for transcriptional regulation? *J Intern Med* 262:184, 2007.
65. Thompson MD, Monga SP: WNT/beta-catenin signaling in liver health and disease. *Hepatology* 45:1298, 2007.
66. Stoick-Cooper CL et al: Advances in signaling in vertebrate regeneration as a prelude to regenerative medicine. *Genes Dev* 21:1292, 2007.
67. Zhao M et al: Evidence for the presence of stem cell-like progenitor cells in human adult pancreas. *J Endocrinol* 195:407, 2007.
68. Zhou Q et al.: In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature*, Aug 2008, Epub.
69. Fausto N et al: Liver regeneration. *Hepatology* 43:S45, 2006.
70. Taub R: Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:836, 2004.
71. LeBleu VS et al: Structure and function of basement membranes. *Exp Biol Med* (Maywood) 232:112, 2007.
72. Myllyharju J, Kivirikko KI: Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet* 20:33, 2004.
73. Byers PH et al: Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI). *Genet Med* 8:383, 2006.
74. Robinson PN et al: The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet* 43:769, 2006.
75. Morgan MR et al: Synergistic control of cell adhesion by integrins and syndecans. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:957, 2007.
76. Scatena M et al: Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2302, 2007.
77. Lenga Y et al.: Osteopontin expression is required for myofibroblast differentiation. *Circ Res* 102:319, 2008.
78. Taylor KR, Gallo RL: Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation. *FASEB J* 20:9, 2006.
79. Toole BP: Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nat Rev Cancer* 4:528, 2004.
80. Carmeliet P: Manipulating angiogenesis in medicine. *J Intern Med* 255:538, 2004.
81. Carmeliet P: Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 438:932, 2005.
82. Adams RH, Alitalo K: Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:464, 2007.
83. Kerbel RS: Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 358:2039, 2008.
84. Holderfield MT, Hughes CCW: Crosstalk between vascular endothelial growth factor, Notch and transforming growth factor- β in vascular morphogenesis. *Circ Res* 102:637, 2008.
85. Siekmann AF et al: Modulation of VEGF signaling output by the NOTCH pathway. *BioEssays* 30:303, 2008.
86. Broughton G et al: The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 117:12S, 2006.
87. Gurtner GC et al: Wound repair and regeneration. *Nature* 453:314, 2008.
88. Diegelmann RF, Evans MC: Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* 9:283, 2004.

89. Werner S, Grose R: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 83:835, 2003.
90. Ito M et al: Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding. *Nature* 447:316, 2007.
91. Darby IA, Hewitson TD: Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *Int Rev Cytol* 257:143, 2007.
92. Dabiri G et al: Hic-5 promotes the hypertrophic scar myofibroblast phenotype by regulating the TGF- β 1 autocrine loop. *J Invest Dermatol* [serial on the internet], 10 April 2008 (doi: 10.1038/jid.2008.90).
93. Martinez FO et al.: Macrophage activation and polarization. *Front Biosci* 13:453, 2008.
94. Mori R et al: Molecular mechanisms linking wound inflammation and fibrosis: knockdown of osteopontin leads to rapid repair and reduced scarring. *J Exp Med* 205:43, 2008.
95. Ferguson MW, O'Kane S: Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 359:839, 2004.
96. Hantash BM et al.: Adult and fetal wound healing. *Front Biosci* 13:51, 2008.

Гемодинамические нарушения, тромбоэмболический синдром и шок

Отек 122

Гиперемия и застой 124

Кровотечение 124

Гемостаз и тромбоз 126

Нормальный гемостаз 126

Тромбоз 133

Синдром диссеминированного
внутрисосудистого свертывания 138

Эмболия 138

Легочная эмболия 138

Системная тромбоэмболия 139

Жировая и костномозговая эмболия 139

Воздушная эмболия 140

Эмболия амниотической жидкостью 140

Инфаркт 140

Шок 142

Патогенез септического шока 143

Стадии шока 145

Сердечно-сосудистые поражения являются основной причиной заболеваемости и смертности в западных странах. В 2005 г. в США 81 млн человек имели одно или несколько заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые привели к смерти в 35–40% случаев. К сердечно-сосудистым заболеваниям относятся болезни, первично развивающиеся в сердце и сосудах, заболевания крови, состоящей из воды, солей, различных белков, регулирующих коагуляцию (факторов коагуляции и тромбоцитов), и других форменных элементов (эритроцитов и лейкоцитов). Мы рассмотрим заболевания, повреждающие разные компоненты сердечно-сосудистой системы, по отдельности, не забывая, что повреждение одного компонента системы обязательно приведет к адаптации или нарушению функционирования оставшихся. Основное внимание в этой главе будет уделено нарушениям кровообращения (отеку, застою и шоку) и гемостаза (кровотечению и тромбозу), а также различным видам эмболии. Заболевания, которые первично поражают сосуды и сердце, описаны в главах 11, 12.

Отек

Примерно 60% чистой массы тела — это вода. Две трети объема воды содержатся внутри клеток, одна треть — вне клеток, преимущественно в интерстиции (или третьем пространстве) между клетками; ≈ 5% общего объема воды в организме содержится в плазме крови. Движение жидкости и низкомолекулярных веществ, как и движение солей между внутрисосудистым и интерстициальными пространствами, контролируется первично противоположно направленными силами: гидростатическим давлением в капиллярах и коллоидно-осмотическим давлением плазмы. В норме отток жидкости из артериального конца микроциркуляторного русла в интерстиции примерно сбалансирован притоком в венозный конец; только небольшое количество жидкости может остаться в интерстиции и дренироваться по лимфатическим сосудам, в конечном итоге возвращаясь в кровотоки через грудной лимфатический проток. *К увеличению количества интерстициальной жидкости может привести либо увеличение давления в капиллярах, либо уменьшение коллоидно-осмотического давления плазмы* (рис. 4.1). Если количество поступающей в ткани (или полости тела) жидкости превышает лимфатический дренаж, происходит ее накопление. Избыточное накопление интерстициальной жидкости в тканях называют *отеком*, в грудной полости — *гидротораксом*, в полости сердца — *гидроперикардом* и в брюшной полости — *гидроперитонеумом* или *асцитом*. *Анасарка* — тяжелый генерализованный отек подкожной жировой клетчатки.

Развитию отека способствуют различные факторы (табл. 4.1). Отечную жидкость, образовавшуюся в результате повышения гидростатического давления или снижения содержания белка в крови, называют *транссудатом*. Такой вид отека встречается у пациентов, страдающих сердечной, почечной и печеночной недостаточностью или имеющих дефицит питания (рис.

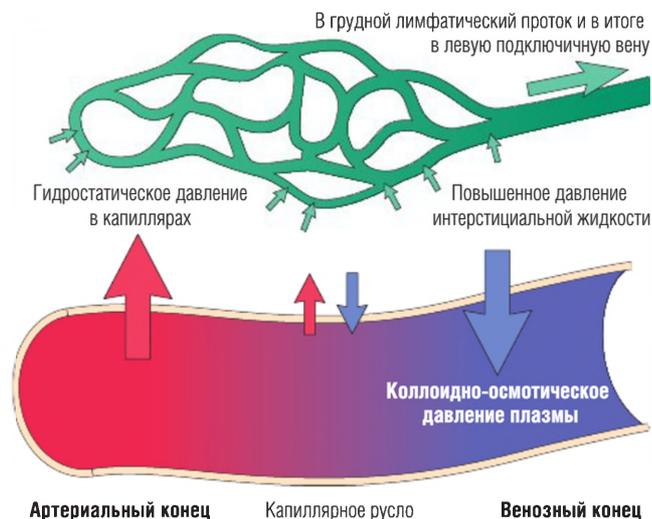


РИС. 4.1 Факторы, способствующие плазморрагии жидкости через капиллярные стенки. Капиллярные гидростатические и осмотические силы обычно уравниваются таким образом, чтобы не было потери или увеличения количества жидкости во всем капиллярном русле. Однако увеличение гидростатического давления или уменьшение коллоидно-осмотического давления плазмы приводит в конечном итоге к накоплению внесосудистой жидкости (отеку). При повышении давления интерстициальной жидкости лимфатическая система ткани удаляет большую часть избыточного объема, в результате возвращая его в кровотоки через грудной лимфатический проток. При превышении возможности лимфатической системы дренировать тканевую жидкость образуется стойкий отек ткани.

4.2). Отечную жидкость, образовавшуюся в результате повышенной сосудистой проницаемости при воспалении и богатую белком, называют *экссудатом*. Отек ткани при воспалении описан в главе 2; причины невоспалительного отека см. далее.

Повышенное гидростатическое давление в капиллярах. Местное повышение гидростатического давления может быть результатом локального нарушения венозного оттока, т.е. *тромбоз глубоких вен нижних конечностей* может вызвать местный отек пораженной ноги. С другой стороны, системное повышение венозного давления может привести к системному отеку, часто возникающему при *хронической сердечной недостаточности* (см. главу 12), при которой сниженная функция правого желудочка сердца ведет к депонированию крови в венозную часть системы кровообращения.

Пониженное осмотическое давление плазмы. Осмотическое давление плазмы понижается в случае недостаточного синтеза альбумина, основного белка плазмы, или при его потере. Основной причиной потери альбумина является *нефротический синдром* (см. главу 20), при котором капилляры гломерул становятся проницаемыми; у пациентов в таком случае развивается системный отек. Сниженный синтез альбумина является признаком тяжелых заболеваний печени (например, цирроза; см. главу 18) или белковой недостаточности (см. главу 9). В каждом случае пониженное осмотическое давление плазмы ведет в конечном итоге к выходу жидкости в интерстициальные ткани с последующим уменьшением объема плазмы. Понижен-

ТАБЛИЦА 4.1 Факторы развития отека

Повышенное гидростатическое давление в капиллярах

- Сниженный венозный отток
- Хроническая сердечная недостаточность
- Констриктивный перикардит
- Цирроз печени (асцит)
- Обструкция или компрессия вены
- Тромбоз
- Внешнее давление (например, опухолью)
- Гиподинамия с длительно не меняющимся положением нижних конечностей
- Дилатация артериол
- Повышение температуры
- Нейрогуморальные нарушения

Пониженное осмотическое давление плазмы (гипопротеинемия)

- Гломерулупатии с потерей белка (нефротический синдром)
- Цирроз печени (асцит)
- Дефицит питания
- Гастроэнтеропатии с потерей белка

Задержка натрия и воды

- Избыточный захват соли при почечной недостаточности
- Повышенная реабсорбция соли в почечных канальцах
- Почечная гипоперфузия
- Повышенная ренин-ангиотензин-альдостероновая секреция

Лимфатическая обструкция

- Воспалительная обструкция
- Опухолевая обструкция
- Обструкция после операции
- Обструкция после облучения

Воспаление*

- Острое воспаление
- Хроническое воспаление
- Ангиогенез

* См. главу 2.
[Leaf A, Cotran RS: Renal Pathophysiology, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1985, p 146.]

ный внутрисосудистый объем ведет к сниженной почечной перфузии, что запускает повышенную продукцию ренина, ангиотензина и альдостерона, но задержка натрия и воды не может скорректировать дефицит объема плазмы, поскольку существует первичный дефицит белка сыворотки крови.

Задержка натрия и воды. Задержка натрия и воды тоже может быть первичной причиной отека. Повышенная задержка натрия обязательно сопровождается задержкой воды и вызывает повышение гидростатического давления (за счет увеличения внутрисосудистого объема жидкости) и снижение коллоидно-осмотического давления (за счет разжижения). Задержка натрия происходит при любом нарушении функции почек — как при первичных повреждениях, так и при расстройствах, снижающих почечную перфузию. Одна из самых важных причин ренальной гипоперфузии — хроническая сердечная недостаточность, которая (как гипопротеинемия) приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. На ранней стадии сердечной недостаточности этот ответ полезен, поскольку задержка натрия и воды и другие



РИС. 4.2 Механизмы, приводящие к развитию системного отека при первичной сердечной недостаточности, первичной почечной недостаточности или снижении осмотического давления плазмы крови (например, вследствие дефицита питания, уменьшения печеночного синтеза или потери альбумина при нефротическом синдроме).

реакции, включая повышенный тонус сосудов и увеличение уровня антидиуретического гормона, улучшают сердечный выброс и восстанавливают почечную реперфузию [1, 2]. При прогрессировании сердечной недостаточности и сокращении сердечного выброса оставшаяся жидкость вызывает повышение венозного давления, которое является основной причиной развития отека при этом заболевании. Пока не восстановлен сердечный выброс или не снижена задержка натрия и воды (например, путем ограничения соли, приема диуретиков или антагонистов альдостерона), задержка воды и усиление отека продолжают. Ограничение соли, назначение диуретиков и антагонистов альдостерона также имеют значение при генерализованном отеке, возникающем по другим причинам. Первичная задержка воды (и слабая вазоконстрикция) начинается при высвобождении антидиуретического гормона из задней доли гипофиза, что в норме происходит при сниженном объеме плазмы или повышенной осмолярности крови [2]. Неадекватный подъем уровня антидиуретического гормона обнаруживается при некоторых злокачественных образованиях, заболеваниях легких и гипофиза и может привести к гипонатриемии и церебральному отеку (но, что интересно, не к периферическому отеку).

Лимфатическая обструкция. Нарушение лимфатического дренажа приводит к *лимфедеме*, которая обычно имеет местную локализацию. Причинами развития лимфедемы могут быть хроническое воспаление с фиброзом, инвазивные злокачественные опухоли, физические повреждения, радиационные поражения и некоторые инфекции. Яркий пример — паразитарный филяриатоз, при котором происходит обструкция лимфатических сосудов вследствие распространенного фиброза паховых лимфоузлов и сосудов. В результате возникает отек наружных половых органов и нижних конечностей, которые становятся настолько

массивными, что заболевание получило еще одно название — *слоновость (элефантизм)*. Тяжелый отек верхних конечностей может быть следствием хирургического удаления и/или облучения злокачественной опухоли молочной железы при вовлечении в процесс подмышечных лимфоузлов.

Морфология. Отек легко распознается макроскопически; микроскопически он выглядит как расширение и просветление ВКМ и незначительное набухание клеток. Отек может развиваться в любом органе, но чаще всего в подкожных тканях, легких и головном мозге. Подкожный отек может быть диффузным или более заметным в областях с высоким гидростатическим давлением. В большинстве случаев развитие отека соответствует направлению силы тяжести, поэтому его называют *зависимым отеком* (например, отек ног при длительном вертикальном положении или отек крестца в длительном горизонтальном положении). При надавливании пальцем на отечную подкожную ткань межклеточная жидкость вытесняется и остается область вдавления.

Отек, развившийся в результате почечной дисфункции, может распространяться по всему телу. Он часто присутствует в тканях с бедным соединительнотканым матриксом, например в ткани век. Периорбитальный отек — признак тяжелого почечного заболевания. При отеке легкие увеличиваются в 2–3 раза в размере и массе, с поверхности разреза стекает пенная смесь воздуха, отечной жидкости и внесосудистых эритроцитов. Отек головного мозга может быть местным или генерализованным в зависимости от природы и степени распространенности патологического процесса или повреждения. При генерализованном отеке головного мозга его борозды сужены, извилины сглажены, присутствуют признаки компрессии поверхности, прилежащей к черепу (см. главу 28).

Клинические исходы. Исходы отека варьируют от полного его исчезновения до фатальных последствий. Подкожный отек сигнализирует о сердечном или почечном заболевании. Значительный отек может нарушать заживление ран или мешать элиминации инфекции. Отек легких — это распространенная клиническая проблема, которая чаще всего встречается при левожелудочковой недостаточности, а также возможна при почечной недостаточности, остром респираторном дистресс-синдроме (см. главу 15), воспалении легких и инфекции. Не только жидкость, собирающаяся в альвеолярных септах вокруг капилляров и препятствующая диффузии кислорода, но и отечная жидкость внутри альвеол создает условия для инфекции. Отек головного мозга — угрожающее жизни состояние. Если отек очень тяжелый, вещество мозга может вклиниться в большое затылочное отверстие или может произойти компрессия кровоснабжения. Такое состояние способно повредить медуллярные центры и привести к летальному исходу (см. главу 28).

Гиперемия и застой

И гиперемия, и застой — результат локально увеличенного объема крови. *Гиперемия — активный процесс,*

при котором дилатация артериол (например, в местах воспаления или в скелетных мышцах во время упражнений) усиливает кровоток. Аффекторные ткани становятся красными (*эритема*), т.к. сосуды наполняются оксигенированной кровью. *Застой — пассивный процесс,* результат уменьшения оттока крови из ткани. Он может быть как системным (при сердечной недостаточности), так и местным (при венозной обструкции). Застойные ткани имеют темно-синюшный (*цианоз*) цвет из-за стаза эритроцитов и накопления деоксигенированного гемоглобина.

Вследствие увеличения объема кровотока и давления застой приводит к развитию отека. При *хроническом застое* недостаток кровотока вызывает хроническую гипоксию, потенциально приводящую к ишемическому повреждению ткани и образованию рубцов. Разрыв капилляров при хроническом застое также может вызвать мелкие кровоизлияния. Последующий катаболизм внесосудистых эритроцитов приводит к образованию в тканях кластеров макрофагов, содержащих гемосидерин.

Морфология. Поверхность разреза застойной ткани обычно не имеет цвета из-за малого количества кислорода. Микроскопически острый легочный застой представлен расширенными, наполненными кровью альвеолярными капиллярами, отеком альвеолярных септ и локальными интраальвеолярными кровоизлияниями. При хроническом легочном застое септы утолщаются за счет фиброза, в альвеолах находится множество содержащих гемосидерин макрофагов, называемых клетками сердечной недостаточности¹. При остром печеночном застое центральная дольковая вена и синусоиды расширены, гепатоциты в центре дольки находятся в состоянии ишемии, тогда как гепатоциты на периферии дольки лучше оксигенированы из-за близости печеночных артериол, в гепатоцитах выявляются признаки жировой дистрофии. При хроническом печеночном застое центр дольки имеет красно-коричневую окраску, немного западает (в результате смерти клеток) и выделяется на фоне окружающей жизнеспособной желто-коричневой ткани печени («мускатная печень») (рис. 4.3А). Микроскопически в центре дольки выявляются кровоизлияния, гемосидеринсодержащие макрофаги и дистрофия гепатоцитов (см. рис. 4.3Б). Поскольку центр дольки является дистальным концом кровотока печени, печень подвергается некрозу при любом нарушении кровотока.

Кровотечение

Кровотечение — это выход крови из сосудов во внесосудистое пространство. Как описывалось ранее, капиллярное кровотечение может присутствовать при хроническом застое. Повышенная тенденция к геморрагиям (обычно с незначительным повреждением) отмечается при различных клинических расстройствах, которые объединены в группу *геморрагических диатезов*. Разрыв большой артерии или вены, приводящий к тяжелому кровотечению, в большинстве случа-

¹ Или клетками сердечных пороков. — Прим. научн. ред. перев.

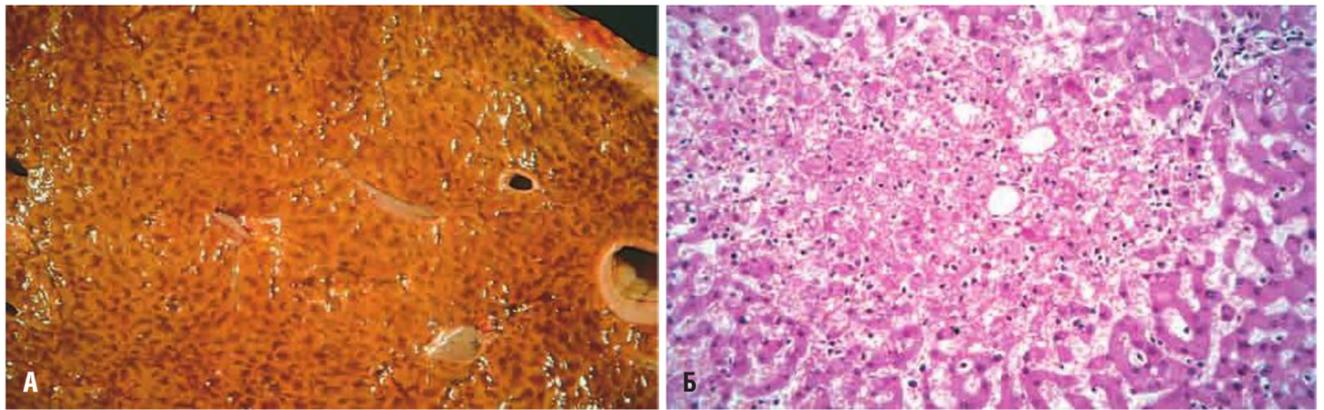


РИС. 4.3 Хронический печеночный застой и геморрагический некроз. **(А)** Центральные зоны красно-коричневого цвета слегка западают по сравнению с окружающей желто-коричневой жизнеспособной паренхимой, формируя характерную картину «мускатной печени» (названной так из-за сходства с поверхностью разреза мускатного ореха, где светлые зоны чередуются с темными). **(Б)** Центролобулярный некроз с дистрофией гепатоцитов и кровоизлияниями [предоставлено James Crawford, Department of Pathology, University of Florida, Gainesville, Florida].

ев происходит из-за повреждения сосуда, в результате травмы, атеросклероза или воспалительной либо опухолевой эрозии сосудистой стенки.

Тканевое кровотоечение возможно при разных заболеваниях. В каждом случае кровотоечение имеет специфические клинические симптомы:

- кровотоечение может быть наружным или внутренним (в ткань). Любое накопление крови в ткани называют *гематомой*. Гематомы могут быть незначительными или массивными, приводящими к смерти;
- мелкие, точечные кровоизлияния (1–2 мм) в кожу, слизистые или серозные оболочки называют *петехиями* (рис. 4.4А). Они очень часто сопровождают местный подъем сосудистого давления, снижение количества тромбоцитов крови (тромбоцитопению) или нарушение функции тромбоцитов (как при уремии);
- геморрагии от 3 мм до 1 см называют *пурпурой*. Они могут появляться при тех же заболеваниях, что и петехии, или вследствие травмы, воспали-

ния сосудов (васкулита) либо повышенной ломкости сосудов (например, при амилоидозе);

- большие по размеру (> 1 см) подкожные гематомы (кровоподтеки) называются *экхимозами*. Эритроциты в поврежденной ткани деградируют, их фагоцитируют макрофаги; гемоглобин (красно-синего цвета) подвергается ферментному расщеплению и превращается в билирубин (сине-зеленого цвета), а затем в гемосидерин (золотисто-коричневого цвета), что обуславливает смену окраски этого вида гематомы;
- в зависимости от локализации массивного накопления крови в полостях организма выделяют *гемоторакс* (в грудной клетке), *гемоперикард* (в полости сердца), *гемоперитонеум* (в брюшной полости) и *гемартроз* (в суставах). При массивном внутрисосудистом гемолизе эритроцитов и разрушении гемоглобина у пациентов развивается желтуха.

Клинические последствия кровотоечения зависят от объема и интенсивности кровопотери. Быстрая потеря

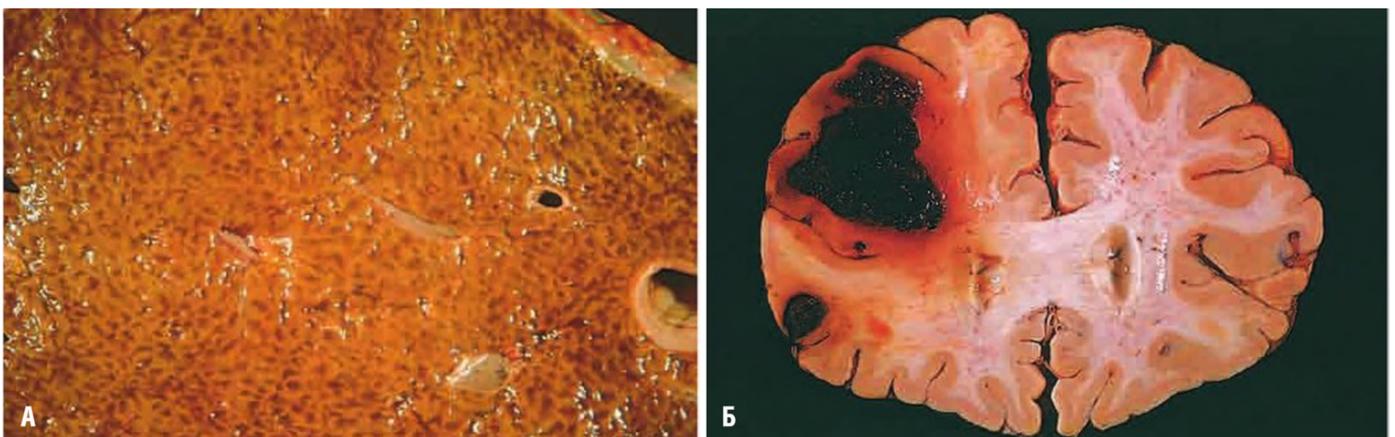


РИС. 4.4 **(А)** Точечные кровоизлияния (петехии) в слизистой оболочке толстой кишки (последствие тромбоцитопении). **(Б)** Фатальное внутримозговое кровоизлияние. Даже относительно небольшие по объему кровоизлияния в «опасных» областях или в закрытом пространстве (например, черепе) могут приводить к летальному исходу.

крови до 20% объема или медленная потеря большего объема крови незначительно влияет на состояние взрослого человека, но может вызвать *гиповолемический (геморрагический) шок* (см. далее). Место кровотечения тоже важно. Например, кровотечение при локализации в головном мозге может привести к смерти (см. рис. 4.4Б). Внутричерепное кровотечение может вызвать подъем внутричерепного давления (поскольку череп состоит из твердой ткани), что достаточно для компрессии головного мозга или вклинения ствола головного мозга в большое затылочное отверстие (см. главу 28). Хроническая или рецидивирующая наружная кровопотеря (например, при язвенной болезни или менструации) приводит к потере железа и железодефицитной анемии. С другой стороны, при сохранности эритроцитов (например, при внутренних кровотечениях) железо восстанавливается и используется при синтезе гемоглобина.

Гемостаз и тромбоз

Нормальный гемостаз — строго регулируемый процесс, который сохраняет кровь в сосудах в жидком состоянии и отвечает за формирование сгустка крови (*гемостатической пробки*) в месте повреждения сосуда. *Патологический гемостаз* характеризуется формированием сгустка крови (*тромба*) в интактных сосудах и полостях сердца. Этот процесс называют *тромбозом*. И в процессе гемостаза, и в процессе тромбоза участвуют три компонента: *сосудистая стенка* (особенно эндотелий), *тромбоциты* и *каскад коагуляции*. Вначале рассмотрим процесс нормального гемостаза и его регуляцию.

НОРМАЛЬНЫЙ ГЕМОСТАЗ

Обычная последовательность процесса гемостаза на участке повреждения сосуда показана на рис. 4.5 [3, 4]:

- после первичного повреждения наступает кратковременный период *вазоконстрикции артериол*, опосредованной нейрогенными рефлекторными механизмами и усиленной местной секрецией таких факторов, как эндотелин (потенциальный вазоконстриктор эндотелиального происхождения; см. рис. 4.5А). Если не активируются система коагуляции и тромбоциты, кровотечение возобновится;
- повреждение эндотелия обнажает высокотромбогенный субэндотелиальный ВКМ, способствующий адгезии и активации тромбоцитов. Активация тромбоцитов приводит к изменению их формы (дисковидной на пластинчатую с заметно увеличенной площадью поверхности) и высвобождению секреторных гранул. За несколько минут они привлекают другие тромбоциты для агрегации и формирования гемостатической пробки. Этот процесс является *первичным гемостазом* (см. рис. 4.5Б);
- в участке повреждения также обнажается тканевый фактор (известный как тромбопластин или

фактор III), являющийся мембраносвязанным прокоагулянтным гликопротеином, синтезируемым эндотелиальными клетками. Он вместе с фактором VII (см. далее) выступает основным инициатором каскада коагуляции *in vivo*, в конечном счете приводя к образованию тромбина. Тромбин расщепляет циркулирующий фибриноген на нерастворимый фибрин, образуя фибриновую сеть, а также индуцирует дополнительную мобилизацию тромбоцитов и их активацию. Этот процесс называют *вторичным гемостазом*. Во время него создается *вторичная тромбоцитарная пробка* (см. рис. 4.5В);

- полимеризованный фибрин и тромбоцитарные агрегаты формируют *твердую постоянную пробку* для предотвращения продолжения кровотечения. На этом этапе запускаются регуляторные механизмы обратной связи (например, высвобождение тканевого активатора плазминогена) для ограничения образования гемостатической пробки только участком повреждения (см. рис. 4.5Г).

Далее подробно описаны функции эндотелия, тромбоцитов и каскада коагуляции.

Эндотелий

Эндотелиальные клетки — ключевые участники регуляции гемостаза, т.к. баланс антитромботических и протромботических эффектов эндотелия определяет, какой процесс будет идти: формирование тромба, его прогрессирование или резорбция [5–7].

В норме эндотелиальные клетки проявляют *анти-тромбоцитарные, антикоагулянтные и фибринолитические* эффекты. Тем не менее после повреждения эти клетки оказывают множество *прокоагулянтных* эффектов (рис. 4.6). Кроме травмы, эндотелий активируется инфекционными агентами, гемодинамическими силами, медиаторами и цитокинами.

Антитромботические эффекты

В обычных условиях эндотелий активно предотвращает тромбоз, продуцируя факторы, которые по-разному блокируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибируют коагуляцию и лизируют сгустки:

- *анти-тромбоцитарные эффекты*. Интактный эндотелий предотвращает прилипание тромбоцитов (и факторов коагуляции плазмы) к высокотромбогенному субэндотелиальному ВКМ. Неактивированные тромбоциты не прилипают к эндотелиальным клеткам, но даже если тромбоциты активированы, их адгезии препятствуют PGI₂ и оксид азота, продуцируемые эндотелиальными клетками. Оба эти медиатора являются потенциальными вазодилататорами и ингибиторами адгезии тромбоцитов. Синтез этих медиаторов эндотелиальными клетками стимулируется несколькими факторами, образующимися во время коагуляции (например, тромбином и цитокинами). Эндотелиальные клетки также вырабатывают аденозиндифосфатазу, которая расщепляет

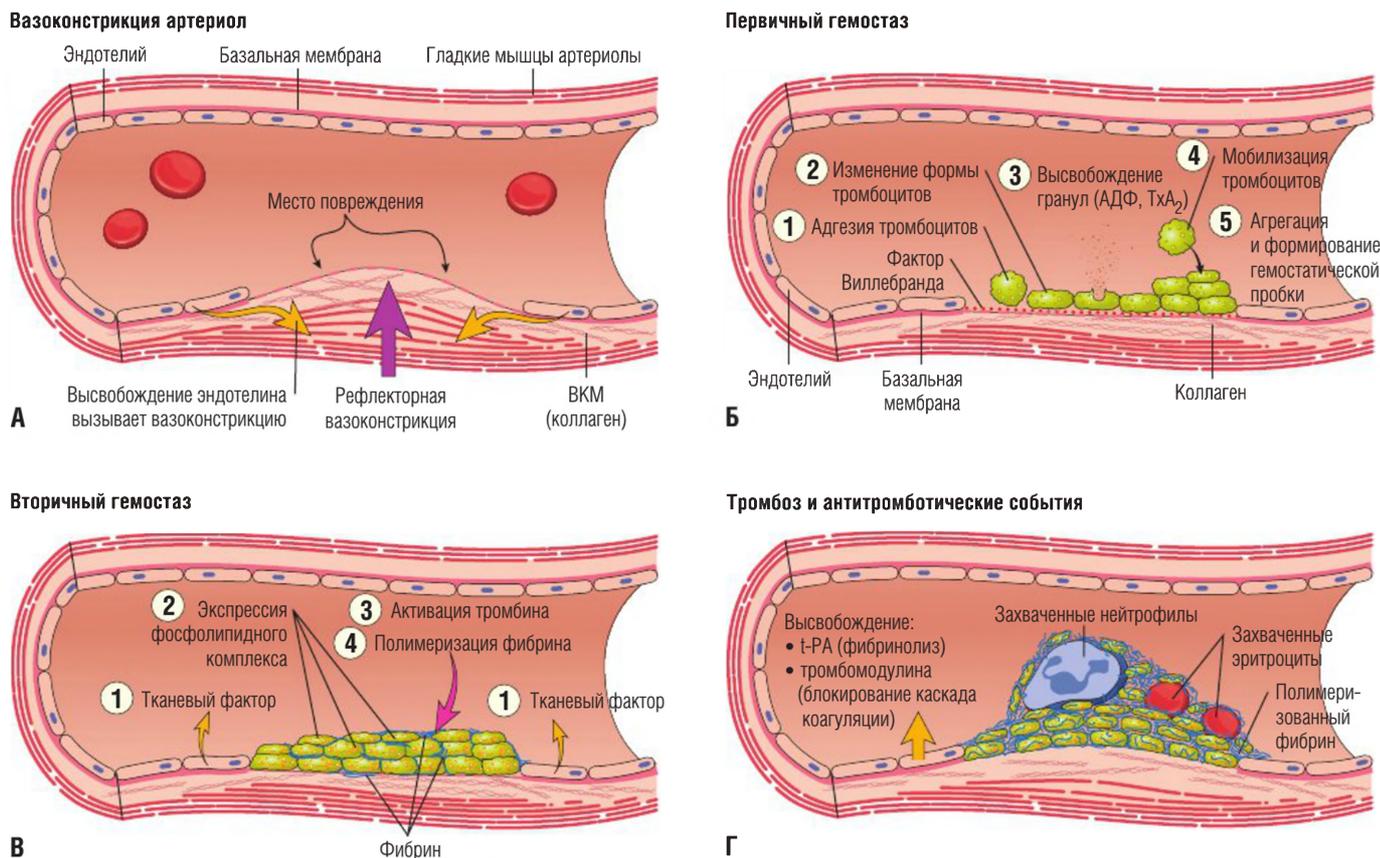


РИС. 4.5 Нормальный гемостаз. (А) После сосудистого повреждения местные нейрогуморальные факторы вызывают временную вазоконстрикцию. (Б) Тромбоциты прилипают с помощью рецепторов гликопротеина Ib к обнаженному внеклеточному матриксу (ВКМ), связываясь с фактором Виллебранда, и активируются, изменяя свою форму и высвобождая секреторные гранулы. Высвобожденные аденозиндифосфат (АДФ) и тромбоксан А₂ (ТхА₂) обуславливают дальнейшую агрегацию тромбоцитов (посредством связывания фибриногена с рецепторами тромбоцита GpIIb/IIIa) и формирование первичной гемостатической пробки. (В) Локальная активация системы коагуляции (с вовлечением тканевого фактора и фосфолипидов тромбоцита) ведет к полимеризации фибрина, «цементируя» тромбоциты во вторичную гемостатическую пробку. (Г) Механизмы обратной связи — высвобождение тканевого активатора плазминогена (t-РА), фибринолитического продукта, и тромбомодулина, влияющего на систему коагуляции, — ограничивают гемостатический процесс местом повреждения.

аденозиндифосфат (АДФ), а затем ингибирует агрегацию тромбоцитов (см. далее);

- **антикоагулянтные эффекты** [8]. Эти эффекты опосредованы мембраносвязанными гепариноподобными молекулами, тромбомодулином и ингибитором пути тканевого фактора (см. рис. 4.6). *Гепариноподобные молекулы* действуют опосредованно, они являются кофакторами, которые совместно с белком плазмы крови антитромбинном III (см. далее) усиливают инактивацию тромбина и нескольких других факторов коагуляции. *Тромбомодулин* присоединяется к тромбину и конвертирует его из прокоагулянта в антикоагулянт за счет способности активировать С-белок, который затем ингибирует коагуляцию через инактивацию факторов Va и VIIIa [9]. Эндотелий также продуцирует S-белок, кофактор для С-белка, и *ингибитор пути тканевого фактора* — поверхностный клеточный белок, который непосредственно блокирует комплекс тканевый фактор–фактор VIIa и функцию фактора Ха [10];

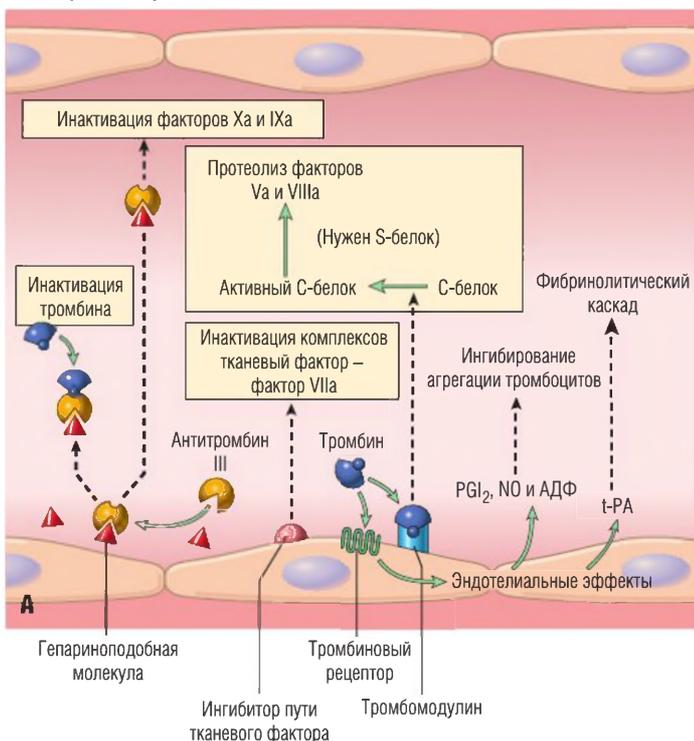
- **фибринолитические эффекты.** Эндотелиальные клетки синтезируют тканевый активатор плазминогена (протеазу, расщепляющую плазминоген до плазмина), который, в свою очередь, расщепляет фибрин и подвергает деградации тромбы [9].

Протромботические эффекты

Эндотелий в норме ограничивает коагуляцию, но травма или воспаление эндотелиальных клеток индуцируют протромботический процесс, который меняет функции тромбоцитов, коагуляции белков и фибринолитической системы:

- **тромбоцитарные эффекты.** Повреждение эндотелия позволяет тромбоцитам связаться с подлежащим ВКМ; последующая адгезия происходит через взаимодействие с фактором Виллебранда, который является продуктом нормальных эндотелиальных клеток и основным кофактором для присоединения тромбоцита к элементам матрикса (рис. 4.7) [11];
- **прокоагулянтные эффекты.** В ответ на действие цитокинов (например, TNF или IL-1) или бакте-

Ингибирование тромбоза



Усиление тромбоза

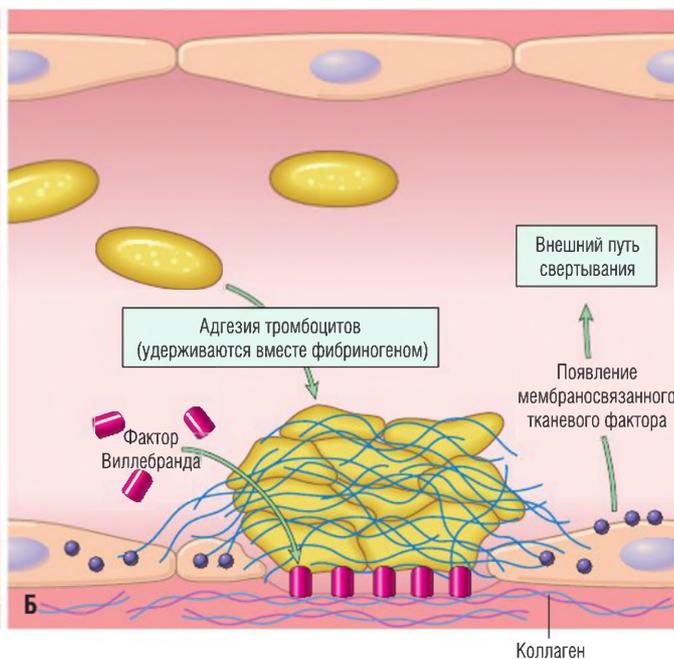


Рис. 4.6 Антикоагулянтная (А) и прокоагулянтная (Б) активность эндотелия. Тромбиновый рецептор также называют рецептором, активируемым протеазами. NO — оксид азота; PGI₂ — простагландин I₂; t-PA — тканевый активатор плазминогена; АДФ — аденозиндифосфат.

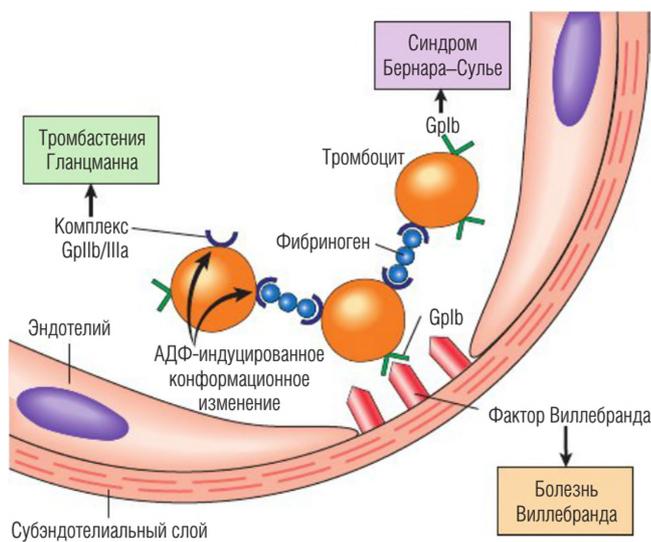


Рис. 4.7 Агрегация и адгезия тромбоцитов. Фактор Виллебранда действует как адгезивный мост между субэндотелиальным коллагеном и рецептором тромбоцитов GpIb. Агрегация достигается связыванием фибриногена с рецепторами GpIIb/IIIa и адгезией множества тромбоцитов. Врожденные дефекты рецепторов или адгезивных молекул приводят к развитию болезней, указанных в цветных рамках. Гр — гликопротеин; АДФ — аденозиндифосфат.

риального эндотоксина эндотелиальные клетки синтезируют тканевый фактор — основной активатор внешнего каскада коагуляции [10, 12]. Кроме того, активированные эндотелиальные клетки

усиливают каталитическую функцию активированных факторов коагуляции IXa и Ха;

- **антифибринолитические эффекты.** Эндотелиальные клетки секретируют ингибиторы активатора плазминогена, которые ограничивают фибринолиз и склоняют чашу весов в сторону тромбоза.

Итак, интактные неактивированные эндотелиальные клетки ингибируют адгезию тромбоцитов и коагуляцию. Но повреждение или активация эндотелия приводят к прокоагулянтному фенотипу, который усиливает формирование тромба.

Тромбоциты

Тромбоциты — безъядерные дискообразные клеточные фрагменты, которые образуются из мегакариоцитов в костном мозге и выбрасываются в кровь. Тромбоциты играют ключевую роль в нормальном гемостазе [13], формируя гемостатическую пробку в дефекте сосуда и обеспечивая поверхность, на которую рекрутируются и там концентрируются активированные факторы коагуляции. Их функция зависит от нескольких гликопротеиновых рецепторов, сокращающегося цитоскелета и двух типов цитоплазматических гранул. **α-Гранулы** имеют на мембранах адгезивную молекулу Р-селектина (см. главу 2) и содержат фибриноген, фибронектин, факторы V и VIII, тромбоцитарный фактор 4 (гепаринсвязывающий хемокин), тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста β. **δ-Гранулы**

(или *плотные гранулы*) содержат аденозиндифосфат и АТФ, ионизированный кальций, гистамин, серотонин и эпинефрин.

После сосудистого повреждения тромбоциты взаимодействуют с такими компонентами эндотелиального ВКМ, как коллаген и адгезивный гликопротеин фактор Виллебранда. При контакте с этими белками тромбоциты: (1) изменяют форму и прилипают к ним; (2) высвобождают гранулы (дегрануляция); (3) объединяются (агрегация) (см. рис. 4.5Б):

- *адгезия тромбоцитов* к эндотелиальному ВКМ с изменением их формы опосредована взаимодействием с фактором Виллебранда, который функционирует как мост между поверхностным тромбоцитарным рецептором, например гликопротеином Ib, и оголенным коллагеном (см. рис. 4.7). Несмотря на то что тромбоциты также могут адгезироваться к другим компонентам эндотелиального ВКМ (например, фибронектину), связи фактор Виллебранда–гликопротеин Ib необходимы для преодоления силы напряжения текущей крови. Генетический дефицит фактора Виллебранда (болезнь Виллебранда; см. главу 14) или его рецепторов (синдром Бернара–Сулье) приводит к заболеваниям, сопровождающимся излишней кровоточивостью;
- *высвобождение гранул (дегрануляция)* обоих типов происходит вскоре после адгезии. Различные агонисты могут присоединяться к поверхностным тромбоцитарным рецепторам и инициировать внутриклеточный каскад белкового фосфорилирования, который в итоге приводит к дегрануляции тромбоцитов. Высвобождение содержимого плотных телец особенно важно, поскольку кальций необходим для каскада коагуляции. Также для каскада коагуляции необходим аденозиндифосфат — потенциальный активатор агрегации тромбоцитов. АДФ также вызывает высвобождение АДФ, усиливая агрегацию. В итоге активация тромбоцитов приводит к появлению на их поверхности отрицательно заряженных фосфолипидов (особенно фосфатидилсерина). Эти фосфолипиды связывают кальций и служат ключевым ядром, вокруг которого формируются комплексы, содержащие различные коагуляционные факторы [14, 15];
- *агрегация тромбоцитов* следует за адгезией и высвобождением гранул. Помимо АДФ важным тромбоцитарным фактором является вазоконстриктор тромбоксан A_2 (см. главу 2), усиливающий агрегацию тромбоцитов, что приводит к формированию *первичной гемостатической пробки*. Тем не менее эта первичная агрегация обратима. В результате конкурентной активации каскада коагуляции генерируется тромбин, который стабилизирует тромботическую пробку двумя способами: (1) тромбин связывается с рецептором, активируемым протеазами (см. далее), на мембране тромбоцита и взаимодействует с АДФ и тромбоксаном A_2 , вызывая последующую агре-

гацию тромбоцитов; за этим следует контракция тромбоцита, зависящая от цитоскелета, что обеспечивает образование необратимо сплавленной массы тромбоцитов — *вторичной гемостатической пробки*; (2) тромбин конвертирует фибриноген в фибрин по соседству с тромбоцитарной пробкой, цементируя таким образом тромбоциты в пробке. Важным компонентом агрегации тромбоцитов также является нерасщепленный *фибриноген*. Активация тромбоцитов АДФ запускает конформационное изменение гликопротеинов Ib/IIIa, тромбоцитарных рецепторов, индуцирующих связывание с фибриногеном — большим белком, который формирует систему перекрестных взаимодействий между тромбоцитами, усиливающую их агрегацию (см. рис. 4.7). Предположительно наследственная недостаточность гликопротеинов Ib/IIIa приводит к кровоточивости (*тромбастинии Гланцманна*) [16]. Признание центральной роли различных рецепторов и медиаторов в перекрестном связывании тромбоцитов привело к разработке терапевтических агентов, блокирующих агрегацию тромбоцитов, например, через интерференцию тромбиновой активности [17], через блокирование связывания АДФ (клопидогрелом) или связывания с гликопротеинами Ib/IIIa (синтетическими антагонистами или моноклональными антителами) [18]. Антитела к гликопротеину Ib сейчас находятся в разработке.

В гемостатической пробке обнаруживают эритроциты и лейкоциты. Лейкоциты адгезируются к тромбоцитам (через P-селектин) и к эндотелию (с помощью нескольких адгезивных рецепторов) (см. главу 2). Лейкоциты участвуют в воспалении, которое сопровождается тромбозом. Тромбин также вызывает ассоциированное с тромбозом воспаление путем прямой активации адгезии нейтрофилов и моноцитов и генерирования хемотаксических продуктов распада фибрина при расщеплении фибриногена.

Взаимодействие тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Взаимодействие тромбоцитов и эндотелиальных клеток имеет огромное значение для формирования тромба. Эндотелиальный PGI_2 ингибирует агрегацию тромбоцитов и является потенциальным вазодилататором. И наоборот, тромбоцитарный тромбоксан A_2 активирует агрегацию тромбоцитов и является вазоконстриктором (см. главу 2). Эффекты, опосредованные PGI_2 и тромбоксаном A_2 , сбалансированы для эффективного регулирования функций тромбоцитов и сосудистой стенки: изначально агрегация тромбоцитов предотвращается до тех пор, пока повреждение эндотелия не запустит процессы формирования гемостатической пробки. Клиническая значимость применения аспирина (необратимого ингибитора циклооксигеназы) у лиц с риском развития коронарного тромбоза заключается в способности аспирина необратимо блокировать синтез тромбоцитарного тромбоксана A_2 . Аспирин блокирует и продукцию эндотелиального PGI_2 , но эндотелиальные клетки могут ресинтезиро-

вать активную циклооксигеназу и тем самым преодолеть блокаду. Эндотелиальный оксид азота, как и PGI₂, является вазодилатором и ингибитором агрегации тромбоцитов (см. рис. 4.6).

Каскад коагуляции

Каскад коагуляции — третье звено процесса гемостаза. Сигнальные пути схематично представлены на рис. 4.8. В данном разделе обсуждены только основные принципы [4, 19].

Каскад коагуляции — это существенно усиливающаяся серия ферментных превращений, на каждом этапе которой происходит протеолитическое расщеп-

ление неактивного профермента в активный фермент, заканчивающееся образованием *тромбина*. Тромбин — самый важный фактор коагуляции, участвующий в разных стадиях каскада коагуляции (см. рис. 4.8, голубые прямоугольники) [20]. В завершение протеолитического каскада тромбин превращает растворимый белок плазмы крови *фибриноген* в мономеры *фибрина*, которые полимеризуются в нерастворимый фибриновый гель. Этот гель упаковывает тромбоциты и другие циркулирующие клетки во вторичную гемостатическую пробку, а полимеры фибрина ковалентно связываются и стабилизируются фактором XIIIa (который активируется тромбином).

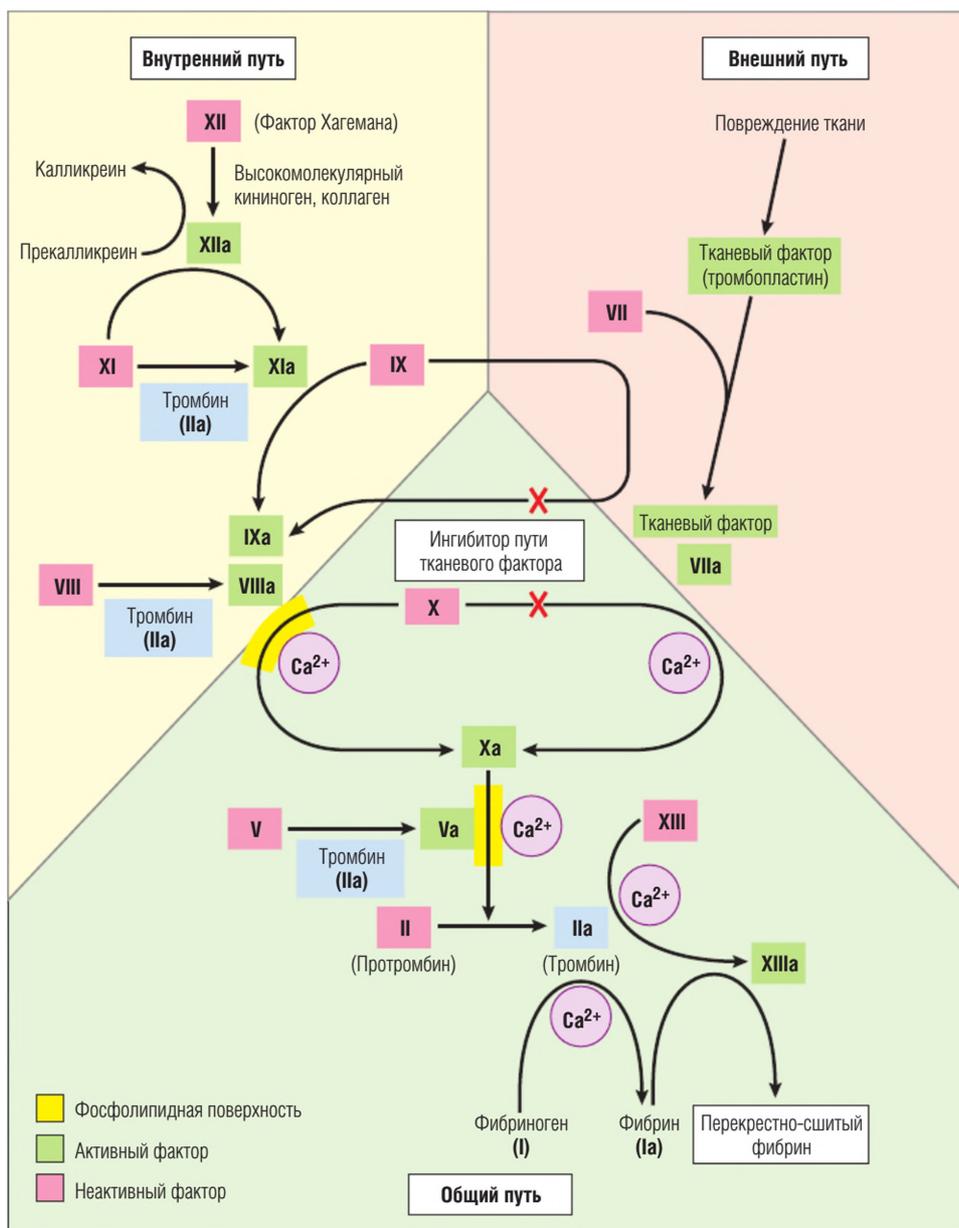


РИС. 4.8 Классический каскад коагуляции. Активация фактора IX возможна как за счет фактора XIa, так и за счет фактора VIIa. В лабораторных условиях активация фактора IX происходит преимущественно за счет внутреннего пути свертывания, т.е. фактора XIa. Обратите также внимание на многочисленные реакции, посредством которых тромбин усиливает коагуляцию по механизму положительной обратной связи. Красными крестами обозначены места активации ингибитора пути тканевого фактора, подавляющего активацию факторов X и IX за счет фактора VIIa.

Каждая реакция пути — результат сборки комплекса из фермента (активированного коагуляционного фактора), субстрата (профермента коагуляционного фактора) и кофактора (усилителя реакции). Эти компоненты обычно собираются на фосфорилированной поверхности и удерживаются вместе ионами кальция (с другой стороны, коагуляция предотвращается присутствием хилатов кальция). Непременное условие процесса коагуляции — расположение факторов коагуляции в непосредственной близости друг от друга — с большой долей вероятности указывает на то, что в норме свертывание происходит на поверхности активированных тромбоцитов или эндотелиоцитов [4] (рис. 4.9). Каскад коагуляции условно можно назвать «танцами комплексов», в которых факторы коагуляции успешно переходят от одного «партнера» к другому. Связывание факторов коагуляции II, XII, IX и X с кальцием зависит от добавления γ -карбоксильной группы к соответствующим остаткам глутаминовой кислоты на этих белках. В этой реакции как кофактор используется витамин К, и она может быть заблокирована такими препаратами, как кумадин, который широко применяют в качестве антикоагулянта.

Каскад коагуляции традиционно делят на внешний и внутренний пути, которые сходятся в точке активации фактора X (см. рис. 4.8). Для внешнего пути необходимо участие дополнительного внешнего триггера (первоначально обеспечиваемого тканевыми экстрактами). Для внутреннего пути нужен только фактор XII (фактор Хагемана) на тромбогенных поверхностях. К такому разделению путей пришли в результате проведения тестов *in vitro*. Фактически существует несколько точек соприкосновения этих двух путей. Бо-

лее того, внешний путь каскада коагуляции — наиболее физиологически значимый при повреждении сосуда. Этот путь активируется тканевым фактором (также известным как *тканевый тромбопластин* или *фактор III*), мембраносвязанным липопротеином, экспрессируемым в местах повреждения (см. рис. 4.8) [12].

Состояние двух путей каскада коагуляции оценивают по двум стандартным показателям: *протромбиновому времени* и *частичному тромбопластиновому времени*. По протромбиновому времени оценивают функцию белков внешнего пути (факторов VII, X, II, V и фибриногена). Это достигается добавлением тканевого фактора и фосфолипидов к цитратной плазме (цитрат натрия хилирует кальций и предотвращает спонтанную коагуляцию). Коагуляцию инициируют добавлением экзогенного кальция и фиксируют время, за которое формируется фибриновый сгусток. Частичное тромбопластиновое время отражает функцию белков внутреннего пути (факторов XII, XI, IX, VIII, X, V, II и фибриногена). Коагуляцию инициируют добавлением отрицательно заряженных частиц (например, используя матовое стекло), которые активируют фактор XII (фактор Хагемана), фосфолипиды и кальций и фиксируют время формирования фибринового сгустка.

В добавление к каталитическому действию на последнем этапе каскада коагуляции тромбин оказывает широкий спектр провоспалительных эффектов (рис. 4.10). Большинство этих эффектов тромбина проявляются после активации им рецепторов, активируемых протеазами, принадлежащих к семейству 7-трансмембранных G-белок-связанных рецепторов [21, 22] (см. рис. 4.6). Рецепторы, активируемые протеазами,

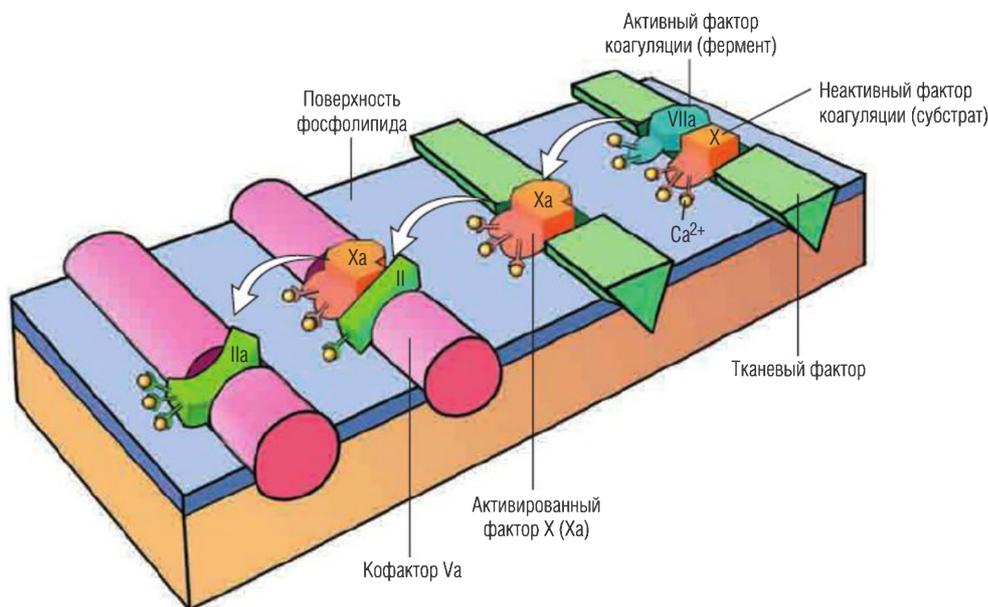


РИС. 4.9 Последовательное преобразование фактора X в фактор Ха и фактора II (протромбина) в фактор IIa (тромбин). Начальный комплекс реакции состоит из фермента (фактора VIIa), субстрата (фактора X) и кофактора (тканевого фактора), собранных на поверхности фосфолипида тромбоцита. Для реакции необходимы ионы кальция, которые удерживают собранные компоненты вместе. Активированный фактор X (Ха) становится частью фермента второго смежного комплекса в каскаде коагуляции, преобразовывая субстрат протромбина в фактор IIa и используя кофактор Va как усилитель реакции.

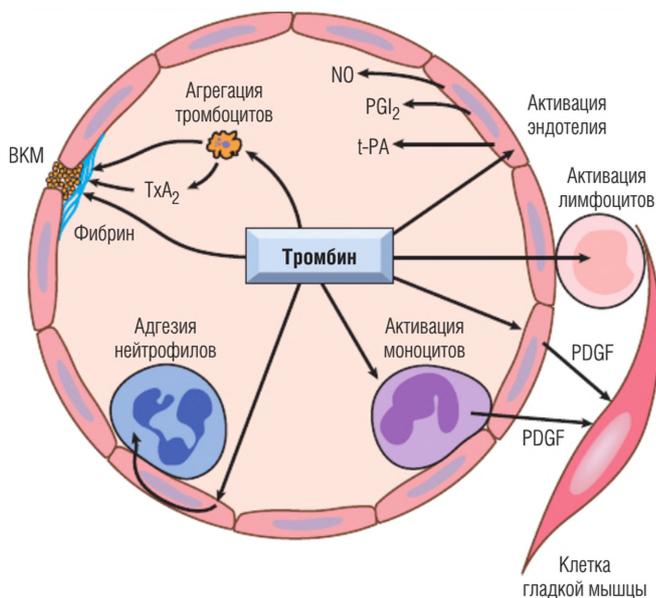


РИС. 4.10 Роль тромбина в гемостазе и клеточной активации. Тромбин играет важную роль в образовании перекрестно-связанного фибрина (путем превращения фибриногена в фибрин и активации фактора XIII) (см. рис. 4.8). Посредством рецепторов, активируемых протеазами (см. текст), тромбин также регулирует несколько клеточных реакций. Он непосредственно индуцирует агрегацию тромбоцитов и секрецию TxA_2 и может активировать эндотелий для синтеза молекул адгезии лейкоцитов и ряда фибринолитических (t-PA), вазоактивных (NO, PGI_2) и цитокиновых (PDGF) медиаторов. Тромбин также непосредственно активирует лейкоциты. На рис. 4.6 указаны дополнительные регуляторы антикоагулянтной активности, опосредованной тромбином, в т. ч. с помощью тромбомодулина. NO — оксид азота; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; PGI_2 — простагландин I_2 ; t-PA — тканевый активатор плазминогена; TxA_2 — тромбоксан A_2 ; ВКМ — внеклеточный матрикс [предоставлено Shaun Coughlin, MD, PhD, Cardiovascular Research Institute, University of California at San Francisco].

экспрессируются на эндотелии, моноцитах, дендритных клетках, Т-лимфоцитах и других типах клеток. Активация инициируется расщеплением внеклеточного конца рецептора, активируемого протеазами. В

результате образуется привязанный пептид, который связывается с α_1 PR-рецепторами и вызывает конформационное изменение, генерирующее сигнал.

После активации каскад коагуляции должен быть локализован в месте сосудистого повреждения для предотвращения цепной реакции коагуляции по всему сосудистому дереву. Кроме фактора, ограничивающего активацию каскада коагуляции, на фосфолипидной поверхности есть еще три эндогенных антикоагулянта: (1) *антитромбины* (например, антитромбин III), которые ингибируют активность тромбина и других сериновых протеаз, включая факторы IXa, Xa, XIa и XIIa. Антитромбин III активируется связыванием с гепариноподобными молекулами на эндотелиальных клетках, что обуславливает клиническую значимость применения гепарина для минимизации риска тромбоза (см. рис. 4.6); (2) *C- и S-белки*, которые являются витамин K-зависимыми белками и работают в комплексе, инактивируя путем протеолиза факторы Va и VIIIa. Активация C-белка тромбомодулином была описана ранее; (3) *ингибитор пути тканевого фактора* — белок, продуцируемый эндотелиальными и другими клетками, который инактивирует комплексы тканевого фактора с фактором VIIa (см. рис. 4.6, 4.8) [10].

Активация каскада коагуляции также запускает *каскад фибринолиза*, который модулирует размер окончательного сгустка. Фибринолиз обуславливает ферментная активность *плазмина*, который расщепляет фибрин и запускает его полимеризацию (рис. 4.11) [23]. Образующиеся продукты распада фибрина тоже могут выступить в качестве слабых антикоагулянтов. Повышенные уровни продуктов распада фибрина (в большей степени *D-димеры*) могут быть использованы при диагностике некоторых состояний: диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), тромбоза глубоких вен нижних конечностей или легочной эмболии (см. далее). Плазмин образуется при ферментном катаболизме циркулирующего в крови неактивного предшественника — *плазминогена* либо по фактор XII-зависимому пути, либо при действии акти-

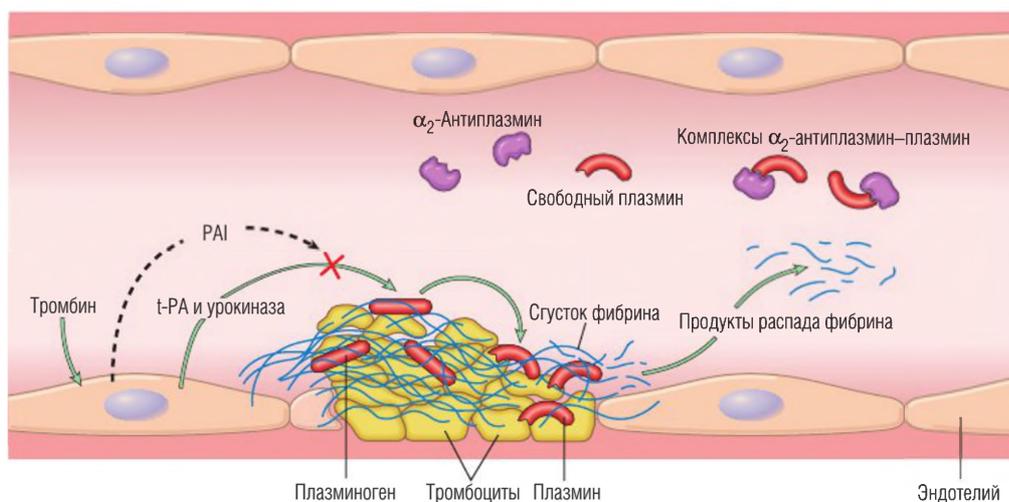


РИС. 4.11 Фибринолитическая система, иллюстрирующая различные активаторы плазминогена и его ингибиторы (см. текст). PAI — ингибитор активатора плазминогена; t-PA — тканевый активатор плазминогена.

ваторов плазминогена (см. рис. 4.11). Наиболее важный среди последних — тканевый активатор плазминогена. Он синтезируется в основном эндотелием и является наиболее активным в присутствии фибрина. Сродство с фибрином делает тканевый активатор плазминогена важным терапевтическим агентом, т.к. он способен в большей степени ограничить фибринолитическую активность в очагах недавнего тромбоза. Другим активатором плазминогена является *урокиназоподобный активатор плазминогена*, присутствующий в плазме и других тканях. Он может активировать плазмин в жидкости. В конечном счете плазминоген может быть расщеплен до плазмина бактериальным ферментом *стрептокиназой*, которая имеет клиническое значение при определенных бактериальных инфекциях. Активность плазмина, как и других регуляторов, строго контролируется. Для предотвращения бесконтрольного выхода избытка плазмина из растворимых тромбов свободный плазмин быстро инактивируется ингибитором α_2 -антиплазмином (см. рис. 4.11).

Эндотелиальные клетки так же точно регулируют баланс коагуляции/антикоагуляции путем высвобождения ингибитора активатора плазминогена. Он блокирует фибринолиз, ингибируя связывание тканевого активатора плазминогена с фибрином, и оказывает другие прокоагулянтные эффекты (см. рис. 4.11). Образование ингибитора активатора плазминогена повышают тромбин и цитокины, что, возможно, играет определенную роль в тромбозе сосудов при тяжелом воспалении [24].

ТРОМБОЗ

Обсудив компоненты нормального гемостаза, теперь рассмотрим *первичные нарушения, ведущие к формированию тромба и называемые триадой Вирхова*: (1) повреждение эндотелия; (2) нарушения кровотока (турбулентность тока крови и стаз); (3) гиперкоагуляцию крови (рис. 4.12).

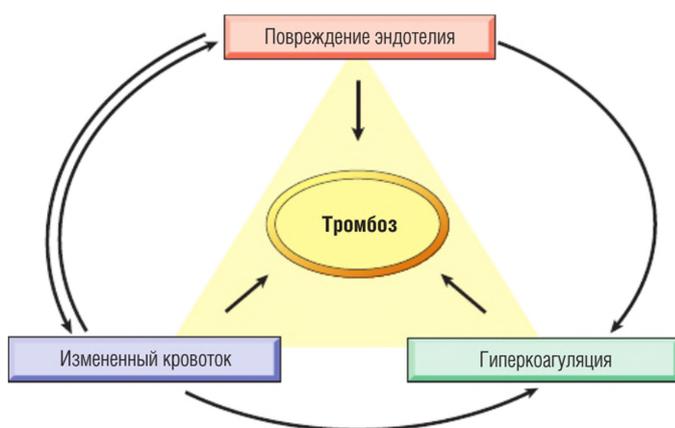


РИС. 4.12 Триада Вирхова при тромбозе. Целостность эндотелия — самый важный фактор. Повреждение эндотелиальных клеток также может изменить местный кровоток и повлиять на коагуляцию. Аномальный кровоток (стаз и турбулентность), в свою очередь, может вызвать повреждение эндотелия. Факторы действуют независимо или совместно, способствуя тем самым формированию тромба.

Повреждение эндотелия. Повреждение эндотелия особенно важно при формировании тромба в сердце или артериальном русле, где скорость кровотока высока и может препятствовать коагуляции, мешая адгезии тромбоцитов и вымывая факторы коагуляции. Таким образом, формирование тромба внутри камер сердца (например, после повреждения эндокарда при инфаркте миокарда), на изъязвленных бляшках в артериях при атеросклерозе или на участках травмы либо воспаления (*вакулита*) в большей степени является следствием повреждения эндотелия.

Физическая утрата эндотелия приводит к оголению субэндотелиального ВКМ, адгезии тромбоцитов, высвобождению тканевого фактора и местному истощению запасов PGI_2 и активаторов плазминогена. Нужно отметить, что для участия в тромбообразовании эндотелию необходимо утратить свою целостность и что любое изменение баланса протромботических и антитромботических свойств эндотелия может повлиять на местный процесс коагуляции (см. рис. 4.6).

Таким образом, эндотелиальная дисфункция может привести к образованию большего количества прокоагулянтных факторов (например, молекул адгезии тромбоцитов, тканевого фактора, ингибиторов активатора плазминогена) или к синтезу меньшего количества антикоагулянтных факторов (например, тромбомодулина, PGI_2 , тканевого активатора плазминогена). Эндотелиальная дисфункция может быть индуцирована разнообразными факторами, включая гипертензию, турбулентность тока крови, бактериальные эндотоксины, радиационное повреждение, метаболические нарушения (такие как гомоцистеинемия или гиперхолестеринемия) и токсины сигаретного дыма.

Нарушения кровотока. *Турбулентность кровотока* вызывает дисфункцию или повреждение эндотелия, приводящее к тромбозу, а также формирует обратный кровоток и локальный стаз. *Стаз крови* (остановка кровотока) — основная причина развития тромбов вен [25]. Нормальный кровоток *ламинарен (слоист)*, и тромбоциты (и другие клеточные элементы) располагаются в нем в центре просвета сосуда, отделяясь от эндотелия медленно текущим слоем плазмы. При нарушениях кровотока:

- активируется эндотелий, увеличивая прокоагулянтную активность, адгезию лейкоцитов и т.д., частично за счет гемодинамически зависимых изменений экспрессии генов в эндотелиальных клетках [21];
- меняется ламинарность кровотока, что вынуждает тромбоциты контактировать с эндотелием [26];
- не происходят вымывание и растворение активированных факторов коагуляции за счет притока свежей крови и приток факторов, ингибирующих коагуляцию.

Турбулентность и стаз вносят свой вклад в тромбоз при некоторых клинических состояниях. Изъязвленная атеросклеротическая бляшка не только оголяет субэндотелиальный ВКМ, но и вызывает турбулентность. Аортальная и артериальная дилатации, назы-

ваемые *аневризмами*, являются результатом локального стаза и становятся благоприятными местами для тромбоза (см. главу 11).

Острый инфаркт миокарда локализуется на участках несокращенного миокарда и иногда сердечных аневризм и связан и со стазом, и с турбулентностью, которые усиливают формирование пристеночных сердечных тромбов (см. главу 12).

Ревматический стеноз митрального клапана приводит к дилатации и фибрилляции левого предсердия. Дилатированное предсердие является местом глубокого стаза и первичной локализации формирующихся тромбов (см. главу 12).

Повышенная вязкость крови (как при истинной полицитемии; см. главу 13) увеличивает резистентность кровотока и приводит к стазу в мелких сосудах.

Деформированные эритроциты при серповидно-клеточной анемии (см. главу 14) обуславливают сосудистую окклюзию с последующим стазом, предрасполагающим опять же к тромбозу.

Гиперкоагуляция крови. Гиперкоагуляция (называемая также *тромбофилией*) — нечастая причина тромбоза, но тем не менее является компонентом, доминирующим в некоторых ситуациях. Гиперкоагуляция — это любое изменение коагуляции, которое ведет к тромбозу. Состояния гиперкоагуляции подразделяют на *первичные (генетические)* и *вторичные (приобретенные)* нарушения (табл. 4.2) [27–29]:

- примерно от 2 до 15% европеоидов имеют однонуклеотидную мутацию фактора V (названную *мутацией Лейдена* в честь города в Нидерландах, где она была открыта). Среди пациентов с рецидивирующим тромбозом глубоких вен частота этих мутаций относительно высока ($\approx 60\%$). Мутации приводят к замене глутамина на аргинин в 506-й позиции, которая делает фактор V резистентным к расщеплению С-белком. В результате теряется важный антитромботический путь обратной регуляции (см. рис. 4.6). На самом деле гетерозиготы имеют 5-кратный риск развития венозного тромбоза, а гомозиготы — 50-кратный [30];
- изменение одного нуклеотида (G20210A) в 3'-нетранслированном участке гена протромбина — это другая часто встречающаяся мутация у лиц с гиперкоагуляцией (от 1 до 2% популяции). Она проявляется повышенным уровнем протромбина и почти утроенным риском развития венозного тромбоза [28, 31];
- повышенные уровни гомоцистеина участвуют в развитии артериального и венозного тромбоза, а также атеросклероза (см. главу 11). Протромботические эффекты гомоцистеина, возможно, развиваются вследствие формирования тиоэфирных связей между метаболитами гомоцистеина и различными белками, включая фибриноген [32]. Заметное повышение уровней гомоцистеина может быть вызвано наследственным дефицитом цистатион- β -синтетазы. Вариантная форма фермента 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы

ТАБЛИЦА 4.2 Состояния гиперкоагуляции

Первичные нарушения

Частые

Мутации фактора V (мутация G1691A, мутация Лейдена)

Мутация протромбина (вариант G20210A)

5,10-Метилентетрагидрофолат-редуктаза (гомозиготная мутация C677T)

Повышенные уровни факторов VIII, IX, XI или фибриногена

Редкие

Недостаточность антитромбина III

Недостаточность С-белка

Недостаточность S-белка

Очень редкие

Нарушения фибринолиза

Гомозиготная гомоцистеинурия (недостаточность цистатион- β -синтетазы)

Вторичные нарушения

Высокий риск тромбоза

Длительная иммобилизация при постельном режиме

Инфаркт миокарда

Фибрилляция предсердий

Повреждение ткани (хирургическое, перелом, ожог и др.)

Злокачественные опухоли

Протезированные сердечные клапаны

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Антифосфолипидный синдром

Низкий риск тромбоза

Кардиомиопатия

Нефротический синдром

Гиперэстрогения (беременность и постнатальный период)

Использование оральных контрацептивов

Серповидно-клеточная анемия

Курение

вызывает среднюю гомоцистеинемию у 5–15% европеоидов и азиатов. Эта этиологическая причина гиперкоагуляции встречается так же часто, как мутация фактора V Лейдена [27]. Добавление фолиевой кислоты, пиридоксина (витамина B₆) и/или витамина B₁₂ может уменьшить концентрацию гомоцистеина в плазме (стимулируя его метаболизм), но это не снижает риск тромбоза, поднимая вопрос о значимости даже легкой гомоцистеинемии [33];

- редкими наследственными причинами гиперкоагуляции могут быть недостаточность антитромбина III, С- или S-белка. У таких пациентов в юности или в раннем периоде полового созревания развиваются тромбоз вен и тромбозмобилическая болезнь [27]. Вариантный полиморфизм генов факторов коагуляции может привести к повышению их синтеза и увеличивает риск развития венозного тромбоза [34].

Наиболее распространенные тромбофилические генотипы обнаруживаются в различных популяциях (гетерозиготных по фактору V и гетерозиготных по протромбину), обеспечивая умеренно повышенный риск тромбоза. Большинство индивидов с этими гено-

типами в здоровом состоянии не имеют тромботических осложнений. Тем не менее мутации фактора V и протромбина достаточно часто встречаются как среди гомозигот, так и среди гетерозигот. Такие генотипы обуславливают высокий риск развития тромбоза [35]. Более того, у индивидов с этими мутациями значительно повышена частота развития венозного тромбоза при наличии других приобретенных факторов риска (например, во время беременности или при длительном постельном режиме). Таким образом, гетерозиготность по фактору V Лейдена (который сам по себе имеет лишь незначительное влияние) в сочетании с вынужденной неподвижностью, например при длительном перелете, может вызвать тромбоз глубоких вен. Следовательно, у пациентов старше 50 лет, страдающих тромбозом, даже при наличии приобретенных факторов риска должны приниматься во внимание наследственные причины гиперкоагуляции [36, 37].

В отличие от наследственных заболеваний патогенез приобретенной тромбофилии часто является многофакторным (см. табл. 4.2). В некоторых случаях (например, при сердечной недостаточности или травме) стаз или повреждение сосуда может быть более важно. Гиперкоагуляция вследствие приема оральных контрацептивов или гиперэстрогении беременности, возможно, вызвана повышенным синтезом в печени факторов коагуляции и сниженным синтезом антикоагулянтов [38]. При диссеминированных злокачественных новообразованиях высвобождение прокоагулянтных опухолевых продуктов ведет к развитию тромбоза [39]. Гиперкоагуляция в пожилом возрасте может быть снижена с помощью эндотелиального PGI₂. Курение и ожирение усиливают гиперкоагуляцию, но механизмы этого влияния неизвестны.

Среди приобретенных тромбофилий две являются наиболее важными в клинике.

Синдром гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения развивается при назначении нефракционированного гепарина, который может вызвать появление антител к комплексам гепарина и тромбоцитарного фактора 4 на поверхности тромбоцитов (см. главу 14), а также к комплексам гепариноподобных молекул и белков, подобных тромбоцитарному фактору 4, на эндотелиальных клетках [40–42]. Связывание этих антител с тромбоцитами приводит к активации, агрегации и истощению тромбоцитов (отсюда термин «тромбоцитопения» в названии синдрома). Это воздействие на тромбоциты и повреждение эндотелия обуславливают развитие *протромботического статуса* даже при введении гепарина и малом количестве тромбоцитов. Новый низкомолекулярный гепарин приводит к формированию антител менее часто, но все еще вызывает тромбоз при уже сформированных антителах [41]. Другие антикоагулянты, например фондапаринукс (пентасахаридный ингибитор фактора X), тоже могут вызвать синдром, подобный гепарин-индуцированной тромбоцитопении, но это происходит реже [42].

Антифосфолипидный синдром [43] (ранее называли *антикоагулянтным синдромом при системной красной волчанке*). Этот синдром имеет разнообраз-

ные клинические проявления, включая рекуррентный тромбоз, изменения поведения, тромбоэндокардит сердечных клапанов и тромбоцитопению. В зависимости от пораженного участка сосудистого русла клиническими проявлениями могут быть легочная эмболия (из глубоких вен нижних конечностей), легочная гипертензия (в результате рекуррентной субклинической легочной эмболии), инсульт, инфаркт кишечника или почечная гипертензия. Самопроизвольное патологическое прерывание беременности может быть связано с антитело-опосредованным ингибированием активности тканевого активатора плазминогена, необходимой для инвазии трофобласта в стенку матки. Антифосфолипидный синдром также является причиной почечной микроангиопатии, приводящей к почечной недостаточности со множественным капиллярным и артериальным тромбозом (см. главу 20).

Название «антифосфолипидный синдром» является не совсем правильным, т.к. считается, что наиболее важные патологические эффекты опосредованы связыванием антител с эпитопами на белках плазмы крови (например, протромбине), которое неким образом индуцируется или «обеспечивается» фосфолипидами. *In vivo* эти антитела индуцируют *гиперкоагуляцию* через повреждение эндотелия, через непосредственную активацию тромбоцитов и системы комплемента и путем взаимодействия с каталитическими доменами определенных факторов коагуляции [43]. *In vitro* (в отсутствие тромбоцитов и эндотелия) антитела взаимодействуют с фосфолипидами и таким образом ингибируют коагуляцию. Часто антитела дают ложноположительную серологическую реакцию на сифилис, поскольку антигеном в стандартном исследовании служит кардиолипин.

Антифосфолипидный синдром имеет первичные и вторичные формы. Пациенты с установленным аутоиммунным заболеванием, например системной красной волчанкой (см. главу 6), имеют *вторичный антифосфолипидный синдром* (отсюда и ранее использовавшийся термин «антикоагулянтный синдром при системной красной волчанке»). При *первичном антифосфолипидном синдроме* у пациентов развиваются признаки гиперкоагуляции, но без признаков аутоиммунных заболеваний. Изредка это происходит в случае использования некоторых лекарственных препаратов или при некоторых инфекциях. Злокачественный антифосфолипидный синдром характеризуется распространенным тромбозом мелких сосудов и полиорганной недостаточностью. Смертность при этой особенно агрессивной форме составляет 50% [44]. Наличие антител усложняет проведение хирургических вмешательств. Например, ≈ 90% пациентов с антифосфолипидными антителами, подвергающихся сердечной хирургии, имеют осложнения, связанные с антителами [45]. Терапия включает антикоагуляцию и иммуносупрессию. Антифосфолипидные антитела ассоциируются с развитием тромбоцитопенической пурпуры, но они также обнаруживаются у 5–15% здоровых людей. Этот факт свидетельствует о том, что для развития развернутого синдрома необходимо определенное количество антител.

Морфология. Тромбы могут образовываться в любой части сердечно-сосудистой системы (например, в камерах сердца, на клапанах, в артериях, венах или капиллярах). Размер и форма тромба зависят от места расположения и причины формирования. Артериальные или сердечные тромбы обычно появляются на участках турбулентности кровотока или поврежденного эндотелия; венозные тромбы образуются на участках стаза. Тромбы очагово спаяны с прилежащей сосудистой поверхностью. Артериальные тромбы имеют тенденцию к ретроградному росту по отношению к точке прикрепления, а венозные тромбы растут в направлении кровотока (таким образом, и те и другие растут по направлению к сердцу). Растущая часть тромба часто плохо прикреплена и подвержена фрагментации и образованию эмболов.

Макро- и микроскопически в тромбах определяется слоистость, названная *линиями Зана*. Они представляют собой бледные отложения фибрина и тромбоцитов, перемежающиеся с темно-красными слоями эритроцитов. Такая слоистость означает, что тромб формируется в текущей крови. Наличие линий Зана позволяет отличать тромб от посмертного сгустка (см. далее).

Тромбы, образующиеся в камерах сердца или в просвете аорты, называют *пристеночными*. Нарушения сокращения миокарда (при аритмии, дилатационной кардиомиопатии, инфаркте миокарда) или эндокардиальное повреждение (миокардит, травма после катетеризации) потенцируют развитие пристеночных сердечных тромбов (рис. 4.13А), тогда как атеросклеротическая бляшка и аневризматическое расширение являются предшественниками аортального тромбоза (см. рис. 4.13Б).

Артериальные тромбы обычно обтурирующие. Наиболее распространенные места в порядке убывания частоты — коронарные артерии, артерии головного мозга и бедренные артерии. Как правило, артериальные тромбы представляют собой крошащуюся массу из тромбоцитов, фибрина, эритроцитов и распадающихся лейкоцитов. Обычно артериальные тромбы локализуются на поврежденной атеросклеротической бляшке, другие повреждения сосудов (васкулит, травма) могут быть скрытой причиной.

Венозный тромбоз (флеботромбоз) чаще окклюзионный, с тромбами, формирующими слепок в просвете сосуда. Поскольку эти тромбы образуются в застой-

ном венозном кровотоке, они имеют тенденцию к большему содержанию адгезированных эритроцитов и относительно малому количеству тромбоцитов. В связи с этим венозные тромбы называют *красными* или *застойными*. Чаще всего поражаются вены нижних конечностей (90%). В поражение вовлечены также вены верхних конечностей, перипростатическое сплетение, вены яичников или околопочечные вены. При особых обстоятельствах тромбоз может поражать синусы твердой мозговой оболочки, портальную или печеночную вену.

Иногда за венозные тромбы принимают *посмертные сгустки*. Эти сгустки имеют желатиноподобную консистенцию, темно-красный свисающий участок, в котором эритроциты оседают под влиянием гравитации, и желтый верхний слой («куриный жир»); они не прикреплены к стенке прилежащего сосуда. В отличие от них красные тромбы твердые, с хорошо видимыми при макро- и микроскопическом исследовании линиями Зана и прикреплены к стенке сосуда.

Тромбы на клапанах сердца называют *вегетациями*. Гематогенные бактерии или грибы могут адгезироваться к поверхности поврежденных клапанов (например, при ревматической болезни сердца) или напрямую приводить к повреждению клапанов; в обоих случаях повреждение эндотелия и нарушение кровотока могут запустить формирование больших тромботических масс. Такое заболевание называют *инфекционным эндокардитом* (см. главу 12). Асептические вегетации могут наблюдаться на неинфицированных клапанах у пациентов с гиперкоагуляцией. Такие вегетации называют *небактериальным тромботическим эндокардитом* (см. главу 12). Редко при системной красной волчанке развивается асептический бородавчатый эндокардит (*эндокардит Либмана–Сакса*) (см. главу 6).

Развитие тромба. Если пациент выживает после первичного тромбоза, тромб в течение нескольких дней или недель проходит следующие этапы развития:

- *прогрессию*. Тромб дополнительно накапливает тромбоциты и фибрин (см. ранее);
- *эмболию*. Тромбы отрываются и перемещаются на другие участки сосудистого русла (см. далее);
- *расплавление*. Расплавление является результатом фибринолиза, который может привести к

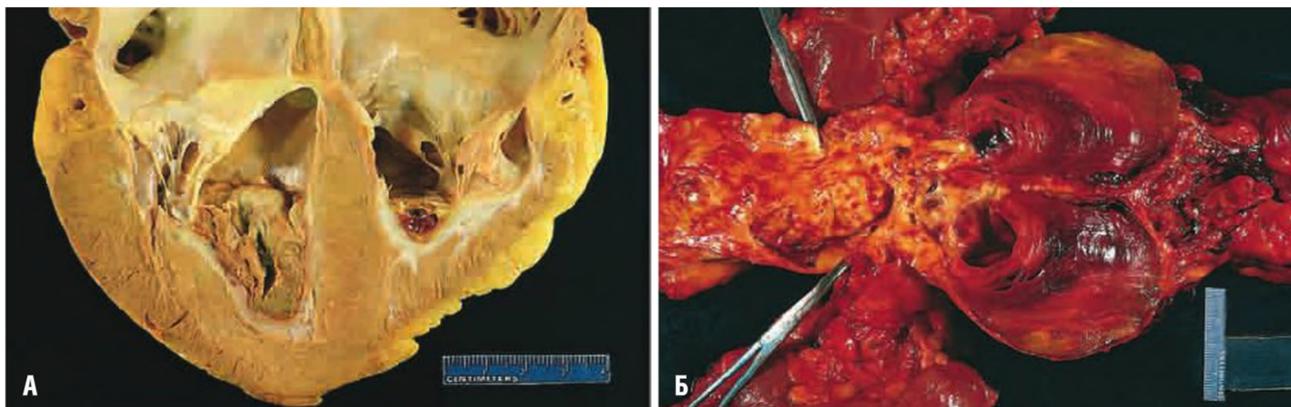


РИС. 4.13 Пристеночные тромбы. (А) Тромб в области вершечек левого и правого желудочков сердца, прилежащий к белому фиброзному рубцу. (Б) Слоистый тромб в дилатированной аневризме брюшной аорты. Многочисленные крошащиеся пристеночные тромбы также локализуются на выраженных атеросклеротических повреждениях более проксимальной аорты (слева).

быстрому уменьшению или исчезновению тромбов. С другой стороны, интенсивное отложение фибрина и взаимосвязи в старых тромбах делают их резистентными к лизису. Этим объясняется эффективность таких фибринолитических агентов, как тканевый активатор плазминогена (например, в участках коронарного тромбоза), только на ранних этапах тромбообразования;

- **организацию и реканализацию.** Старые тромбы организуются, врастая внутрь эндотелия, клеток гладких мышц и фибробластов (рис. 4.14). В итоге формируются капиллярные каналы, которые восстанавливают просвет сосуда для кровотока, но не полностью.

Тем не менее ранние капиллярные каналы не восстанавливают кровоток в окклюзированном сосуде; дальнейшая реканализация может превратить тромб в незначительную массу соединительной ткани, которая впоследствии инкорпорируется в стенку сосуда. В итоге после ремоделирования и контракции мезенхимальных элементов только фиброзная глыба может напомнить об изначальном тромбе. Иногда центральные части тромбов претерпевают ферментное переваривание, вероятно в результате высвобождения лизосомных ферментов из застрявших лейкоцитов и тромбоцитов. В случаях бактериемии такие тромбы инфицируются, образуя воспалительную массу, которая разъедает и ослабляет сосудистую стенку. Если это происходит бесконтрольно, то может закончиться образованием микозной аневризмы (см. главу 11).

Клинические исходы. Тромбы имеют большое клиническое значение, поскольку они могут привести к обструкции артерий и вен и стать источниками эмболов. Какой симптом будет доминировать, зависит от локализации тромбов. Венозные тромбы могут вызвать застой и отек в сосудистом русле дистальнее обструкции, а также послужить источником легочной эмболии и привести к летальному исходу (см. далее). Артериальные тромбы также могут быть источником

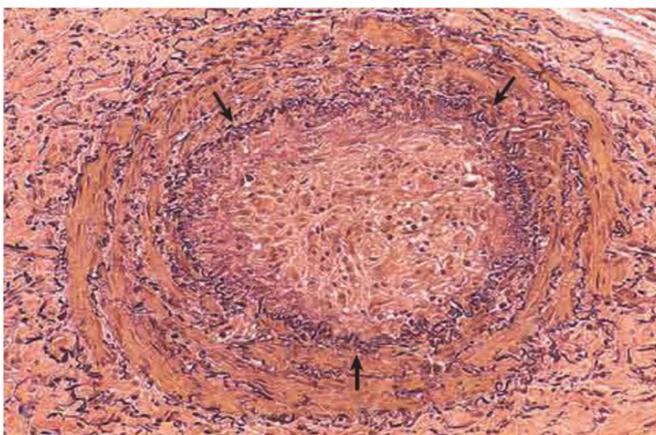


РИС. 4.14 Тромб в артерии под небольшим увеличением (окрашенная эластическая ткань). Первоначальный просвет, ограниченный внутренней эластической мембраной (стрелки) и полностью заполненный организуемым тромбом, перфорирован множественными реканализованными протоками (белые пространства).

эмболии и вызвать нисходящие инфаркты, а окклюзия тромбом в опасных точках (например, коронарных артерий) может иметь фатальные клинические последствия.

Венозный тромбоз (флеботромбоз). Большинство венозных тромбов образуются в поверхностных или глубоких венах ног [25]. Поверхностные венозные тромбы обычно располагаются в подкожных венах, на участках варикозных расширений. Такие тромбы могут вызвать местный застой крови, отек, боль и уплотнение, однако редко дают эмболы. Тем не менее отек и нарушенный венозный дренаж предрасполагают кожу нижних конечностей к инфекциям в результате мелких травм с развитием трофических язв. Тромбоз глубоких вен (в крупных венах ноги выше или ниже колена, например в подколенных, бедренных и подвздошных) — более серьезное поражение, поскольку такие тромбы часто отрываются и ведут к легочной эмболии с развитием инфарктов легкого (см. далее, а также главу 15). Тромбы глубоких вен могут вызвать местный отек и боль, но обструкция этих вен может быть быстро скомпенсирована коллатеральным кровотоком. Часто тромбоз глубоких вен протекает бессимптомно (≈ 50% случаев), его диагностируют ретроспективно после эмболии.

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей сопровождается гиперкоагуляцией (см. табл. 4.2). Распространенными факторами риска являются постельный режим и иммобилизация (т.к. в этих условиях уменьшается сократительная функция мышц ног, что приводит к снижению венозного оттока), а также хроническая сердечная недостаточность (причина сниженного венозного оттока). Травма, хирургическая операция, ожоги и другие поражения не только делают человека неподвижным, но и связаны с повреждением сосудов, высвобождением прокоагулянтов из поврежденных тканей, повышенным синтезом факторов коагуляции в печени и изменением выработки тканевого активатора плазминогена.

В развитии тромбоцитопенической пурпуры беременных участвуют многие факторы. Системная гиперкоагуляция возможна в случае поздней беременности, попадания амниотической жидкости в кровь матери в момент родов и в послеродовом периоде. Опухоль-ассоциированное воспаление, факторы коагуляции (тканевый фактор, фактор VIII) и прокоагулянты (например, муцин), высвободившиеся из опухолевых клеток, — все это повышает риск развития при диссеминированных злокачественных опухолях тромбоэмболии, которую называют *мигрирующим тромбофлебитом* или *синдромом Труссо* [39, 46]. Пожилой возраст тоже является фактором риска развития тромбоза глубоких вен.

Артериальный и сердечный тромбоз. Основная причина артериального тромбоза — атеросклероз, который сопровождается утратой целостности эндотелия и изменением артериального кровотока (см. рис. 4.13Б). Инфаркт миокарда может спровоцировать образование пристеночных сердечных тромбов, приводя к нарушению сократимости сердечной мышцы и повреждению прилежащего эндокарда (см. рис. 4.13А).

Повреждение миокарда при ревматизме может вызвать образование пристеночных тромбов в предсердиях (см. ранее). Кроме обструкции в местах образования, пристеночные сердечные тромбы и артериальные тромбы могут отрываться и превращаться в тромбоэмболы, вызывая эмболию периферических артерий. Чаще всего поражаются головной мозг, почки и селезенка, поскольку имеют богатую сосудистую сеть, но возможно повреждение любой ткани.

СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

Заболевания, начиная с послеродовых осложнений и заканчивая прогрессирующей злокачественной опухолью, могут осложняться ДВС-синдромом, который проявляется стремительным или постепенным образованием фибриновых тромбов в сосудах микроциркуляторного русла. Эти тромбы не визуализируются макроскопически, но видны при микроскопическом исследовании и могут вызвать диффузную недостаточность кровообращения, особенно в головном мозге, легких, сердце и почках. Усложняют ситуацию широко распространенный тромбоз сосудов микроциркуляторного русла, приводящий к резкому снижению числа тромбоцитов и белков коагуляции (отсюда и второе название ДВС-синдрома — *коагулопатия потребления*), и активация фибринолитических механизмов.

Таким образом, первичные тромботические заболевания могут привести к геморрагической катастрофе. Необходимо подчеркнуть, что ДВС не является первичным заболеванием, но может развиваться при любом заболевании, влияющем на активацию тромбина [47].

Эмболия

Эмбол — свободно циркулирующая твердая, жидкая или газообразная масса, расположенная внутри сосуда и переносимая кровью в отдаленные места. Термин «эмбол» был предложен Рудольфом Вирховым в 1848 г. для описания объектов, которые попали в кровеносные сосуды и блокировали кровоток.

Практически все эмболы представляют собой части оторвавшихся тромбов, что обуславливает использование термина «тромбоэмболия». В редких случаях эмболами могут быть капли жира, пузырьки воздуха или азота, продукты распада атеросклеротической бляшки (*холестериновые эмболы*), фрагменты опухоли или костного мозга, а также инородные тела (например, пули). При отсутствии особых условий эмболию следует рассматривать как тромботическую.

Эмболы часто застревают в мелких сосудах, ограничивающих их дальнейшее продвижение, что ведет к частичной или полной сосудистой окклюзии. Тромбоэмболия приводит к развитию *ишемического некроза* (инфаркта) прилежащей ткани. Эмболы могут оказаться в любой части сосудистого русла. Клинический исход эмболии зависит от локализации эмбола (в легочной или системной циркуляции).

ЛЕГОЧНАЯ ЭМБОЛИЯ

С 1970 г. в США частота легочной эмболии составляет 2–4 на 1000 госпитализированных пациентов. Цифры меняются в зависимости от возраста и диагноза пациентов (например, операции, беременность и злокачественные опухоли повышают риск) [48]. За последние 25 лет распространенность фатальной легочной эмболии (по данным аутопсии) уменьшилась с 6 до 2%, тем не менее в США регистрируют ≈ 200 тыс. летальных исходов ежегодно [49]. Более чем в 95% случаев венозные эмболы образуются из тромбов глубоких вен нижних конечностей (выше колена). Важно понимать, что тромбоз глубоких вен развивается в 2–3 раза чаще, чем легочная эмболия [48].

Фрагменты тромбов глубоких вен нижних конечностей переносятся по венам с прогрессивно увеличивающимся диаметром и проходят с правой стороны сердца, прежде чем войти в легочную артерию. В зависимости от размера эмбола он может обтурировать главную легочную артерию, застрять в области бифуркации (*тромбоэмбол-«наездник»*) или продвигаться в более тонкие, ветвящиеся артериолы (рис. 4.15). Зачастую наблюдается множественная эмболия. Множественные эмболы являются таковыми или с самого начала, или возникают последовательно, когда крупный эмбол дробится на отдельные части в момент закупорки. Риск развития множественной эмболии у пациента с одним эмболом довольно высок. Изредка эмболы проходят через дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки, попадая таким образом в системный кровоток (*парадоксальная эмболия*). Данная глава содержит лишь краткий обзор легочной эмболии [49–51]:

- большинство легочных эмболий (60–80%) не сопровождаются выраженными клиническими симптомами вследствие небольшого размера эмбола. В конечном итоге такие эмболы организуются и инкорпорируются в сосудистую стенку; в некоторых случаях организация эмбола завершается образованием сети тонких фибриновых перемычек;



РИС. 4.15 Эмбол из глубоких вен нижней конечности, обтурирующий ветвь легочной артерии.

- внезапная смерть, правожелудочковая недостаточность (так называемое *легочное сердце*) или сердечно-сосудистая недостаточность возможны при эмболии $\geq 60\%$ легочных капилляров;
- эмболическая обструкция артерий среднего калибра может вызвать, как правило, легочное кровотечение, а не инфаркт легкого, т.к. благодаря двойному кровоснабжению неповрежденные бронхиальные артериальные сосуды продолжают доставлять кровь в легкие. Однако такая эмболия при левосторонней сердечной недостаточности (и, как следствие, слабом бронхиальном артериальном кровотоке) нередко приводит к развитию обширного инфаркта;
- эмболическая обструкция конечных ветвей легочных артериол обычно приводит к последующему инфаркту;
- последствием длительной множественной эмболии нередко бывает легочная гипертензия с правожелудочковой недостаточностью.

СИСТЕМНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ

Системная тромбоэмболия указывает на происхождение эмболов из артериальной системы. Большинство эмболов (80%) отрываются от внутрисердечных пристеночных тромбов, две трети которых ассоциированы с инфарктами левожелудочковой локализации, а одна треть связана с дилатацией левого предсердия и фибрилляцией. Остальные эмболы возникают из тромбов, сформировавшихся на поверхности аортальных аневризм или изъязвленных атеросклеротических бляшек, а также при фрагментации вегетаций на створчатых клапанах. Очень небольшая фракция системных эмболов, вероятно, возникает в венах, но попадает в артериальную циркуляцию через дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки (*парадоксальная эмболия*). 10–15% системных эмболов имеют неизвестное происхождение. В отличие от венозных эмболов, располагающихся в одном сосудистом русле (легкие), артериальные эмболы могут «путешествовать». Область их окончательной локализации зависит от места происхождения тромбоэмбола и относительного кровотока через нижележащие ткани. Основные области артериальной эмболии — нижние конечности (75% случаев) и головной мозг (10% случаев), в меньшей степени — кишечник, почки, селезенка и верхние конечности. Последствия эмболии зависят от восприимчивости ткани к ишемии, калибра обтурированного сосуда и наличия коллатерального кровоснабжения. Как правило, артериальная эмболия вызывает инфаркт пораженных тканей.

ЖИРОВАЯ И КОСТНОМЗГОВАЯ ЭМБОЛИЯ

После переломов трубчатых костей (содержащих жирный костный мозг) или травм мягких тканей в кровотоке обнаруживаются микроскопические жировые капли с элементами кроветворной фракции костного мозга. Жир попадает в кровоток при разрыве синусоидных капилляров костного мозга или венул в поврежденных тканях. Жировые тромбоэмболы и тром-

боэмболы легочной артерии часто обнаруживают после сердечно-легочной реанимации, но они не имеют клинического значения. Хотя жировая и костномозговая эмболия наблюдается у 90% больных с серьезными скелетными повреждениями (рис. 4.16), клинические симптомы регистрируются менее чем в 10% случаев.

Термин «синдром жировой эмболии» применяют в отношении небольшого количества пациентов, у которых развиваются видимые симптомы. Синдром жировой эмболии характеризуется легочной недостаточностью, неврологическими симптомами, анемией и тромбоцитопенией. Это состояние заканчивается летальным исходом в 5–15% случаев [52, 53]. Как правило, симптомы (внезапно начавшееся тахипноэ, одышка и тахикардия) появляются через 1–3 дня после повреждения. Могут возникнуть неврологические симптомы — раздражительность и беспокойство с прогрессированием в делирий или кому. Тромбоцитопения связана с адгезией тромбоцитов к каплям жира и последующей агрегацией или секвестрацией в селезенке. Анемия может развиваться из-за агрегации эритроцитов и/или гемолиза. При быстром развитии тромбоцитопении образуются диффузные петехиальные кровоизлияния (20–50% случаев), которые могут быть использованы в качестве важного диагностического признака.

Патогенез синдрома жировой эмболии заключается, скорее всего, в механической обструкции и биохимическом повреждении [52]. Жировые микроэмболы обтурируют легочное и мозговое микроциркуляторное русло; сосудистая окклюзия отягощается локальной агрегацией тромбоцитов и эритроцитов. Эти нарушения далее усугубляются высвобождением свободных жирных кислот из жировых капель, вызывая локальное токсическое повреждение эндотелия; активация тромбоцитов и мобилизация гранулоцитов (свободными радикалами, протеазами и эйкозаноидами) завершают сосудистую атаку. Поскольку при обработке препаратов ткани веществами, обычно используемыми при парафиновой заливке, липиды растворяются,

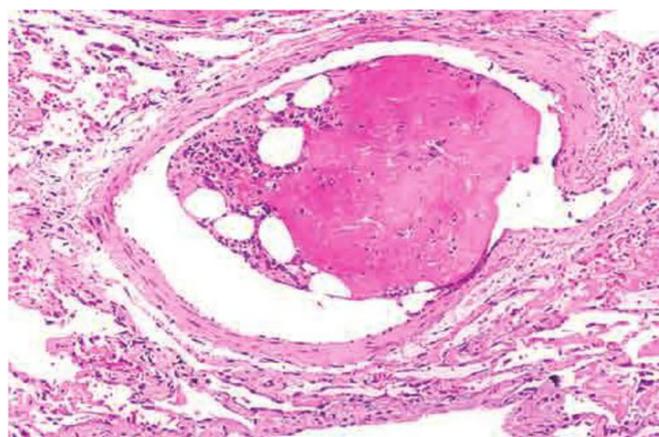


РИС. 4.16 Костномозговой эмбол в легочном кровотоке. Клеточные элементы в левой части эмбола — предшественники кроветворных клеток, в то время как пустые вакуоли являются жиром костного мозга. Относительно однородная красная область в правой части эмбола — рано организующийся тромб.

для микроскопической демонстрации жировых капель не в костном мозге, как правило, необходимы специализированные методы обработки и окрашивания, включая получение замороженных срезов и специальное окрашивание на жиры.

ВОЗДУШНАЯ ЭМБОЛИЯ

Пузырьки газа, попадая в циркулирующую кровь и формируя объемные массы, могут обтурировать сосудистый поток и привести к дистальному ишемическому повреждению. Например, небольшое количество воздуха, попавшее в коронарную артерию во время операций по восстановлению кровотока или в спинальный кровоток при нейрохирургических вмешательствах, выполняемых в позиции пациента сидя, может окклюзировать кровоток, что повлечет за собой необратимые последствия. Клинические признаки появляются в малом круге кровообращения после попадания в кровоток более 100 мл воздуха. Воздух, как правило, попадает в кровоток во время акушерских процедур или при повреждении грудной клетки [54].

Специфическая форма газовой эмболии, называемая *декомпрессионной болезнью* (или *кессонной болезнью*), наблюдается, когда внезапно понижается атмосферное давление [55]. Этому риску подвержены аквалангисты, водолазы и подводные рабочие-строители. Когда воздух вдыхают под высоким давлением (например, во время глубоководного погружения), увеличенное количество газа (особенно азота) растворяется в крови и тканях. При слишком быстром подъеме водолаза (сбрасывании давления) растворенные в крови и тканях организма газы начинают выделяться в виде пузырьков в кровь и разрушать стенки клеток и кровеносных сосудов, блокировать кровоток.

Стремительное формирование пузырьков газа в скелетных мышцах, суставах и поддерживающих околоуставных тканях ассоциируется с болезненным состоянием, называемым *изгибом*¹. В сосудах легких пузырьки газа вызывают отек, кровотечение, местный ателектаз или эмфизему, приводя к развитию респираторного дистресс-синдрома (удушья). Хроническая форма декомпрессионной болезни обусловлена персистированием газовых эмболов в костях, что приводит к образованию множественных очагов ишемического некроза с наиболее частым поражением головок бедренных и плечевых костей, а также голеней.

Основным методом лечения острой декомпрессионной болезни является рекомпрессия. Больного следует поместить в барокамеру, где под влиянием повышенного атмосферного давления образовавшиеся при быстрой декомпрессии пузырьки газа в крови и тканях быстро уменьшаются и газы снова растворяются. При последующей медленной декомпрессии происходит постепенное всасывание и выдыхание газов, предотвращающее образование обструктивных пузырьков.

¹ Термин возник в 80-х гг. XIX в.; при поражении больные характерно выгибали спину, подобно тому как это делали женщины, следуя моде, что называлось греческим изгибом. — *Прим. научн. ред. перев.*

ЭМБОЛИЯ АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТЬЮ

Это серьезное, но, к счастью, редкое осложнение родов и ближайшего постнатального периода (1 случай на 40 тыс. родов). Уровень смертности при эмболии амниотической жидкостью составляет до 80%, ставя ее на пятое место среди причин материнской смертности в мире. В США около 10% материнских смертей происходят из-за эмболии амниотической жидкостью и ≈ 85% выживших после нее имеют неврологические нарушения [56]. Клиническая картина характеризуется внезапным развитием тяжелой одышки, цианозом и гипотензивным шоком, сопровождаемым судорогами и комой. У пациента, пережившего первый кризис, как правило, развивается отек легких наряду с ДВС, которое возникает в 50% случаев вследствие высвобождения тромбогенных веществ после попадания амниотической жидкости в кровоток [56].

Основная причина — попадание амниотической жидкости в кровеносную систему беременной через разрывы плацентарных мембран и маточных вен. Как правило, отмечаются выраженный отек легких и диффузное альвеолярное повреждение (см. главу 15), а в легочной микроциркуляции обнаруживаются плоские эпителиальные клетки эмбриональной кожи, пушковые волосы, жир первородной смазки и муцин дыхательных путей или ЖКТ эмбриона (рис. 4.17). Появление системных тромбов, содержащих фибрин, указывает на развитие ДВС.

Инфаркт

Инфаркт — это область ишемического некроза, вызванного окклюзией приносящей артерии или венозного оттока в данной ткани. Инфаркт ткани — распространенная и чрезвычайно важная причина развития заболеваний. Больше 40% всех летальных исходов,

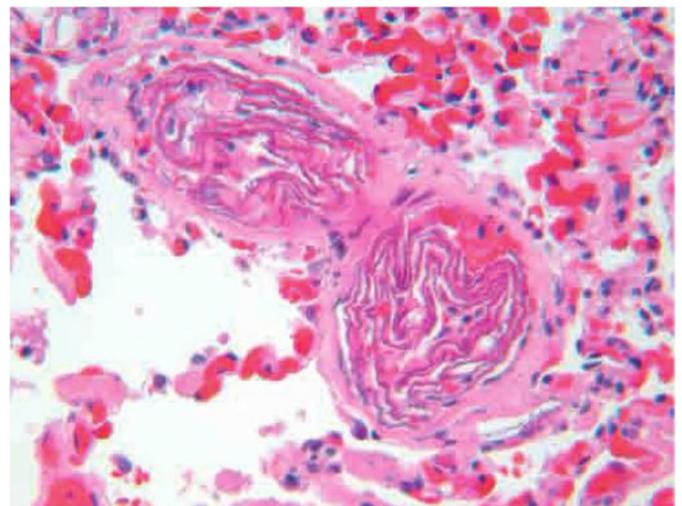


РИС. 4.17 Эмболия амниотической жидкостью. Две мелкие веточки легочной артерии забиты спиралевидными массами, образованными из плоского эпителия плода. Отчетливо видны отек и застой в легких с организующимися мелкими тромбами и ДВС [предоставлено Dr. Beth Schwartz, Baltimore, MD].

зарегистрированных в США, обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями (как правило, *инфарктами миокарда* или *головного мозга*). *Инфаркт легкого* — частое осложнение, наблюдаемое при определенных клинических ситуациях, *инфаркт кишечника* нередко заканчивается смертью, а *ишемический некроз конечностей (гангрена)* — распространенное осложнение сахарного диабета.

Причиной почти всех инфарктов являются тромбоз или эмболия, в большинстве случаев вследствие артериальной окклюзии. Иногда инфаркт развивается по другим причинам, например в результате локального вазоспазма, расширения атеромы, вторичной по отношению к внутривенному кровотоку, или внешней компрессии сосуда (например, опухолью). Редко причиной служат перегибание сосуда (например, перегиб яичка или заворот кишечника), компрессия сосуда при отеках (например, синдром повышения давления) или ущемлении в грыжевом мешке, а также травматический разрыв сосуда. Хотя венозный тромбоз может вызвать инфаркт, однако, как правило, при этом заболевании возникают венозная обструкция и застой. Обычно после наступления окклюзии довольно быстро налаживается коллатеральный кровоток, обеспечивая некоторый отток из области, что, в свою очередь, улучшает артериальный приток. Инфаркты, вызываемые венозным тромбозом, наиболее часто развиваются в органах с единственным венозным каналом для оттока (например, в яичке или яичнике).

Морфология. Инфаркты классифицируют по цвету, который отражает объем кровоизлияния, и наличие или отсутствию микробной инфекции. Выделяют *красные (геморрагические)* и *белые (анемические)* инфаркты, а также *септические* и *асептические* инфаркты.

Красные инфаркты (рис. 4.18А) возникают: (1) при венозных окклюзиях (например, яичника); (2) в рыхлых тканях (например, легочной), позволяющих крови скапливаться в зоне инфаркта; (3) в тканях с двойным кровообращением (например, тканях легкого и тонкой

кишки), обеспечивающим поступление крови в некротическую зону по необтурированным коллатеральным протокам (такой перфузии, однако, недостаточно для спасения ишемизированной ткани); (4) в застойных тканях из-за слабого венозного оттока; (5) после восстановления кровотока в месте предыдущей артериальной окклюзии и некроза (например, при фрагментации обтурирующего эмбола или ангиопластике тромботического повреждения).

Белые инфаркты (см. рис. 4.18Б) наблюдаются при артериальных окклюзиях или в плотных органах (например, сердце, селезенке и почках), где плотность ткани ограничивает объем крови, который может просочиться в область ишемического некроза из смежного капиллярного русла.

Как правило, инфаркты имеют клинообразную (треугольную) форму; в верхней части обычно располагается обтурированный сосуд, в основании — периферическая область органа (см. рис. 4.18). Если основание органа — серозная поверхность, возможно формирование прилежащего фибринозного экссудата. Вначале все инфаркты имеют нечеткие края и некоторое количество крови. Со временем края красных и белых инфарктов ограничиваются узким ободком застоя, возникающим в результате воспаления краевой области повреждения.

В компактных органах некоторое количество внесосудистых эритроцитов лизируется и высвобождает гемоглобин, оседающий в форме гемосидерина. Инфаркты, являющиеся результатом артериальных окклюзий, со временем бледнеют и очерчиваются (см. рис. 4.18Б). В губчатых органах кровоизлияние, как правило, слишком интенсивно, и насыщенный цвет повреждения остается (см. рис. 4.18А). Через несколько дней, однако, область кровоизлияния уплотняется и приобретает коричневый оттенок, отражающий накопление пигмента гемосидерина.

Наиболее важным гистологическим признаком инфаркта считается *ишемический коагуляционный некроз* (см. главу 1). Важно помнить, что, если окклюзия сосуда произошла незадолго (за несколько минут или часов) до смерти человека, при макро- или микроскопическом исследовании не будет никаких видимых гистологических изменений. Только через 4–12 час после окклюзии в ткани появляются видимые некротические изменения. Воспалительная реакция начинает появляться вдоль краев инфарктов в течение нескольких часов после инфаркта и обычно хорошо визуализируется к концу 1-х суток или на 2-й день. В конечном итоге воспалительная реакция сменяется репаративной, начиная с сохранившихся краев (см. главу 2). В тканях регенерация паренхимы может наблюдаться на периферии, где сохранилась подлежащая стромальная структура. Большинство инфарктов в конечном счете замещаются рубцом (рис. 4.19), за исключением инфарктов головного мозга. Ишемическое повреждение ткани ЦНС завершается *колликвационным некрозом* (см. главу 1).

Септические инфаркты наблюдаются, когда бактериальные колонии эмболизируются из сердечного клапана или когда микроорганизмы засевают зону некротической ткани. В этих случаях инфаркт преобразуется в *абсцесс* с более интенсивной воспалительной реакцией (см. главу 2). Дальнейшая организация инфаркта происходит по описанной ранее схеме.

Факторы, влияющие на развитие инфаркта. *Сосудистая окклюзия* может привести к различным по-

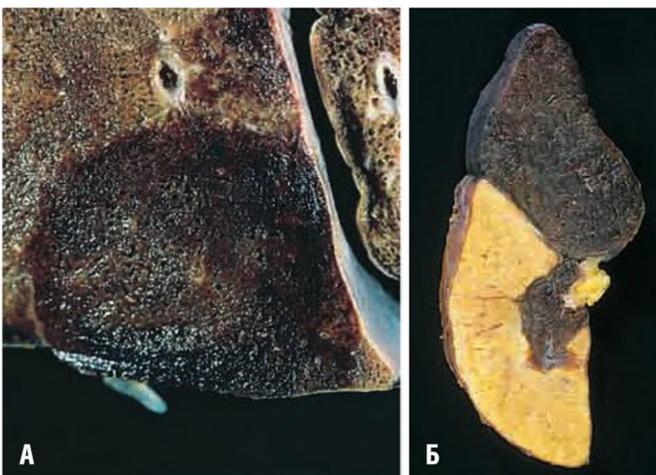


РИС. 4.18 Красный и белый инфаркты. (А) Геморрагический клинообразный (треугольный) инфаркт легкого (красный инфаркт). (Б) Резко отграниченный бледный инфаркт в селезенке (белый инфаркт).

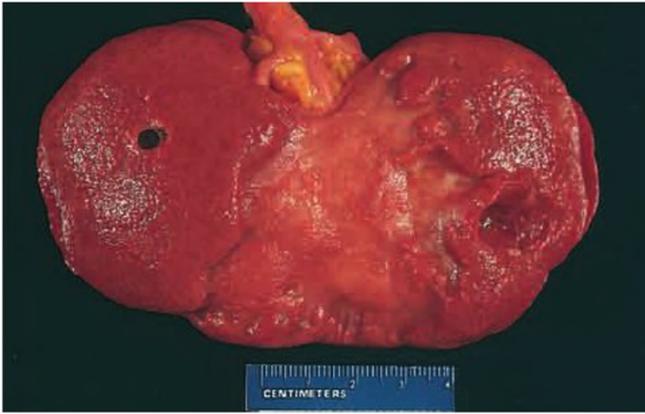


РИС. 4.19 Старый инфаркт почки, замещенный большим фиброзным рубцом.

следствиям — от минимального повреждения ткани (или даже его отсутствия) до фатального, т.е. смерти человека. Исход зависит главным образом от:

- *характера кровоснабжения тканей.* Возможность альтернативного кровоснабжения — самый важный фактор, влияющий на последствия окклюзии сосуда. Например, легкие имеют двойное кровоснабжение (легочное и бронхиальное артериальное), поэтому обструкция мелких легочных артериол не вызывает инфаркта у здорового человека с неповрежденной бронхиальной циркуляцией. Печень, имеющая двойное кровоснабжение (из печеночной артерии и портальной вены), а также кисти и предплечья с двойным радиальным и локтевым артериальным кровоснабжением относительно устойчивы к инфаркту. Напротив, кровоснабжение почек и селезенки — артериально-концевое, поэтому обструкция их сосудов, как правило, вызывает инфаркт;
- *темпа развития окклюзии.* При медленно протекающей окклюзии существует меньшая вероятность развития инфаркта благодаря некоторому запасу времени для формирования альтернативных путей перфузии. Например, мелкие межартериолярные анастомозы, обычно имеющие минимальный функциональный поток, соединяют три главные коронарные артерии сердца. При медленной обтурации одной из коронарных артерий (например, атеросклеротической бляшкой) поток в пределах этой *коллатеральной циркуляции* может увеличиться и стать достаточным для предотвращения инфаркта, даже если главная коронарная артерия в конечном итоге полностью обтурируется;
- *чувствительности тканей к гипоксии.* Нейроны подвергаются необратимому повреждению при отсутствии кровоснабжения в течение всего лишь 3–4 мин. Миокардиальные клетки, будучи более выносливыми, чем нейроны, погибают примерно через 20–30 мин после наступления ишемии. Напротив, фибробласты, расположенные в пределах миокарда, сохраняют жизнеспособность даже после длительной (в течение многих часов) ишемии (см. главу 12);

• *содержания кислорода в крови.* Частичная обструкция протока мелкого сосуда у анемичного или цианотичного больного приводит к инфаркту ткани, тогда как при нормальном парциальном давлении содержание кислорода может не оказать никакого эффекта. Таким образом, хроническая сердечная недостаточность с нарушением кровотока и вентилиции способствует развитию инфаркта в условиях окклюзии, несущественной при других обстоятельствах.

Шок

Шок — общий заключительный этап многих клинических синдромов, потенциально ведущих к смерти, включая массивное кровотечение, тяжелые травмы или ожоги, обширный инфаркт миокарда, массивную легочную эмболию и бактериальный сепсис. Шок характеризуется системной гипотонией из-за снижения сердечного выброса или эффективного объема циркулирующей крови. В результате наблюдаются гипотония, нарушение перфузии тканей и гипоксия клеток. Хотя гипоксические и метаболические эффекты гипоперфузии первоначально вызывают только обратимое клеточное повреждение, персистирование шока в итоге приводит к необратимому повреждению ткани и смерти пациента.

Выделяют три основных типа шока (табл. 4.3):

- *кардиогенный шок.* Развивается при сердечной недостаточности вследствие повреждения миокарда (инфаркта), желудочковой аритмии, внешней компрессии (например, при тампонаде сердца; см. главу 12) или обструкции оттока (например, при легочной эмболии);
- *гиповолемический шок.* Развивается вследствие потери крови или объема плазмы при кровотечениях, тяжелых ожогах или травмах;
- *септический шок.* Возникает при бактериальных инфекциях. Обычно наблюдается при граммотрицательных инфекциях (эндотоксический шок), но нередко развивается при заражении грамположительными микроорганизмами, а также при грибковой инфекции. Важно отметить, что системная бактериемия необязательна; для развития септического шока иногда достаточно воспалительной реакции организма-хозяина на местные сосудистые инфекции (см. далее).

Реже шок развивается при осложнении анестезии или повреждении спинного мозга (*нейрогенный шок*) в результате потери сосудистого тонуса и периферической секвестрации крови. *Анафилактический шок* представляет собой системную вазодилатацию и увеличение сосудистой проницаемости, вызванные IgE-опосредованной реакцией гиперчувствительности (см. главу 6). В этих ситуациях острая, тяжелая, широко распространенная вазодилатация приводит к гипоперфузии ткани и гипоксии.

ТАБЛИЦА 4.3 Типы шока

Тип шока	Клинические примеры	Ключевые механизмы
Кардиогенный	Инфаркт миокарда Разрыв желудочка сердца Аритмия Тампонада сердца Легочная эмболия	Недостаточность миокардиального насоса как результат повреждения миокарда, внешнего давления или обструкции путей оттока
Гиповолемический	Кровотечение Потеря жидкости (например, при рвоте, диарее, ожогах или травмах)	Сниженное количество крови или неадекватный объем плазмы
Септический	Подавляющие виды инфекций (бактериальных и грибковых) Суперантигены (например, при эндотоксическом шоке)	Периферическая вазодилатация и секвестрация крови; эндотелиальная активация/повреждение; повреждение, вызванное лейкоцитами; диссеминированное внутрисосудистое свертывание; активация каскадов цитокина

ПАТОГЕНЕЗ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

Септический шок связан с тяжелыми гемодинамическими нарушениями, поэтому данный тип шока опишем более подробно. Уровень смертности от септического шока достигает 20%. Септический шок стоит первым в списке причин смерти в отделениях реанимации и ежегодно в США уносит жизни около 200 тыс. человек [57]. Кроме того, продолжающийся рост частоты септических синдромов объясняется улучшением жизнеобеспечения больных с высоким риском смерти, увеличением количества инвазивных процедур и растущим числом иммунонекомпетентных пациентов (из-за химиотерапии, иммуносупрессии или ВИЧ-инфекции). Обычно септический шок наблюдается при граммотрицательных инфекциях (*эндотоксический шок*), но нередко развивается при заражении грамположительными микроорганизмами, а также при грибковой инфекции [57]. Термин «эндотоксический шок» не отражает всю суть септического шока и не является правильным.

При септическом шоке системная вазодилатация и сброс крови приводят к развитию гипоперфузии периферических тканей даже при сохранном или увеличенном сердечном выбросе. Это сопровождается генерализованной активацией и повреждением эндотелия, что часто заканчивается развитием состояния гиперкоагуляции, которое манифестирует ДВС. Кроме того, септическому шоку сопутствуют изменения метаболизма, которые напрямую подавляют клеточные функции. Конечный эффект этих изменений — гипоперфузия и мультиорганная дисфункция, приводящие к высокой смертности, связанной с развитием сепсиса.

Способность различных микроорганизмов вызывать септический шок (иногда при наличии инфекции только в одном участке тела) [58] согласуется с фактом инициации процесса несколькими микробными компонентами. Макрофаги, нейтрофилы и другие клетки системы врожденного иммунитета экспрессируют множество рецепторов (см. главу 2), которые отвечают на разные продукты микроорганизмов. По-

сле активации эти клетки высвобождают медиаторы воспаления и различные факторы иммуносупрессии, которые изменяют ответ организма-хозяина. Кроме того, продукты микроорганизмов активируют гуморальные элементы врожденного иммунитета, особенно системы комплемента и коагуляции. Эти медиаторы и комплексное прямое воздействие на эндотелиальные клетки, оказываемое продуктами микроорганизмов, вызывают септический шок (рис. 4.20) [59–61].

Основные факторы патофизиологических механизмов септического шока:

- *медиаторы воспаления.* Различные компоненты стенки клетки микроорганизма связываются с поверхностными рецепторами нейтрофилов, мононуклеарных клеток воспаления и эндотелиоцитов, вызывая их активацию. TLR (см. главу 2) распознают элементы микроорганизмов и запускают ответ, который инициирует сепсис. Тем не менее мыши с генетической недостаточностью TLR все еще умирают от сепсиса [59, 60], поэтому считается, что есть и другие пути инициации септической реакции у человека (например, через G-белок-связанные рецепторы, которые распознают бактериальные пептиды и нуклеотиды олигомеризационного домена белков 1 и 2 [NOD1, NOD2]) [62]. Во время активации клетки воспаления продуцируют TNF, IFN- γ , IL-1, IL-12 и IL-18, а также другие медиаторы воспаления, например белок HMGB1 [62]. В этом процессе принимают участие и АФК, и липидные медиаторы, такие как простагландины и PAF. Эти эффекторные молекулы активируют эндотелиальные клетки (и другие типы клеток), приводя к экспрессии молекул адгезии, прокоагулянтному фенотипу и продукции цитокинов второй волны [61]. Продукты микроорганизмов активируют *каскад системы комплемента* напрямую и через протеолитическую активность плазмина (см. главу 2), приводя к продукции анафилотоксина (C3a, C5a), хемотаксических фрагментов (C5a) и опсонинов (C3b), которые

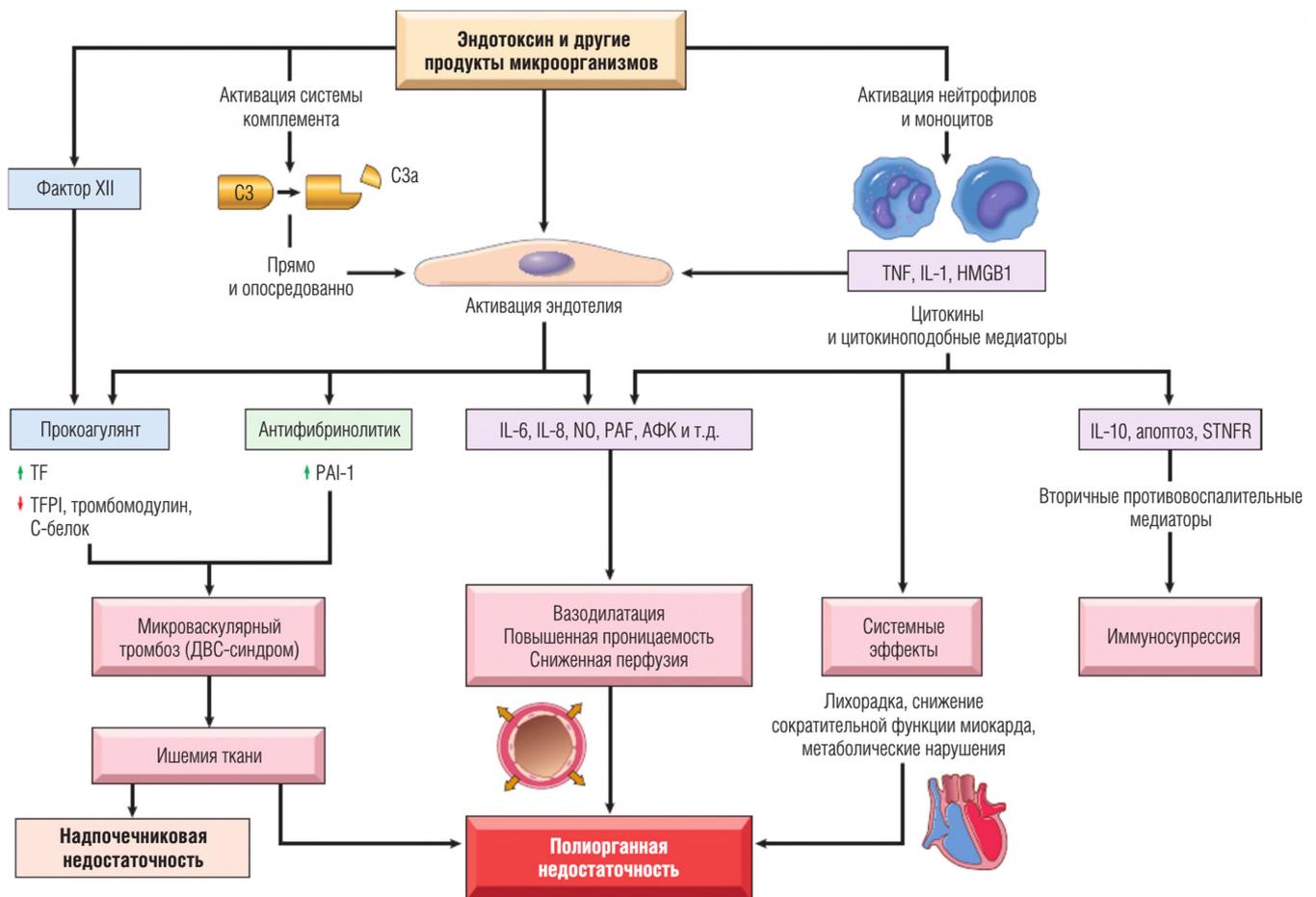


РИС. 4.20 Основные патогенетические пути септического шока. Продукты микроорганизмов активируют эндотелиальные клетки, а также клеточные и гуморальные элементы врожденного иммунитета, инициируя цепь событий, приводящих к последней стадии — полиорганной недостаточности (см. текст). HMGB1 — белок из высокомолекулярной группы 1; IL — интерлейкин; NO — оксид азота; PAF — фактор активации тромбоцитов; PAI — ингибитор активатора плазминогена; STNFR — растворимый рецептор фактора некроза опухоли; TF — тканевый фактор; TFPI — ингибитор пути тканевого фактора; TNF — фактор некроза опухоли; АФК — активные формы кислорода; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

запускают провоспалительную реакцию [63]. Кроме того, такие продукты микроорганизмов, как эндотоксин, могут активировать коагуляцию прямым воздействием на фактор XII и опосредованно через измененную функцию эндотелия (см. далее). Системное прокоагулянтное состояние, вызванное сепсисом, не только приводит к тромбозу, но и усиливает воспаление через расположенные на клетках воспаления рецепторы, активируемые протеазами;

- **активация и повреждение эндотелиоцитов.** Активация эндотелиоцитов и выброс лейкоцитарных медиаторов воспаления могут привести к тромбозу, повышению сосудистой проницаемости и вазодилатации. У 50% септических пациентов нарушение коагуляции грозит развитием опасного осложнения — ДВС-синдрома [60]. Сепсис меняет экспрессию многих факторов для усиления коагуляции. Провоспалительные цитокины вызывают повышение продукции тканевого фактора эндотелиальными клетками (а также моноцитами), в то же время сдерживая

фибринолиз, повышая экспрессию ингибитора-1 активатора плазминогена (см. рис. 4.6Б, 4.8). Продукция других эндотелиальных факторов коагуляции, например ингибитора пути тканевого фактора, тромбомодулина и С-белка (см. рис. 4.6, 4.8), падает [60, 61, 64]. Прокоагулянтная тенденция усугубляется уменьшением периферического кровотока, стазом и снижением вымывания активированных факторов коагуляции. Совместное действие этих факторов приводит к накоплению тромбов, богатых фибрином, что также способствует гипоперфузии тканей [60]. При развившемся ДВС-синдроме наблюдается значительный расход факторов коагуляции и тромбоцитов, вследствие чего возникает их дефицит, ведущий к кровотечениям и кровоизлияниям (см. главу 14). Повышение сосудистой проницаемости ведет к экссудации жидкости в интерстиций с отеком и повышением давления интерстициальной жидкости, что в дальнейшем препятствует кровотоку в тканях, особенно у пациентов на искусственной вентиляции легких.

Эндотелий тоже повышает экспрессию iNOS и продукцию NO. Эти изменения вместе с повышением концентрации вазоактивных медиаторов воспаления (например, С3а, С5а и РАФ) вызывают системную релаксацию гладких мышц сосудов, ведущую к гипотензии и снижению перфузии тканей;

- **метаболические изменения.** Септическое состояние сопровождается инсулиновой резистентностью и гипергликемией. Цитокины (например, TNF и IL-1), стресс-индуцированные гормоны (например, глюкагон, гормон роста и глюкокортикостероиды), а также катехоламины усиливают глюкогенез. В то же время провоспалительные цитокины подавляют высвобождение инсулина, одновременно усиливая инсулиновую резистентность в печени и других тканях, в большей степени снижая экспрессию GLUT-4 [65], являющегося транспортером глюкозы. Гипергликемия ведет к снижению функции нейтрофилов (тем самым ослабляя их бактерицидную активность) и вызывает повышенную экспрессию молекул эндотелиальной адгезии [65]. Тем не менее сепсису сначала сопутствует резкий подъем продукции глюкокортикостероидов. Данная фаза часто сопровождается недостаточностью надпочечников и функциональным дефицитом глюкокортикостероидов. Эта фаза может начаться с депрессии способности к синтезу интактных надпочечников или выраженного некроза надпочечников вследствие ДВС-синдрома (синдром Уотерхауса–Фридериксена; см. главу 24);
- **иммуносупрессия.** Гипервоспалительная реакция, вызванная сепсисом, может активировать иммуносупрессивные механизмы обратной связи, которые могут вовлекать адаптационные механизмы и врожденного, и приобретенного иммунитета [59–61]. Предположительными механизмами иммунной супрессии могут быть смена провоспалительных цитокинов (T_H1 -клеток) на противовоспалительные (T_H2 -клетки) (см. главу 6), продукция противовоспалительных медиаторов (например, растворимого рецептора TNF, антагониста рецептора IL-1 и IL-10), лимфоцитарный апоптоз, иммуносупрессивные действия апоптотных клеток и индукция клеточной анергии [59–61]. До сих пор непонятно, каким свойством обладают иммуносупрессивные медиаторы при сепсисе: разрушающим или протективным [59];
- **органный дисфункционация.** Системная гипотензия, интерстициальный отек и тромбоз мелких сосудов снижают доставку кислорода и питательных веществ к тканям, которые не могут нужным образом использовать питательные вещества вследствие изменения клеточного метаболизма. Высокие уровни цитокинов и вторичных медиаторов могут снизить сократимость миокарда и сердечный выброс и повысить сосудистую проницаемость, а повреждение эндотелия — привести к развитию респираторного дистресс-синдрома взрослых (см. главу 15). В итоге эти

факторы могут вызвать полиорганную недостаточность, включая почки, печень, легкие и сердце, что может стать причиной смерти.

Тяжесть и исходы септического шока в большей степени зависят от тяжести и вирулентности инфекции, иммунного статуса организма-хозяина и количества медиаторов. Многочисленность факторов и комплексность взаимодействия, лежащие в основе сепсиса, объясняют, почему внутривенное применение антагонистов специфических медиаторов может быть не только неэффективно, но и в некоторых ситуациях оказывать повреждающее воздействие [59]. Стандарты лечения включают терапию антибиотиками, инсулинотерапию при гипергликемии, восстановление жидкостного баланса для нормализации системного давления и назначение «физиологических доз» кортикостероидов для коррекции относительной адреналовой недостаточности [59]. Назначение активированного С-белка в целях профилактики образования тромбина и снижения коагуляции и воспаления в некоторых случаях при тяжелом сепсисе может быть полезным, но это спорно. Даже в лучших клиниках септический шок остается сложной клинической ситуацией [58].

Дополнительная группа бактериальных белков-суперантигенов тоже вызывает синдром, близкий к септическому шоку (например, *синдром токсического шока*). Суперантигены — это поликлональные активаторы Т-лимфоцитов, которые вызывают высвобождение большого количества цитокинов, что приводит к развитию разных клинических симптомов, начиная от диффузной крапивницы до вазодилатации, а также к гипотензии и в конечном итоге к летальному исходу [66].

СТАДИИ ШОКА

Шок — прогрессирующее нарушение, при отсутствии лечения приводящее к смерти пациента. Точные механизмы летального исхода при сепсисе до сих пор до конца не установлены. Если не считать повышенного апоптоза лимфоцитов и энтероцитов, смерть клеток при сепсисе минимальна, у пациентов редко развивается рефрактерная гипотензия [61]. Пути развития гиповолемического и кардиогенного шока хорошо известны. Если только это не массивный, быстро развивающийся, смертельно опасный инсульт (например, при массивном кровотечении вследствие разрыва аневризмы аорты), развитие шока обычно идет по стадиям (хотя эти стадии несколько искусственны):

- **начальная непрогрессирующая стадия (ранний, или компенсированный, шок).** Рефлекторные компенсаторные механизмы активированы, перфузия жизненных органов сохранна;
- **прогрессирующая стадия (декомпенсированный, но все еще обратимый шок).** Присутствует гипоперфузия тканей и начинается усугубление циркуляторного и метаболического дисбалансов;
- **необратимая стадия (необратимый шок).** Начинается после тяжелого повреждения клеток и

тканей, при котором даже при коррекции гемодинамических нарушений выживание организма невозможно.

В *начальной непрогрессирующей стадии* шока поддерживать сердечный выброс и артериальное давление помогают различные нейрогуморальные механизмы: рефлексы барорецепторов, высвобождение катехоламинов, активация ренин-ангиотензинового каскада, высвобождение антидиуретического гормона и общая симпатическая стимуляция. Результатом такого воздействия являются тахикардия, периферическая вазоконстрикция и задержка жидкости почками. Кожная вазоконстрикция, например, проявляется характерной холодностью и бледностью кожи (хотя нередко при септическом шоке вначале происходит дилатация сосудов кожи, следовательно, кожа теплая и покрасневшая). Коронарные и мозговые сосуды менее чувствительны к симпатической стимуляции и, таким образом, поддерживают относительно нормальный кровоток и доставку кислорода к жизненно важным органам.

При отсутствии лечения наступает *прогрессирующая стадия* шока с распространенной гипоксией ткани. В условиях постоянного кислородного дефицита внутриклеточное аэробное дыхание замещается анаэробным гликолизом с чрезмерной продукцией молочной кислоты. В результате развивается метаболический молочный ацидоз, а следовательно, снижается рН ткани и ослабляется вазомоторная реакция; наблюдается дилатация артериол, и кровь начинает секвестрировать в микроциркуляторное русло. Периферическая секвестрация не только ухудшает сердечный выброс, но и подвергает эндотелиальные клетки опасности развития аноксигенного повреждения с последующим ДВС. С прогрессированием тканевой гипоксии происходят ухудшение функций жизненно важных органов и их декомпенсация.

Без медицинского вмешательства в процесс наступает *необратимая стадия* шока. Широко распространенное повреждение клеток проявляется выходом лизосомных ферментов, усугубляя состояние шока. Сократительная функция миокарда ухудшается (частично из-за синтеза оксида азота). Если ишемизированный кишечник позволит кишечной флоре попасть в кровоток, может присоединиться *эндотоксический шок*. К этому моменту у больного происходит фатальное нарушение функций почек из-за острого канальцевого некроза (см. главу 20), и, несмотря на все усилия, пациент погибает.

Морфология. Клеточные и тканевые изменения, вызванные шоком, представляют собой гипоксические повреждения (см. главу 1) вследствие комбинации гипоперфузии и капиллярного тромбоза. Поскольку шок характеризуется функциональной недостаточностью многих органов и систем, повреждение клеток может произойти в любой ткани, однако оно особенно очевидно в головном мозге, сердце, почках, надпочечниках и ЖКТ. Изменения в *надпочечниках* при шоке аналогичны нарушениям при всех формах стресса: наблюдается липидное истощение клеток коры. Это отражает не истощение надпочечников, а, скорее, пре-

образование относительно неактивных вакуолизованных клеток в метаболически активные, использующие запасы липидов для синтеза стероидов. В *почках*, как правило, развивается острый канальцевый некроз (см. главу 20), обуславливая клиническое доминирование олигурии, анурии и электролитных нарушений. *Легкие*, обладая определенной стойкостью к гипоксическому повреждению, редко страдают при гиповолемическом шоке. Однако, когда шок вызван бактериальным сепсисом или травмой, может развиваться так называемое *шоковое легкое* с диффузными альвеолярными повреждениями (см. главу 15).

При септическом шоке развитие ДВС ведет к повсеместному отложению фибриновых микротромбов, особенно в головном мозге, сердце, почках, надпочечниках и ЖКТ. Расход тромбоцитов и факторов коагуляции приводит к образованию на серозных оболочках и коже петехиальных кровоизлияний. За исключением ишемической потери нейронов и миоцитов, фактически все ткани могут восстановиться, если больной выживает. К сожалению, большинство пациентов с необратимыми изменениями из-за тяжелого шока умирают прежде, чем ткани успевают восстановиться.

Клинические признаки. Клинические проявления шока зависят от тяжести повреждения. При *гиповолемическом* и *кардиогенном шоке* у больных отмечаются гипотония, слабый частый пульс, тахипноэ и прохладная липкая цианотичная кожа. При *септическом шоке* кожа нередко теплая и покрасневшая в результате периферической вазодилатации. Начальную угрозу жизни представляет первичное нарушение, приведшее к шоку (например, инфаркт миокарда, тяжелое кровотечение или бактериальная инфекция). Однако сердечные, церебральные и легочные изменения, вторичные по отношению к шоку, быстро и существенно ухудшают состояние пациента. Если больные выживают после начальных осложнений, шок при отсутствии лечения переходит во вторую стадию, с преобладанием почечной недостаточности и прогрессирующей олигурией, а также ацидозом и тяжелым нарушением баланса жидкости и электролитов.

Прогноз зависит от причины шока и его продолжительности. Более 90% молодых и относительно здоровых пациентов с гиповолемическим шоком выживают при соответствующем лечении, тогда как кардиогенный шок, сопровождающий обширный инфаркт миокарда или сепсис, вызванный грамотрицательными микроорганизмами, ассоциируется с высоким уровнем смертности даже при адекватном лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schrier R, Abraham W: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 341:57, 1999.
2. Chen H, Schrier R: Pathophysiology of volume overload in acute heart failure syndromes. *Am J Med* 119:S11, 2006.
3. Arnout J et al.: Haemostasis. *Handb Exp Pharmacol* 176 (Pt 2):1, 2006.
4. Hoffman M, Monroe D: Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 21:1, 2007.
5. Michiels C: Endothelial cell functions. *J Cell Physiol* 196:430, 2003.
6. Galley H, Webster N: Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth* 93:105, 2004.

7. Pries A, Kuebler W: Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 176 (Pt 1):1, 2006.
8. Mackman N: Tissue-specific hemostasis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:2273, 2005.
9. Esmon C: Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemost* 32 (Suppl 1):49, 2006.
10. Crawley J, Lane D: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007.
11. Ruggeri Z: Von Willebrand factor: looking back and looking forward. *Thromb Haemost* 98:55, 2007.
12. Monroe D, Key N: The tissue factor-factor VIIa complex: procoagulant activity, regulation, and multitasking. *J Thromb Haemost* 5:1097, 2007.
13. Andrews R, Berndt M: Platelet physiology and thrombosis. *Thromb Res* 114:447, 2004.
14. Briedé J et al.: von Willebrand factor stimulates thrombin-induced exposure of procoagulant phospholipids on the surface of fibrin-adherent platelets. *J Thromb Haemost* 1:559, 2003.
15. Lentz B: Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation. *Prog Lipid Res* 42:423, 2003.
16. Salles I et al.: Inherited traits affecting platelet function. *Blood Rev* 2008.
17. Husmann M, Barton M: Therapeutical potential of direct thrombin inhibitors for atherosclerotic vascular disease. *Expert Opin Investig Drugs* 16:563, 2007.
18. Schneider D, Aggarwal A: Development of glycoprotein IIb-IIIa antagonists: translation of pharmacodynamic effects into clinical benefit. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2:903, 2004.
19. Mackman N et al.: Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1687, 2007.
20. Crawley J et al.: The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost* 5 (Suppl 1):95, 2007.
21. Coughlin S: Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost* 3:1800, 2005.
22. Landis R: Protease activated receptors: clinical relevance to hemostasis and inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am* 21:103, 2007.
23. Cesarman-Maus G, Hajjar K: Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol* 129:307, 2005.
24. Cale J, Lawrence D: Structure-function relationships of plasminogen activator inhibitor-1 and its potential as a therapeutic agent. *Curr Drug Targets* 8:971, 2007.
25. Cushman M: Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 44:62, 2007.
26. Nesbitt W et al.: The impact of blood rheology on the molecular and cellular events underlying arterial thrombosis. *J Mol Med* 84:989, 2006.
27. Seligsohn U, Lubetsky A: Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 344:1222, 2001.
28. Feero W: Genetic thrombophilia. *Prim Care* 31:685, 2004.
29. Middeldorp S, Levi M: Thrombophilia: an update. *Semin Thromb Hemost* 33:563, 2007.
30. Rosendorff A, Dorfman D: Activated protein C resistance and factor V Leiden. *Arch Pathol Lab Med* 131:866, 2007.
31. Danckwardt S et al.: 3' end processing of the prothrombin mRNA in thrombophilia. *Acta Haematol* 115:192, 2006.
32. Jakubowski H: The molecular basis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease. *Clin Chem Lab Med* 45:1704, 2007.
33. Gatt A, Makris M: Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis. *Semin Hematol* 44:70, 2007.
34. Kottke-Marchant K: Genetic polymorphisms associated with venous and arterial thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 126:295, 2002.
35. Emmerich J et al.: Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism—pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 86:809, 2001.
36. Gallus A: Travel, venous thromboembolism, and thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 31:90, 2005.
37. Kuipers S et al.: Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med* 262:615, 2007.
38. Rosendaal F et al.: Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost* 1:1371, 2003.
39. Zwicker J et al.: Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 62:126, 2007.
40. Castelli R et al.: Heparin induced thrombocytopenia: pathogenetic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 7:153, 2007.
41. Warkentin T: Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 21:589, 2007.
42. Warkentin T et al.: Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 356:2653, 2007.
43. Pierangeli S et al.: Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *Curr Opin Hematol* 13:366, 2006.
44. Merrill J, Asherson R: Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:81, 2006.
45. Hegde V et al.: Cardiovascular surgical outcomes in patients with the antiphospholipid syndrome—a case-series. *Heart Lung Circ* 16:4237, 2007.
46. Varki A: Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 110:1723, 2007.
47. Levi M: Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 35:21915, 2007.
48. Stein P et al.: Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol* 95:1525, 2005.
49. Heit J: Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Semin Thromb Hemost* 28 (Suppl 2):3, 2002.
50. Goldhaber S: Pulmonary embolism. *Lancet* 363:1295, 2004.
51. Rahimtoola A, Bergin J: Acute pulmonary embolism: an update on diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 30:61, 2005.
52. Parisi D et al.: Fat embolism syndrome. *Am J Orthop* 31:507, 2002.
53. Habashi N et al.: Therapeutic aspects of fat embolism syndrome. *Injury* 37 (Suppl 4):S68, 2006.
54. Mirski M et al.: Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology* 106:164, 2007.
55. Tetzlaff K, Thorsen E: Breathing at depth: physiologic and clinical aspects of diving while breathing compressed gas. *Clin Chest Med* 26:355, 2005.
56. Moore J, Baldisseri M: Amniotic fluid embolism. *Crit Care Med* 33 (10 Suppl):S279, 2005.
57. Martin G et al.: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546, 2003.
58. Munford R: Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol* 1:467, 2006.
59. Hotchkiss R, Karl I: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:138, 2003.
60. Remick D: Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol* 170:1435, 2007.
61. Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420:885, 2002.
62. Fink M: Neuropeptide modulators of high mobility group box 1 secretion as potential therapeutic agents for severe sepsis. *Am J Pathol* 172:1171, 2008.
63. Albrecht E, Ward P: Complement-induced impairment of the innate immune system during sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 7:349, 2005.
64. vanAmersfoort E et al.: Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev* 16:379, 2003.
65. Marik P, Raghaven M: Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Int Care Med* 30:748, 2004.
66. Zamoyka R: Superantigens: supersignalers? *Sci STKE* 358:45, 2006.

Генетические заболевания

Структура генома человека 150

Гены и болезни человека 151

Мутации 152

Менделевские заболевания 154

Механизмы передачи моногенных заболеваний 155

Биохимические и молекулярные основы моногенных заболеваний 157

Заболевания, вызванные дефектами структурных белков 160

Заболевания, вызванные дефектами рецепторных белков 163

Заболевания, вызванные дефектами ферментных белков 165

Заболевания, вызванные дефектами белков, регулирующих рост клетки 174

Комплексные полигенные заболевания 175

Хромосомные нарушения 175

Нормальный кариотип 175

Структурные аномалии хромосом 176

Цитогенетические заболевания, вызванные поражением аутосом 178

Цитогенетические заболевания, вызванные поражением половых хромосом 181

Моногенные заболевания с атипичным наследованием 185

Заболевания, вызванные мутациями типа тринуклеотидных повторов 186

Заболевания, вызванные мутациями в митохондриальных генах 189

Заболевания, связанные с геномным импринтингом 190

Заболевания, связанные с гонадным мозаицизмом 192

Молекулярная диагностика генетических заболеваний 192

Показания к анализу генетических изменений в зародышевых клетках 193

Показания к анализу приобретенных генетических изменений 193

Полимеразная цепная реакция и выявление изменений последовательности ДНК 193

Маркеры полиморфизма и молекулярная диагностика 196

Молекулярный анализ геномных изменений 199

Эпигенетические изменения 200

Анализ рибонуклеиновой кислоты 201

Структура генома человека

В настоящее время расшифровка последовательности генома человека завершена. Много нового было открыто в области «генетической архитектуры» человека [1]. Некоторые ее аспекты оказались неожиданными. Например, сейчас мы знаем, что белки кодируются менее чем 2% генов, входящих в состав генома, в то время как более половины его представляет собой повторяющиеся последовательности ДНК, функция которых остается загадкой. Оказывается, у человека кодирующими белок являются всего 20–25 тыс. генов вместо предполагаемых ранее 100 тыс. Интересно, что это количество сопоставимо с количеством генов в геноме растения горчицы, содержащем 26 тыс. генов! Однако за счет процесса, известного как *альтернативный сплайсинг*, 25 тыс. генов могут обеспечивать образование более 100 тыс. белков. Не такие уж мы, люди, и бедные!

С завершением проекта «Геном человека» в медицинский словарь добавился еще один термин — *геномика*. В то время как генетика изучает отдельные гены, их группы и фенотипические эффекты, геномика занимается изучением всех генов генома и их взаимодействий [2]. Анализ ДНК с помощью микрочипирования опухолей (см. главу 7) является замечательным примером современного применения геномики в клинических условиях.

Еще одним удивительным открытием геномики является тот факт, что у любых двух человек совпадают более 99,5% последовательностей ДНК [3]. Таким образом, уникальность каждого человека обусловлена менее чем 0,5% ДНК и секреты предрасположенности к заболеваниям и реакций на факторы внешней среды и лекарственные средства находятся на этих уникальных участках. Эти 0,5% генома, хотя и кажутся маленькими в сравнении со всей ДНК, представлены 15 млн пар нуклеотидов. Двумя наиболее распространенными вариантами ДНК в геноме человека являются *однонуклеотидные полиморфизмы* (SNP) и *вариации количества копий* (CNV).

SNP — варианты ДНК на уровне одного нуклеотида и практически всегда являются биаллельными (т.е. в популяции в определенном положении встречается один из двух возможных нуклеотидов, например А или Т). Много усилий было приложено к созданию карт SNP генома человека, что помогло идентифицировать более 6 млн SNP, многие из которых встречаются с различной частотой среди разных групп населения. SNP могут обнаруживаться в любых областях генома — в экзонах, интронах или интергенных областях, однако менее 1% SNP локализуется в кодирующих областях. Вариации в кодирующих последовательностях чрезвычайно важны, т.к. они могут изменять продукт гена, что предрасполагает к формированию фенотипических отличий или заболеваниям. Чаще всего, однако, SNP являются всего лишь маркерами, которые наследуются сцепленно со связанным с заболеванием геном вследствие близкого расположения. Другими словами, SNP и причинный генетический фактор находятся в

состоянии неустойчивого равновесия. Существует надежда, что SNP станут надежными маркерами предрасположенности к полигенным комплексным заболеваниям, таким как сахарный диабет типа II и гипертоническая болезнь, и что с помощью выявления SNP удастся разработать методы профилактики этих заболеваний (см. далее).

CNV представляют собой участки ДНК различной протяженности — от 1000 до 1 млн пар нуклеотидов [4, 5]. В некоторых случаях эти локусы, как и SNP, являются биаллельными и просто дублируются или подвергаются делеции в отдельных группах населения. В других ситуациях локусы представляют собой комплексную реорганизацию наследственного материала, включающую множество аллелей генома человека. К настоящему моменту подсчитано, что CNV отвечают за 5–24 млн пар нуклеотидов последовательности ДНК, которые отличают одного индивида от другого [6]; в 50% случаев CNV локализируются в кодирующих последовательностях. Таким образом, CNV могут обеспечивать значительную долю фенотипического разнообразия среди людей.

Определенные группы генов представлены в геноме в значительно увеличенном количестве за счет CNV, в частности гены иммунной и нервной систем. Считается, что разнообразие количества копий в таких группах генов связано с эволюционным отбором, т.к. оно усиливает способности человека адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды. В настоящее время о CNV и влиянии их на предрасположенность человека к заболеваниям известно гораздо меньше, чем о SNP.

Необходимо отметить, что, несмотря на успехи в понимании вариабельности генома человека, такие изменения последовательности ДНК не могут сами по себе обеспечивать все разнообразие фенотипов человека. Аналогичным образом классическая генетика не может объяснить, почему монозиготные близнецы имеют разную внешность [7]. Ответ должен скрываться в *эпигенетике* — наследуемых изменениях экспрессии генов, которые связаны с изменениями последовательности ДНК. Эпигенетическими изменениями являются ткань-специфическая экспрессия генов и геномный импринтинг. Биохимические основы эпигенетических изменений и методы их выявления подробно описаны в этой главе, в разделе «Молекулярная диагностика генетических заболеваний».

Аналогично тому, как геномика изучает все последовательности ДНК, протеомика изучает все белки, экспрессируемые в клетке или ткани. Для исследования характера экспрессии тысяч генов и белков необходимо одновременное развитие компьютерных технологий, которые позволили бы одновременно обрабатывать большое количество информации. Так появилась новая наука — *биоинформатика* [8].

Стоит отметить, что до недавнего времени основное внимание уделялось поиску структурных генов, кодирующих белки. Однако последние исследования свидетельствуют о том, что многие гены сами не кодируют белки. Вместо этого продукты транскрипции генов осуществляют важные регуляторные функции. Недав-

но были открыты гены, кодирующие маленькие молекулы РНК — так называемые *микроРНК*. МикроРНК, в отличие от других видов РНК, не кодируют белки, а ингибируют экспрессию генов. Ингибирование генной экспрессии с помощью микроРНК обнаружено во всех живых организмах, включая растения, что является одним из фундаментальных механизмов генной регуляции. Из-за значительного влияния на генную регуляцию микроРНК считают центральным элементом, необходимым для понимания механизмов как нормального развития, так и возникновения патологических состояний, например злокачественных опухолей [9]. Важность открытия ингибирования генов микроРНК была настолько значительна, что Эндрю Файер и Крейг Мелло удостоились в 2006 г. Нобелевской премии в области физиологии и медицины (спустя 8 лет после того, как их работа была опубликована).

По последним расчетам геном человека содержит около 1000 генов, кодирующих микроРНК, что составляет около 5% всего генома. Продуктом транскрипции микроРНК является первичный транскрипт микроРНК, который в ядре превращается в другую структуру — пре-микроРНК (рис. 5.1). С помощью специфических белков-транспортеров пре-микроРНК доставляется в цитоплазму, где происходит дополнительная нарезка молекулы ферментом, называемым дайсером (от англ. to dice — нарезать. — Прим. перев.), в результате формируется зрелая микроРНК, содержащая всего от 21 до 30 нуклеотидов (поэтому она *микро...*). К этому моменту микроРНК представляет собой двухцепочечную спираль. На следующем этапе микроРНК раскручивается и каждая из цепей объединяется с мультипротеиновым комплексом, формируя РНК-индуцированный ингибирующий комплекс. Взаимодействие одноцепочечной микроРНК с целевой матричной РНК (мРНК) регулирует работу РНК-индуцированного ингибирующего комплекса, который либо расщепляет мРНК, либо подавляет ее трансляцию. В этом случае ген, кодирующий мРНК, ингибируется (на посттранскрипционной стадии) [10]. Учитывая то, что генов микроРНК гораздо меньше, чем генов, кодирующих белки, каждая конкретная микроРНК может угнетать большое количество генов-мишеней. Точный механизм таргетной специфичности микроРНК еще до конца не изучен.

Еще одним видом РНК, ингибирующих гены, являются малые интерферирующие РНК, которые по своей функции схожи с микроРНК. Однако, в отличие от микроРНК, предшественники малых интерферирующих РНК вводятся в клетку исследователями искусственным путем. Нарезка дайсером и функционирование в РНК-индуцированном ингибирующем комплексе аналогичны таковым, описанным для микроРНК.

Малые интерферирующие РНК становятся важным средством для изучения функции генов, и, возможно, в будущем они будут использованы в терапевтических целях для угнетения экспрессии таких специфических генов, как онкогены, продукты которых вовлечены в процессы злокачественной трансформации.

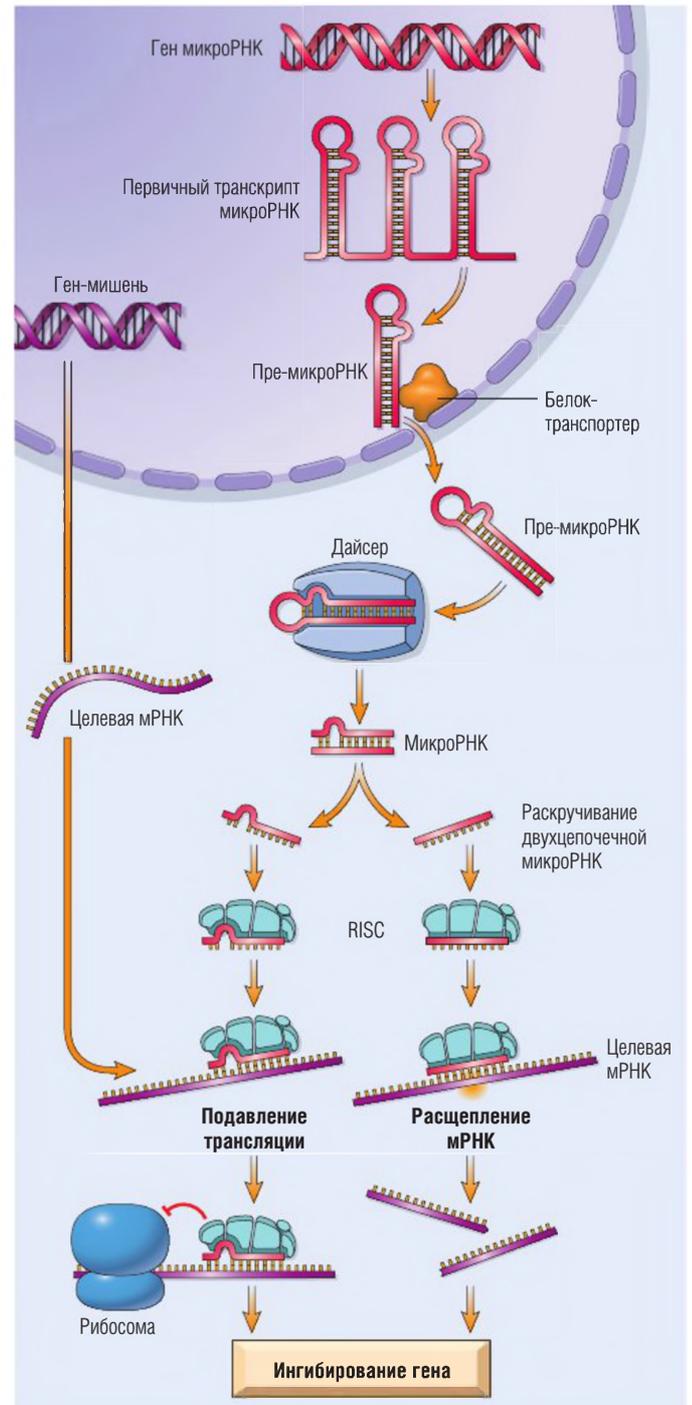


РИС. 5.1 Образование микроРНК и их роль в регуляции функции генов. RISC — РНК-индуцированный ингибирующий комплекс; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота; пре-микроРНК — предшественник микроРНК.

Гены и болезни человека

Генетические заболевания встречаются гораздо чаще, чем обычно полагают. Частота этих заболеваний составляет 670 случаев на 1000 человек [11]. Более того, наследственные патологические состояния, которые врачи наблюдают в клинической практике, представ-

ляют собой лишь вершину айсберга, поскольку являются заболеваниями с наименее выраженными генотипическими ошибками, при которых не нарушается эмбриогенез и происходит рождение ребенка. Было подсчитано, что 50% спонтанных абортусов в течение первых месяцев беременности имеют явные хромосомные аномалии. В дополнение к этому существует огромное количество мелких генетических ошибок, как выявляемых, так и тех, которые еще не научились определять. Около 1% новорожденных имеют грубые хромосомные аномалии, а около 5% людей до 25 лет страдают каким-либо серьезным заболеванием со значительным генетическим компонентом. И сколько еще мутаций скрыты от нашего взора...

Перед тем как перейти к обсуждению специфических аберраций (мутаций), способных вызвать генетические заболевания, следует охарактеризовать общий вклад генетического компонента в структуру заболеваний человека.

Генетические нарушения человека делят на три основные категории.

Заболевания, связанные с моногенными мутациями с выраженными проявлениями. Эти мутации приводят к развитию заболевания или предрасполагают к нему и обычно отсутствуют в здоровой популяции. Для таких мутаций и связанных с ними заболеваний характерна высокая пенетрантность, т.е. наличие мутации приводит к развитию определенной патологии у значительной части индивидов. Заболевания, вызванные моногенными мутациями, обычно следуют классическим законам наследования Менделя, поэтому такие заболевания часто называют *менделевскими заболеваниями* (далее будут описаны несколько важных исключений из этого правила).

Изучение отдельных генов и мутаций с выраженными проявлениями оказалось чрезвычайно информативным для медицины. Так, благодаря исследованию моногенных заболеваний мы получили большой объем знаний о некоторых физиологических путях (например, транспорте холестерина, секреции хлоридов). Несмотря на высокую информативность, эти заболевания встречаются редко, если только они не поддерживаются в популяции за счет отбора (например, серповидно-клеточная анемия в областях, где малярия является эндемическим заболеванием; см. главу 14).

Хромосомные заболевания. Эти заболевания развиваются вследствие структурных или количественных изменений аутосом или половых хромосом. Как и моногенные заболевания, встречаются редко, однако имеют высокую пенетрантность.

Комплексные полигенные заболевания. Эти заболевания встречаются гораздо чаще, чем предыдущие две категории. Комплексные полигенные заболевания развиваются в результате взаимодействия множества вариаций генов (полиморфизмов) и факторов внешней среды. Каждый из таких вариантных генов вносит свой вклад в увеличение риска развития заболевания, однако одного предрасполагающего гена недостаточно для развития заболевания. Болезнь формируется только при наличии нескольких полиморфизмов, поэтому эти заболевания называют *полигенными* (или

мультигенными). Таким образом, в отличие от мутантных генов со значимыми эффектами, для которых характерна высокая пенетрантность и которые приводят к развитию менделевских заболеваний, каждый взятый в отдельности полиморфизм имеет малый эффект и низкую пенетрантность. В связи с тем что факторы внешней среды играют важную роль в патогенезе этих заболеваний, их также называют *многофакторными (комплексными)*. К этой категории относятся атеросклероз, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и аутоиммунные заболевания. Рост и масса тела также контролируются полиморфизмами в нескольких генах.

Наследование полигенных заболеваний не подчиняется законам наследования Менделя. Гены и их полиморфизмы, которые приводят к развитию многофакторных заболеваний, чрезвычайно сложны для изучения. Однако благодаря развитию геномики и появлению технологий, которые позволяют за короткий период времени определить нуклеотидную последовательность большого количества генетического материала, стало возможным проведение исследования полногеномных ассоциаций (GWAS). GWAS представляет собой систематический метод выявления связанных с определенными заболеваниями полиморфизмов, что, в свою очередь, приоткрывает для нас молекулярные основы комплексных патологических процессов. Принцип проведения GWAS будет подробнее описан в этой главе далее.

Наше обсуждение мы начнем с описания мутаций отдельных генов, приводящих к развитию менделевских заболеваний. Далее будут рассмотрены механизмы их передачи и приведены некоторые примеры моногенных заболеваний.

МУТАЦИИ

Термин «мутация» означает стойкие изменения в ДНК. Те мутации, которые происходят в зародышевых клетках, передаются потомству и могут стать причиной возникновения наследственных заболеваний. Мутации в соматических клетках не передаются потомству, но играют важную роль в развитии онкологических заболеваний и некоторых врожденных пороков.

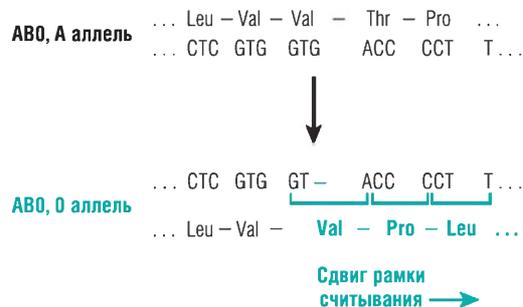


РИС. 5.2 Однонуклеотидная делеция в локусе ABO (локусе гликозилтрансферазы), приводящая к сдвигу рамки считывания локуса, отвечающего за O аллель [Thompson MW et al.: Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 134].

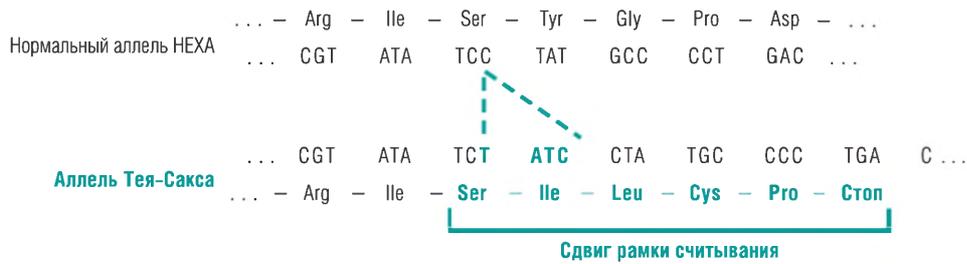


РИС. 5.3 Четырехнуклеотидная вставка в гене гексозаминазы А, приводящая к сдвигу рамки считывания. Эта мутация приводит к развитию болезни Тей–Сакса у евреев ашкенази [Nussbaum RL et al.: Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 212].

Мутации могут приводить к частичной или полной делеции гена или, чаще, поражать отдельное нуклеотидное основание. Например, одно основание может заменяться другим, что приводит к *точечной мутации*. Реже встречаются вставки и делеции одной или двух нуклеотидных пар из ДНК, что приводит к сдвигу рамки считывания нуклеотидной цепи. Эти изменения называют *мутациями со сдвигом рамки считывания* (рис. 5.2, 5.3).

Некоторые основные принципы, связанные с эффектами генных мутаций:

- *точечные мутации в кодирующих последовательностях*. Такая точечная мутация может изменить код в триплете оснований и привести к замене одной аминокислоты на другую в белковом продукте гена. В связи с тем что эти мутации изменяют значение кодирующей белок последовательности, их часто называют *миссенс-мутациями*. Если замещенная аминокислота не приводит к значимым нарушениям функции белка, такую мутацию называют *консервативной миссенс-мутацией*. При *неконсервативной миссенс-мутации*, напротив, происходит замещение нормальной аминокислоты принципиально другой. Идеальным примером этого типа мутаций является мутация при серповидно-клеточной анемии, приводящая к изменению β-глобиновой цепи гемоглобина (см. главу 14). В этом случае нуклеотидный триплет CTC (или GAG на мРНК), кодирующий глутаминовую кислоту, заменяется на CAC (или GUG на мРНК), который кодирует валин. Такая замена одной аминокислоты изменяет физико-химические свойства гемоглобина, приводя к развитию серповидно-клеточной анемии. Помимо замещения одной аминокислоты на другую точечные мутации могут превратить кодирующую аминокислоту кодон в терминальный, или стоп-кодон (*нонсенс-мутации*). В примере с β-глобином точечная мутация кодона глутамина (CAG), при которой происходит замена C на U, приводит к формированию стоп-кодона (UAG) (рис. 5.4). Такое изменение влечет за собой преждевременную остановку трансляции гена β-глобина и быстрое разрушение образовавшейся короткой пептидной цепи. Формирующийся в результате этого дефицит цепей

β-глобина может привести к развитию тяжелой формы анемии — β-талассемии (см. главу 14);

- *мутации в некодирующих последовательностях*. Мутации, не затрагивающие экзоны, также могут приводить к негативным последствиям. Транскрипция ДНК инициируется и регулируется промоторной и энхансерной (усиливающей) последовательностями. Поражение этих регуляторных участков точечными мутациями может мешать прикреплению факторов транскрипции и таким образом приводить к значительному снижению или полной остановке транскрипции. Так происходит в случае с определенными формами наследственных анемий. В дополнение к этому точечные мутации в интронах могут приводить к нарушениям сплайсинга перекрывающихся последовательностей. Это, в свою очередь, мешает нормальному процессингу первичных транскриптов мРНК и мешает формированию зрелой мРНК. Следовательно, нарушается процесс трансляции, и продукт гена не синтезируется;
- *делеции и вставки*. Небольшие делеции и вставки, затрагивающие кодирующие последовательности, приводят к сдвигу рамки считывания цепи ДНК, вследствие чего их называют *мутациями со сдвигом рамки считывания* (см. рис. 5.2, 5.3). Если количество пар оснований, вовлеченных в мутацию, равно или кратно трем, сдвига рамки считывания не происходит (рис. 5.5), вместо это-

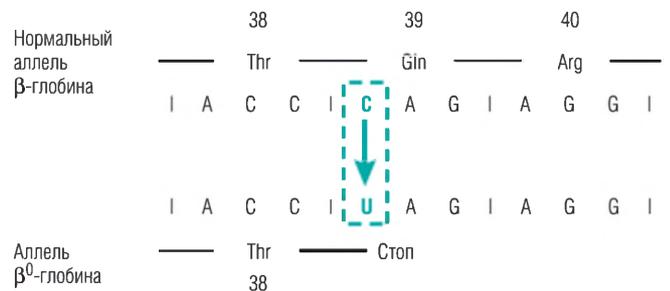


РИС. 5.4 Точечная мутация, приводящая к преждевременной остановке трансляции белка. Часть последовательности мРНК β-глобиновой цепи гемоглобина, содержащая кодоны 38–40. Точечная мутация в кодоне 39 (C → U) превращает кодон глутамина (Gln) в стоп-кодон, в связи с чем синтез белка останавливается на 38-й аминокислоте.



РИС. 5.5 Тринуклеотидная делеция в распространенном аллеле кистозного фиброза приводит к синтезу белка, в котором отсутствует 508-я аминокислота (фенилаланин). Поскольку делеция кратна трем, сдвига рамки считывания не происходит. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота [Thompson MW et al.: Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 135].

го идет синтез аномального белка (с лишней или недостающей одной или несколькими аминокислотами);

- **тринуклеотидные повторы.** Эти повторы относят к особой категории мутаций, которая характеризуется умножением последовательности из трех нуклеотидов. Хотя специфические нуклеотидные последовательности, подвергающиеся амплификации при разных заболеваниях, могут отличаться, все поврежденные последовательности имеют в своем составе нуклеотиды гуанин (G) и цитозин (C). Например, при синдроме ломкой X-хромосомы, который является прототипом этой категории заболеваний, в гене семейной умственной отсталости 1 (*FMR1*) обнаруживается тандемное повторение последовательности CGG от 250 до 4000 раз. В здоровой популяции количество таких повторов меньше — в среднем 29. Увеличение количества тринуклеотидных последовательностей нарушает нормальную экспрессию *FMR1*, приводя к врожденному слабоумию. Еще одним отличительным признаком мутаций в виде тринуклеотидных повторов является их динамичность (т.е. степень амплификации увеличивается во время гаметогенеза). Эти свойства влияют на характер наследования и фенотипические проявления заболеваний, вызванных данными мутациями; далее в этой главе они будут описаны более подробно.

Таким образом, мутации могут нарушать синтез белка на различных уровнях. Делеции генов и точечные мутации в промоторных областях могут подавлять транскрипцию. Неправильный процессинг мРНК может происходить вследствие мутаций, поражающих интроны или сплайсинговые соединения либо обе эти области. При образовании стоп-кодона в экзоне происходит остановка трансляции. Некоторые точечные мутации способны приводить к образованию аномального белка, не нарушая при этом ни одного из этапов его синтеза.

В заключение необходимо отметить, что в редких случаях мутации могут производить благоприятный эффект. Например, ВИЧ использует хемокиновый рецептор *CCR5* для проникновения в клетку (см. главу 6), поэтому делеции в гене *CCR5* защищают от инфицирования ВИЧ.

Далее будут рассмотрены три основные группы генетических заболеваний: (1) заболевания, вызванные мутациями с выраженными проявлениями; (2) многофакторные заболевания; (3) хромосомные заболевания. К этим хорошо изученным категориям необходимо добавить гетерогенную группу моногенных заболеваний с атипичным (неклассическим) характером наследования. К такой группе относят патологические состояния, вызванные триплетными повторами, мутациями в митохондриальной ДНК, а также состояниями, связанные с геномным импринтингом или гонадным мозаицизмом. Заболевания этой группы развиваются вследствие мутаций в отдельных генах, однако их наследование не подчиняется классическим законам Менделя.

Мы не будем рассматривать нормальную генетику человека, однако необходимо уточнить значение таких широко используемых терминов, как «наследственный» (hereditary), «семейный» (familial) и «врожденный» (congenital). *Наследственные* нарушения по определению происходят от одного из родителей, передаются через гаметы от поколения к поколению и, следовательно, являются *семейными*. Под термином *врожденный* подразумевается «присутствующий при рождении». Нужно отметить, что некоторые врожденные заболевания не являются генетически обусловленными (например, врожденный сифилис). С другой стороны, не все генетические заболевания врожденные: симптомы болезни Хантингтона появляются только на третьем или четвертом десятке жизни.

Менделевские заболевания

Все заболевания, наследуемые по законам Менделя, являются результатом моногенных мутаций с большим эффектом. Мы не будем здесь детально рассматривать законы Менделя, т.к. каждый, кто изучал биологию, знает их. Мы только обратим внимание на некоторые моменты, имеющие медицинское значение.

Было подсчитано, что каждый человек является носителем от 5 до 8 поврежденных генов. Большинство из них являются рецессивными, поэтому не имеют серьезных фенотипических проявлений. Около 80–85% таких мутаций являются семейными. Оставшиеся представляют собой мутации, приобретенные *de novo* заболевшим индивидом.

Некоторые аутосомные мутации экспрессируются частично, т.е. являются *гетерозиготными* (мутантный ген находится в гетерозиготном состоянии), другие — полностью, т.е. являются *гомозиготными* (мутантный ген находится в гомозиготном состоянии). Серповидно-клеточная анемия развивается вследствие замены нормального гемоглобина А (HbA) на аномальный гемоглобин S (HbS). Если мутантный ген является гомозиготным, весь продуцируемый гемоглобин аномален и даже при нормальном насыщении крови кислородом заболевание развивается в полной мере (т.е. происходит серповидная деформация всех эритроцитов, вследствие чего развивается гемолитическая анемия). В гетерозиготном состоянии мутантного гена

только часть гемоглобина является HbS (остальная часть представлена HbA), и тогда форма эритроцитов изменяется только при сниженном парциальном давлении кислорода. Это состояние назвали *серповидно-клеточной аномалией эритроцитов*, чтобы отличать его от выраженной формы серповидно-клеточной анемии.

Экспрессию гена обычно описывают как доминантную или рецессивную, однако необходимо помнить, что в некоторых случаях могут полностью экспрессироваться оба аллеля одного гена в гетерозиготном состоянии; такое взаимодействие аллелей называют *кодминантностью*. Примером кодминантного наследования являются антигены гистосовместимости и групп крови.

Генные мутации могут вызывать различные фенотипические проявления (*плейотропию*), и, напротив, мутации в различных генных локусах могут иметь сходные проявления (*генетическую гетерогенность*). Серповидно-клеточная анемия — пример плейотропии. При этом наследственном заболевании точечная мутация не только вызывает образование HbS, что приводит к гемолизу эритроцитов, но и предрасполагает их к формированию микротромбов в мелких сосудах, что вызывает инфаркты в различных органах, фиброз селезенки и изменения в костях. Многочисленные поражения органов связаны с первичным дефектом синтеза гемоглобина. С другой стороны, глубокая детская глухота может развиваться вследствие различных аутосомно-рецессивных мутаций. Осознание генетической гетерогенности важно не только для генетического консультирования, но и для понимания патогенеза некоторых распространенных заболеваний, например сахарного диабета.

МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Мутации, затрагивающие только один ген, наследуются по одному из трех типов: аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному или сцепленному с X-хромосомой. Общие законы передачи моногенных заболеваний изучены довольно хорошо; в этой главе приведены только некоторые наиболее значимые характеристики [12]. Моногенные заболевания с атипичным механизмом наследования будут описаны далее.

Аутосомно-доминантные заболевания

Аутосомно-доминантные заболевания проявляются в гетерозиготном состоянии. Это значит, что по крайней мере один из родителей имеет это заболевание. Такие болезни поражают как мужчин, так и женщин; и те и другие могут передавать их потомству. Когда страдающий таким заболеванием человек вступает в брак со здоровым в этом отношении человеком, каждый их ребенок имеет 1 шанс из 2 заболеть. Помимо основных аутосомно-доминантных заболеваний имеют следующие характеристики:

- при любых аутосомно-доминантных заболеваниях возможно, что родители пациентов здоровы. В таких случаях причиной заболевания служат

новые мутации, произошедшие в яйцеклетке или сперматозоиде, из которых развился плод. Родные братья и сестры пациентов остаются здоровыми и не относятся к группе повышенного риска развития этого заболевания. Доля пациентов, у которых заболевание разовьется вследствие новой мутации, зависит от влияния мутации на репродуктивную функцию. Если мутация значительно снижает репродуктивную функцию, большинство случаев заболевания будет связано с новыми мутациями. Принято считать, что многие новые мутации происходят в зародышевых клетках отцов старшего возраста;

- клинические проявления зависят от пенетрантности и экспрессивности. Некоторые индивиды наследуют мутантный ген, но фенотипически заболевание у них отсутствует. В таких случаях говорят о *неполной пенетрантности*. Пенетрантность выражается в процентах. Пенетрантность 50% означает, что 50% носителей мутации будут иметь ее фенотипические проявления. Напротив, если проявление заболевания прослеживается у всех индивидов с мутантным геном, однако он экспрессируется неодинаково, такой феномен носит название *вариабельной экспрессивности*. Например, нейрофиброматоз типа I может проявляться различным образом — от коричневатых пятен на коже до множественных опухолей и деформации скелета. На фенотип пациента с серповидно-клеточной анемией (являющейся результатом мутации в локусе β -глобина) влияет генотип локуса α -глобина, т.к. от последнего зависит общее количество продуцируемого гемоглобина (см. главу 14). Примером влияния факторов внешней среды может служить семейная гиперхолестеринемия. Проявление заболевания в форме атеросклероза зависит от количества потребляемых с пищей липидов;
- при многих состояниях манифестация заболевания отсрочена; первые симптомы появляются во взрослом возрасте (как при болезни Хантингтона).

Биохимические механизмы аутосомно-доминантных заболеваний удобнее всего рассматривать в контексте природы мутации и типа пораженного белка. Большинство мутаций приводят к снижению количества продукта гена или формированию неактивного белка. Проявления мутаций, приводящих к утрате функции, зависят от природы пораженного белка. Если мутации поражают ферментный белок, в гетерозиготном состоянии мутантного гена они обычно не проявляются. Поскольку снижение ферментативной активности на 50% обычно компенсируется, для мутаций генов, кодирующих ферменты, аутосомно-доминантный тип наследования не характерен.

При аутосомно-доминантных заболеваниях чаще всего повреждаются следующие категории ферментных белков:

- белки, которые участвуют в сложных метаболических процессах, часто находящиеся под кон-

тролем обратной связи. Примером является семейная гиперхолестеринемия, которая возникает из-за мутации гена, кодирующего рецептор к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) (см. далее). Утрата 50% этих рецепторов приводит ко вторичному повышению уровня холестерина, что, в свою очередь, предрасполагает к формированию атеросклероза у пораженных гетерозигот;

- *ключевые структурные белки, такие как коллаген и компоненты цитоскелета оболочки эритроцитов (например, спектрин).* Биохимические механизмы, с помощью которых при снижении количества таких белков на 50% возникает аномальный фенотип, еще до конца не изучен. В некоторых случаях, особенно когда ген кодирует только одну субъединицу полимерного белка, продукт мутантного аллеля может мешать нормальной работе сложнокомпонентного белка. Например, молекула коллагена является трехкомпонентной, в которой три цепи коллагена образуют спираль. Для поддержания структуры и стабильности молекулы коллагена каждая из трех цепей должна быть нормальной. Даже при единичной мутации в одной цепи коллагена нормальный тример не может быть сформирован и, как результат, развивается выраженный дефицит коллагена. В таком случае мутантный аллель называют *доминантно-негативным*, т.к. он нарушает функционирование нормального аллеля. Это явление можно проиллюстрировать некоторыми формами несовершенного остеогенеза, который характеризуется значительным дефицитом коллагена и тяжелым поражением скелета (см. главу 26).

Реже, чем мутации, приводящие к утрате функции, встречаются мутации с приобретением новой функции. При этом типе мутаций у белкового продукта мутантного аллеля появляются новые свойства, обычно нехарактерные для исходного белка. Механизм передачи заболеваний, вызванных такими мутациями, чаще всего аутосомно-доминантный. Примером является болезнь Хантингтона (см. главу 28), при которой мутация, образующая тринуклеотидный повтор в гене Хантингтона (см. далее), приводит к формированию аномального белка хантингина, токсичного для нейронов. Вследствие этого у гетерозигот развивается неврологическая симптоматика.

Таким образом, в патогенезе аутосомно-доминантных заболеваний принимают участие два вида мутаций и две категории белков. Более распространенные мутации, приводящие к утрате функции, поражают регуляторные белки и субъединицы полимерных белков, причем последние действуют посредством доминантно-негативного эффекта. Мутации с приобретением функции встречаются реже, но часто приводят к появлению токсичных свойств у нормальных белков или, реже, к аномальному усилению активности белка (например, активирующая мутация в эритропоэтиновом рецепторе связана с патологическим повышением продукции эритроцитов).

ТАБЛИЦА 5.1 Аутосомно-доминантные заболевания

Система	Заболевание
Нервная	Болезнь Хантингтона Нейрофиброматоз Миотоническая дистрофия Туберозный склероз
Мочевыводящая	Поликистоз почек
Пищеварительная	Семейный полипоз толстой кишки
Кроветворения	Наследственный сфероцитоз Болезнь Виллебранда
Опорно-двигательная	Синдром Марфана* Синдром Элерса–Данло (некоторые варианты)* Несовершенный остеогенез Ахондроплазия
Метаболическая	Семейная гиперхолестеринемия* Острая интермиттирующая порфирия

* См. описание в этой главе. Другие заболевания обсуждены в соответствующих главах этой книги.

В табл. 5.1 перечислены наиболее распространенные аутосомно-доминантные заболевания. Многие из них описаны более подробно в других главах. Для иллюстрации важных принципов некоторые состояния рассмотрены в этой главе далее.

Аутосомно-рецессивные заболевания

Аутосомно-рецессивные заболевания составляют наибольшую группу менделевских заболеваний. Аутосомно-рецессивные заболевания наблюдаются тогда, когда оба аллеля определенного гена мутантные. Эти состояния характеризуются следующим: (1) родители могут не страдать заболеванием, однако симптомы могут проявляться у *сибсов* (родных братьев и сестер); (2) сибсы имеют шанс 1 : 4 заболеть (т.е. 25% для каждого новорожденного); (3) если мутантный ген встречается в популяции редко, существует большая вероятность того, что *пробанд* (человек, с которого начинается генетическое исследование) является продуктом близкородственного брака. В отличие от аутосомно-доминантных заболеваний, перечисленные далее характеристики имеют практически все аутосомно-рецессивные заболевания:

- генетический дефект имеет тенденцию к более однородной экспрессии по сравнению с аутосомно-доминантными заболеваниями;
- часто встречается полная пенетрантность;
- первые симптомы часто проявляются в детском возрасте;
- несмотря на то что новые мутации, приводящие к рецессивным заболеваниям продолжают возникать, они редко имеют клинические проявления. Поскольку носитель мутантного гена гетерозиготен и не имеет симптомов заболевания, может смениться несколько поколений до тех пор, пока его потомки создадут семью с другими

ТАБЛИЦА 5.2 Аутосомно-рецессивные заболевания

Система	Заболевание
Метаболическая	Кистозный фиброз Фенилкетонурия Галактоземия Гомоцистинурия Лизосомная болезнь накопления* Дефицит α ₁ -антитрипсина Болезнь Вильсона Гемохроматоз Болезни накопления гликогена*
Кроветворения	Серповидно-клеточная анемия Талассемии
Эндокринная	Врожденная гиперплазия надпочечников
Опорно-двигательная	Синдром Элерса–Данло (некоторые варианты)* Алкаптонурия*
Нервная	Нейрогенная мышечная атрофия Атаксия Фридрейха Спинальная мышечная атрофия

* См. описание в этой главе. Другие заболевания будут обсуждены в соответствующих главах этой книги.

гетерозиготными по данному признаку людьми и произведут на свет больных детей;

- во многих случаях мутациям подвергаются ферментные белки. У гетерозигот синтезируется равное количество нормального и дефектного ферментов. Обычно естественная «граница безопасности» обеспечивает адекватное функционирование клетки при наличии хотя бы 50% нормального количества фермента.

Практически все врожденные нарушения метаболизма относятся к аутосомно-рецессивным заболеваниям. Наиболее распространенные из них перечислены в табл. 5.2. Большинство таких заболеваний подробно охарактеризованы в других главах, несколько прототипов включены в эту главу. Различные последствия дефицита ферментов описаны далее.

Заболевания, сцепленные с X-хромосомой

Все заболевания, ассоциированные с полом, сцеплены с X-хромосомой, и практически все являются рецессивными. Несколько генов располагаются в полспецифической области на Y-хромосоме, каждый из них связан со сперматогенезом [13]. Мужчины, имеющие мутации в сцепленных с Y-хромосомой генах, обычно бесплодны. Таким образом, сцепленного с Y-хромосомой наследования не существует. На Y-хромосоме были обнаружены дополнительные гомологичные участки некоторых генов (см. далее), однако заболевания, связанные с мутациями в этих генах, еще не установлены.

Сцепленное с Y-хромосомой рецессивное наследование ассоциируется с небольшим количеством хорошо описанных клинических состояний. Y-хромосома по большей мере негомологична X-хромосоме, следо-

вательно, мутантные гены на X-хромосоме не имеют соответствующего аллеля на Y-хромосоме. Таким образом, мужчина является гемизиготным по сцепленному с X-хромосомой мутантному гену. Это означает, что подобные заболевания развиваются только у мужчин.

Данные состояния также имеют следующие характеристики:

- больной мужчина не передает заболевание сыновьям, однако все его дочери являются носителями. 50% сыновей гетерозиготной женщины имеют шанс унаследовать мутантный ген;
- гетерозиготные женщины редко имеют все фенотипические признаки заболевания, т.к. у них есть парный нормальный аллель. Однако в результате инактивации одной из X-хромосом у женщин возможна инактивация нормального аллеля в большинстве клеток, в итоге происходит полная экспрессия мутантного гена у гетерозиготных женщин. Гораздо чаще инактивация нормального аллеля встречается только в некоторых клетках, что приводит к частичному проявлению болезни у гетерозиготных женщин. Примером такого состояния является дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Дефицит этого фермента, наследуемый через X-хромосому, обуславливает гемолиз эритроцитов пациентов, принимающих определенные препараты (см. главу 14). Это заболевание в основном поражает мужчин. У женщин часть эритроцитов может происходить из клеток костного мозга с инактивированным нормальным аллелем. Эти эритроциты имеют шансы подвергнуться гемолизу, как эритроциты гемизиготного мужчины. Таким образом, женщины являются не только носителями этого признака, но и могут быть предрасположены к гемолитическим реакциям, вызванных приемом определенных лекарственных средств. Поскольку количество пораженных эритроцитов у гетерозиготных женщин зависит от случайной инактивации одной из X-хромосом, тяжесть гемолитической реакции у таких женщин всегда меньше, чем у гемизиготных мужчин. Большинство сцепленных с X-хромосомой заболеваний, перечисленных в табл. 5.3, описаны в тексте далее.

Существует всего несколько сцепленных с X-хромосомой доминантных заболеваний. Их причиной являются доминантные аллели, располагающиеся на X-хромосоме и связанные с заболеванием. Такие состояния наследуют 50% сыновей и дочерей больной гетерозиготной женщины. Больной мужчина не может передать заболевание сыновьям (если мать при этом здорова), однако все его дочери будут страдать данным заболеванием. Примером такого типа наследования является витамин D-резистентный рахит.

БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Как известно, моногенные (менделевские) заболевания являются результатом поражения одного гена.

ТАБЛИЦА 5.3 Рецессивные заболевания, сцепленные с X-хромосомой

Система	Заболевание
Опорно-двигательная	Миодистрофия Дюшенна
Кроветворения	Гемофилии А и В Хроническая гранулематозная болезнь Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Иммунная	Агаммаглобулинемия Синдром Вискотта–Олдрича
Метаболическая	Несахарный диабет Синдром Леша–Нихана
Нервная	Синдром ломкой X-хромосомы*

* См. описание в этой главе. Другие заболевания будут обсуждены в соответствующих главах этой книги.

Генетический дефект может приводить к образованию аномального белка или уменьшению количества белкового продукта гена. При моногенных заболеваниях различные механизмы поражения могут затрагивать практически любые типы белков (табл. 5.4). Как уже отмечалось, механизм наследования заболевания в некоторой степени связан с типом пораженного мутацией белка. Для удобства механизмы, лежащие в основе развития моногенных заболеваний, можно разделить на четыре категории: (1) дефекты ферментов и их последствия; (2) дефекты мембранных рецепторов и транспортных систем; (3) нарушения структуры, функции или количества неферментных белков; (4) генетически детерминированные побочные реакции на лекарственные средства.

Дефекты ферментов и их последствия

Мутации могут приводить к синтезу дефектного фермента со сниженной активностью или к уменьшению

ТАБЛИЦА 5.4 Биохимические и молекулярные основы некоторых менделевских заболеваний

Тип/функция белка	Примеры	Молекулярное нарушение	Заболевание
Ферменты	Фенилаланингидроксилаза	Мутация сплайсинговой области: снижение количества	Фенилкетонурия
	Гексозаминидаза	Мутация сплайсинговой области или мутация, приводящая к сдвигу рамки считывания с образованием стоп-кодона: снижение количества	Болезнь Тея–Сакса
	Аденозиндезаминаза	Точечные мутации: аномальный белок со сниженной активностью	Тяжелый комбинированный иммунодефицит
Ингибитор фермента	α_1 -Антитрипсин	Миссенс-мутации: нарушение секреции из печени в кровь	Эмфизема и болезнь печени
Рецепторы	Рецептор к ЛПНП	Делеции, точечные мутации: снижение синтеза, транспорта на поверхность клетки, связывания с ЛПНП	Семейная гиперхолестеринемия
	Рецептор к витамину D	Точечные мутации: нарушение нормального сигнального пути	Витамин D-резистентный рахит
Транспорт			
Кислорода	Гемоглобин	Делеции: снижение количества Нарушение процессинга мРНК: снижение количества Точечные мутации: аномальная структура	α -Талассемия β -Талассемия Серповидно-клеточная анемия
Ионов	Регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе	Делеции и другие мутации: нефункционирующие или неправильно свернутые белки	Кистозный фиброз
Структурные белки			
Внеклеточные	Коллаген	Делеции или точечные мутации: уменьшение количества нормального коллагена или его качество не соответствует норме	Несовершенный остеогенез; синдром Элерса–Данло
Мембранные	Фибриллин Дистрофин Спектрин, анкирин или белок 4.1	Миссенс-мутации Делеции: снижение синтеза Гетерогенные причины	Синдром Марфана Миодистрофия Дюшенна/Беккера Наследственный сфероцитоз
Гемостаз	Фактор VIII	Делеции, вставки, нонсенс-мутации и др.: снижение синтеза или образование аномального фактора VIII	Гемофилия А
Регуляция роста	Белок RB Нейрофибромин	Делеции Гетерогенные причины	Наследственная ретинобластома Нейрофиброматоз типа I

Белок RB — белок ретинобластомы; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

количества нормального фермента. В обоих случаях последствием является метаболический блок. На рис. 5.6 приведен пример ферментативной реакции, в которой субстрат превращается в конечный продукт через промежуточные продукты 1 и 2 с помощью внутриклеточных ферментов. В этой реакции конечный продукт регулирует фермент 1 посредством обратной связи. Существует также дополнительный путь, синтезирующий небольшие количества метаболита 1 (M1) и метаболита 2 (M2). Биохимические эффекты дефекта ферментов в такой реакции могут приводить к следующим основным последствиям:

- накопление субстрата в зависимости от этапа, на котором происходит блок, может сопровождаться накоплением одного или обоих промежуточных продуктов. Накопление промежуточного продукта 2 может стимулировать дополнительный путь и таким образом приводить к избытку M1 и M2. При этом, если предшественник, промежуточные или конечный продукты дополнительного пути являются токсичными в высоких концентрациях, происходит повреждение тканей. Например, при галактоземии дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (см. главу 10) приводит к накоплению галактозы и, как результат, поражению тканей. Избыточное накопление комплексных субстратов в лизосомах вследствие недостаточности разрушающих ферментов обуславливает развитие заболеваний, обычно называемых *лизосомными болезнями накопления*;
- дефект фермента может приводить к метаболическому блоку или снижению количества конечного продукта, необходимого для нормального функционирования клетки. Например, дефицит меланина может быть результатом недостатка тирозиназы, которая нужна для биосинтеза меланина из его предшественника тирозина. Этот дефицит ассоциируется с клиническим состоя-

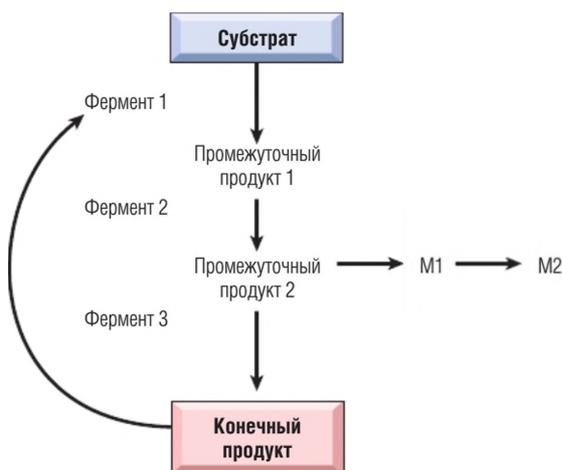


РИС. 5.6 Возможный метаболический путь, при котором субстрат превращается в конечный продукт посредством серии ферментативных реакций. M1, M2 — метаболиты дополнительного пути.

нием, известным как *альбинизм*. Если конечный продукт воздействует на ферменты, участвующие в начальных реакциях (на рис. 5.6 показано, как конечный продукт регулирует фермент 1), посредством отрицательной обратной связи, следствием дефицита конечного продукта может стать избыток промежуточных продуктов и продуктов их катаболизма, некоторые из которых могут быть токсичными в высоких концентрациях. Примером заболевания с таким механизмом развития является синдром Леша–Нихана (см. главу 26);

- неспособность инактивировать повреждающий ткани субстрат наилучшим образом иллюстрирует дефицит α_1 -антитрипсина. Организм лиц, страдающих наследственной формой дефицита α_1 -антитрипсина в сыворотке, не способен инактивировать нейтрофильную эластазу в легких. Бесконтрольная активность этой протеазы приводит к разрушению эластина в стенках альвеол и, как следствие, к развитию эмфиземы легких (см. главу 15).

Дефекты мембранных рецепторов и транспортных систем

Многие биологически активные субстраты активно транспортируются через клеточную мембрану, в большинстве случаев посредством одного из двух механизмов: рецептор-зависимого эндоцитоза или транспортного белка. Примером генетического дефекта рецептор-зависимой транспортной системы может служить семейная гиперхолестеринемия, при которой уменьшение синтеза или функции рецепторов к ЛПНП приводит к нарушению транспорта ЛПНП в клетки и вторичному чрезмерному синтезу холестерина за счет сложных промежуточных механизмов. При кистозном фиброзе дефект обнаруживается в транспортной системе ионов хлора в экзокринных железах, потовых протоках, легких и поджелудочной железе. Нарушение транспорта ионов хлора приводит к тяжелым повреждениям легких и поджелудочной железы; механизм этих повреждений еще до конца не изучен (см. главу 10).

Нарушения структуры, функции или количества неферментных белков

Генетические нарушения, приводящие к изменениям в неферментных белках, часто имеют распространенные вторичные эффекты. Пример — серповидно-клеточная анемия. Гемоглобинопатии, одной из которых является серповидно-клеточная анемия, характеризуются нарушением структуры молекулы глобина. Эта группа заболеваний хорошо иллюстрирует данную категорию нарушений. Талассемии, в отличие от гемоглобинопатий, являются результатом мутации в гене глобина, что влияет на количество синтезируемых цепей глобина. Талассемии связаны с пониженным содержанием структурно нормальных цепей α -глобина или β -глобина (см. главу 14). Другими примерами генетических дефектов структуры служат молекулярные наруше-

ния структуры белков коллагена, спектрина и дистрофина, что приводит к несовершенному остеогенезу (см. главу 26), наследственному сфероцитозу (см. главу 14) и мышечным дистрофиям (см. главу 27) соответственно.

Генетически детерминированные побочные реакции на лекарственные средства

Некоторые генетически детерминированные дефекты ферментов удается выявить только после того, как их носитель подвергается лечению определенными лекарственными средствами. Этот особый раздел генетики, называемый *фармакогенетикой*, имеет особое клиническое значение [14]. Классическим примером такого генетически обусловленного повреждения является состояние, связанное с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В нормальных условиях дефицит этого фермента не имеет никаких клинических проявлений, однако при введении, например, антималярийного препарата примахина развивается тяжелая форма гемолитической анемии (см. главу 14). За последнее время было выявлено большое количество полиморфизмов генов метаболизирующих лекарственных средства ферментов, транспортеров и рецепторов. В некоторых случаях генетические факторы имеют ключевое значение в формировании чувствительности к лекарственным средствам и побочных реакций. Предполагается, что развитие фармакогенетики позволит разработать схемы индивидуальной терапии для каждого конкретного пациента, т.е. медицина станет персонализированной.

После краткого рассмотрения биохимических основ моногенных заболеваний перейдем к описанию конкретных примеров, сгруппированных по дефектам генома.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ДЕФЕКТАМИ СТРУКТУРНЫХ БЕЛКОВ

Некоторые заболевания, вызванные мутациями генов, которые кодируют структурные белки, приведены в табл. 5.4. Многие из этих заболеваний описаны в других главах данной книги. В этом разделе рассмотрим только синдромы Марфана и Элерса–Данло, т.к. при них поражается соединительная ткань и, следовательно, наблюдается мультиорганное поражение.

Синдром Марфана

Синдром Марфана — это заболевание соединительной ткани, которое характеризуется нарушениями скелета, зрительного аппарата и сердечно-сосудистой системы [15]. Распространенность этого синдрома составляет 1 случай на 5000 человек. В 70–85% случаев синдром Марфана наследуется по аутосомно-доминантному типу. Остальные случаи являются спорадическими и развиваются вследствие новых мутаций.

Патогенез. При синдроме Марфана наследуется дефект внеклеточного гликопротеина фибриллина-1. Как упоминалось в главе 3, этот гликопротеин является основным компонентом микрофибрилл ВКМ.

Микрофибриллы служат каркасом для отложения тропоэластина, который необходим для формирования эластических волокон. Микрофибриллы присутствуют во всем организме, но их особенно много в аорте, связках и цилиарном теле, которое поддерживает хрусталик. Именно эти ткани при синдроме Марфана поражаются в первую очередь.

Фибриллин существует в двух гомологичных формах — фибриллин-1 и -2. Эти формы кодируются двумя генами — *FBN1* и *FBN2*, которые располагаются на хромосомах 15q21.1 и 5q23.31 соответственно. Мутации гена *FBN1* приводят к формированию синдрома Марфана. Мутации гена *FBN2* встречаются реже и связаны с врожденной контрактурной арахнодактилией — аутосомно-доминантным заболеванием, которое характеризуется аномалиями скелета. Анализ выявил более 600 вариантов мутаций гена *FBN1* у пациентов с синдромом Марфана. Большинство из этих мутаций представляют собой миссенс-мутации, которые приводят к образованию аномального фибриллина-1. В то время как многие патологические признаки синдрома Марфана обусловлены изменениями механических свойств ВКМ, связанными с аномальной структурой фибриллина, некоторые другие характерные признаки, например избыточный рост костей, сложно объяснить снижением эластичности тканей. Последние исследования указывают на то, что утрата микрофибрилл приводит к формированию аномального TGF- β и чрезмерной его активности. Это связано с тем, что нормальные микрофибриллы секвестрируют TGF- β , контролируя таким образом биодоступность этого цитокина. Избыточная активация сигнального пути TGF- β разрушает сосудистую стенку гладких мышц и целостность ВКМ. Эту гипотезу также поддерживают два других наблюдения. В одном наблюдении у небольшого количества пациентов с клиническими признаками синдрома Марфана мутаций в гене *FBN1* не было, однако присутствовали нарушения гена рецепторов к TGF- β . Во втором наблюдении в мышинной модели синдрома Марфана, вызванного мутациями в гене *FBN1*, введение антител к TGF- β предотвращало изменения в аорте и митральном клапане [16]. Клинические испытания такого лечения людей кажутся многообещающими.

Морфология. Патология скелета — наиболее выраженный признак синдрома Марфана. Для больных характерны необычайно высокий рост и патологически длинные конечности, пальцы рук и ног. Связки суставов кистей и стоп обладают чрезмерной эластичностью, вследствие чего кажется, что суставы двойные. Обычно наблюдается переразгибание большого пальца кисти в сторону запястья. Часто встречается долихоцефалия («длинноголовость») с фронтальными выступами на черепе и четко выраженными надглазничными выпуклостями. Могут обнаруживаться различные варианты деформации позвоночника: кифоз, сколиоз либо ротация и смещение грудных или поясничных позвонков. Часто изменяется форма грудной клетки — она становится воронкообразной (глубокая депрессия грудины) или килевидной.

Встречаются различные варианты *изменений органа зрения*. Наиболее характерной патологией является под-

вывих или дислокация (обычно снаружки и вверх) хрусталика (*ectopia lentis*). Это нарушение так редко встречается у людей в отсутствие синдрома Марфана, что обнаружение билатеральной дислокации хрусталика должно вызвать подозрение о наличии этого генетического заболевания.

Наиболее серьезные последствия может иметь *поражение сердечно-сосудистой системы*. Самыми распространенными патологическими состояниями при синдроме Марфана являются пролапс митрального клапана и, что более опасно, дилатация восходящей части аорты вследствие кистозного медионекроза. Гистологические изменения средней оболочки аорты аналогичны таковым при кистозном медионекрозе, не связанном с синдромом Марфана (см. главу 12). Утрата поддерживающей функции меди (средней оболочки аорты) приводит к прогрессирующей дилатации фиброзного кольца аортального клапана и корня аорты, обуславливая тяжелую аортальную недостаточность. В дополнение к этому избыточная активация сигнального пути TGF- β в адвентиции, вероятно, вносит свой вклад в аортальную дилатацию. Ослабление меди предрасполагает к разрывам интимы, которые могут инициировать интрамуральное кровоотечение и образование гематомы, просачивающейся между слоями средней оболочки аорты, и приводит к расслоению ее стенки. При расслоении стенки аорты на большом протяжении, иногда до корня аорты или вниз до подвздошных артерий, часто происходит разрыв стенки аорты, что является причиной смерти 30–45% пациентов с синдромом Марфана.

Клинические признаки. Несмотря на то что поражение митрального клапана встречается гораздо чаще, оно клинически менее значимо, чем поражение аорты. Утрата поддерживающей функции соединительной ткани в створках митрального клапана делает их мягкими и колышущимися, приводя к формированию *синдрома пролабирования створок митрального клапана* (см. главу 12). Патологии клапанов в сочетании с удлинением хордальных нитей часто приводят к митральной регургитации. Аналогичные изменения могут происходить в трикуспидальном клапане и, реже, в аортальном. Эхокардиография в значительной степени увеличила выявляемость сердечно-сосудистых нарушений и стала ценным исследованием при диагностике синдрома Марфана. Наиболее распространенной причиной смерти является разрыв расслоившейся аневризмы аорты, другая важная причина смерти — сердечная недостаточность.

Описанные признаки типичны для синдрома Марфана, но необходимо отметить, что для данного заболевания характерна значительная вариабельность степени клинических проявлений. Пациенты с тяжелыми поражениями органа зрения или сердечно-сосудистой системы могут не иметь никаких признаков повреждения скелета, а пациенты со значительными изменениями опорно-двигательного аппарата могут иметь хорошее зрение. Вариабельность степени клинических проявлений может проследиваться и внутри семьи, но межсемейная вариабельность встречается гораздо чаще и проявляется в большей мере. В связи с этим клинический диагноз «синдром Марфана» должен основываться на наличии существенных пораже-

ний двух из четырех систем органов (опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, органа зрения и кожи) и менее явного поражения других органов.

Для объяснения причин вариабельности проявлений синдрома Марфана была выдвинута гипотеза, что это заболевание является генетически гетерогенным. К настоящему моменту все исследования, за исключением одного, указывают на мутации гена *FBN1*, расположенного на хромосоме 15q21.1, как на возможную причину этого заболевания [15], а различные проявления объясняются аллельными мутациями внутри одного локуса. Поскольку ген *FBN1* имеет очень большие размеры и в нем было обнаружено большое разнообразие мутаций, прямая диагностика этого состояния с помощью секвенирования ДНК не представляется возможной, но с появлением новых технологий это может измениться.

Синдром Элерса–Данло

Синдром Элерса–Данло (СЭД) представляет собой клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, которые развиваются вследствие нарушения синтеза или структуры фибриллярного коллагена. К другим заболеваниям, развивающимся в результате мутаций, нарушающих синтез коллагена, относятся несовершенный остеогенез (см. главу 26), синдром Альпорта (см. главу 20) и буллезный эпидермолиз (см. главу 25).

Биосинтез коллагена — это сложный процесс, нарушение которого может происходить в связи с генетическими изменениями в одном из многих структурных генов коллагена или в ферментах, необходимых для его посттранскрипционной модификации. Таким образом, наследоваться СЭД может по всем трем типам наследования. На основании клинических и молекулярных признаков было выделено шесть вариантов СЭД (табл. 5.5) [17]. Мы не ставили перед собой задачу описывать каждый из этих типов, однако выделили важные клинические признаки, характерные для большинства, и связали некоторые из них с молекулярными нарушениями синтеза или структуры коллагена.

При большинстве типов СЭД поражаются ткани, богатые коллагеном, в т.ч. кожа, связки и суставы. Поскольку аномальный коллаген недостаточно прочен, кожа становится гиперэластичной, а суставы — гиперподвижными. Эти свойства позволяют пациентам совершать чрезмерные движения в суставах, например переразгибать большой палец руки в сторону запястья до их соприкосновения или сгибать коленный сустав вверх до формирования прямого угла. Считается, что большинство артистов цирка, выступающих в жанре «человек-змея», страдают одним из типов СЭД и расцениваются предрасположенностью к вывихам суставов. Кожа при СЭД чрезвычайно растяжима, очень хрупка и подвержена травматизации. Минимальные повреждения кожи приводят к серьезным разрывам тканей. Репарация после хирургических вмешательств затруднена из-за недостаточной прочности. Этот дефект соединительной ткани может приводить к се-

ТАБЛИЦА 5.5 Классификация типов синдрома Элерса–Данло

Тип*	Клинические признаки	Тип наследования	Пораженные гены
Классический (I/II)	Гиперэластичность кожи и гиперподвижность суставов, атрофия рубцов, склонность к образованию гематом	Аутосомно-доминантный	<i>COL5A1, COL5A2</i>
Гиперподвижный (III)	Гиперподвижность суставов, боль, вывихи	Аутосомно-доминантный	Неизвестны
Сосудистый (IV)	Истончение кожи, разрывы сосудов, матки, склонность к образованию гематом, легкая степень гиперэкстензии суставов	Аутосомно-доминантный	<i>COL3A1</i>
Кифосколиотический (VI)	Гипотония, гиперподвижность суставов, врожденный сколиоз, разрывы глазного яблока	Аутосомно-рецессивный	Лизилгидроксилаза
Артрохалазический (VIIa,b)	Тяжелая степень гиперподвижности суставов, кожные изменения легкой степени, сколиоз, склонность к образованию гематом	Аутосомно-доминантный	<i>COL1A1, COL1A2</i>
Дерматоспараксический (VIIc)	Тяжелая степень хрупкости кожи, дряблая кожа, склонность к образованию гематом	Аутосомно-рецессивный	Прокollaгеновая N-пептидаза

* Для классификации ранее использовали римские цифры (указаны в скобках).

резным внутренним осложнениям, включая разрыв толстой кишки и крупных артерий (сосудистый тип СЭД), появление диафрагмальных грыж (классический тип СЭД) и др.

Молекулярные и биохимические нарушения описаны только для некоторых типов СЭД. В данную главу включено краткое описание некоторых из них для объяснения клинической гетерогенности этой группы заболеваний. Наиболее распространенным аутосомно-рецессивным типом СЭД является *кифосколиотический*, описанный лучше всего. Он развивается вследствие мутаций в гене, кодирующем лизилгидроксилазу — фермент, необходимый для гидроксирования лизина во время синтеза коллагена [18]. Для больных характерно значительное снижение уровня этого фермента. Поскольку гидроксизин необходим для нормального перекрестного связывания коллагеновых волокон, дефицит этого фермента приводит к синтезу коллагена с недостаточной структурной стабильностью.

Сосудистый тип СЭД является следствием нарушений в коллагене типа III [19]. Для этого типа СЭД свойственна генетическая гетерогенность, т.к. известны по крайней мере три мутации в гене *COL3A1*, кодирующем коллаген типа III, которые могут приводить к развитию данного типа СЭД. Некоторые изменяют скорость синтеза про- α_1 (III)-цепей, другие нарушают секрецию проколлагена типа III, в то время как третьи приводят к синтезу структурно аномального коллагена типа III. Некоторые мутантные аллели ведут себя как доминантно-негативные (см. ранее «Аутосомно-доминантные заболевания») и обуславливают тяжелые фенотипические проявления. Молекулярные исследования объяснили механизмы и клинические признаки, свойственные этому типу СЭД. Во-первых, в связи с тем что сосудистый тип СЭД развивается вследствие мутаций, поражающих гены структурных белков (а не ферментов), можно предполагать аутосомно-доминантный тип наследования. Во-вторых, известно, что кровеносные сосуды и стенка кишечника

особенно богаты коллагеном типа III, поэтому его дефицит приводит к тяжелым поражениям этих органов (например, к спонтанным разрывам).

В двух типах СЭД, *артрохалазическом* и *дерматоспараксическом*, нарушение происходит на этапе превращения проколлагена типа I в коллаген типа I. На этом этапе от C- и N-концов молекулы проколлагена с помощью пептидаз, специфических к C- или N-концу, отщепляются неколлагеновые пептиды. Было обнаружено, что нарушение превращения проколлагена в коллаген при артрохалазии является следствием мутаций в одном из двух генов коллагена типа I — *COL1A1* и *COL1A2*. В результате образуются структурно аномальные про- α_1 (I)- или про- α_2 (I)-цепи, сохраняющие неколлагеновый пептид на N-конце. При наличии только одного мутантного аллеля 50% цепей коллагена типа I являются аномальными, однако в связи с тем, что эти цепи мешают формированию нормальной спирали коллагена, заболевание проявляется и у гетерозигот. Дерматоспараксический тип СЭД, напротив, развивается вследствие мутации в генах проколлагеновых N-пептидаз, необходимых для отщепления неколлагеновых пептидов с соответствующего конца. В этом случае дефицит фермента обусловлен аутосомно-рецессивным типом наследования.

И наконец, необходимо отметить классический тип СЭД, т.к. молекулярный анализ указывает на возможность вовлечения в патогенез заболевания генов, отличных от тех, которые отвечают за формирование коллагена. В 30–50% таких случаев мутации обнаруживаются в генах коллагена типа V (*COL5A1* и *COL5A2*) [20]. Удивительно, но, несмотря на типичные фенотипические проявления классического типа СЭД, другие нарушения в генах коллагена обнаружены не были.

Итак, общими признаками всех типов СЭД является поражение коллагена. Эти состояния, однако, формируют чрезвычайно гетерогенную группу. На молекулярном уровне был установлен широкий спектр нарушений, в т.ч. мутации, поражающие структурные

гены коллагена и гены, кодирующие ферменты, которые отвечают за посттранскрипционные модификации мРНК. Такая молекулярная гетерогенность приводит к проявлению СЭД в клинически разнообразных формах с различными механизмами наследования.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ДЕФЕКТАМИ РЕЦЕПТОРНЫХ БЕЛКОВ

Семейная гиперхолестеринемия

Семейная гиперхолестеринемия является болезнью, развивающейся вследствие мутации в гене, кодирующем рецептор к ЛПНП, который участвует в транспорте и метаболизме холестерина. В результате нарушается обратная связь и повышается уровень холестерина, что приводит к развитию раннего атеросклероза, а следовательно, повышает риск развития инфаркта миокарда [21].

Семейная гиперхолестеринемия — одно из наиболее распространенных заболеваний, наследуемых по законам Менделя. Частота гетерозигот с одним мутантным геном в популяции составляет 1 случай на 500 человек. С рождения у таких людей уровень холестерина повышен в 2–3 раза, что приводит к формированию сухожильных ксантом и раннему атеросклерозу во взрослом возрасте (см. главу 11). Гомозиготы с двумя копиями мутантного гена имеют значительно более тяжелые повреждения, поскольку у них уровень холестерина повышен в 5–6 раз. У этих пациентов развитие кожных ксантом и атеросклеротическое поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов происходит уже в молодом возрасте, а инфаркт миокарда может развиваться до 20 лет. Крупномасштабные исследования выявили, что семейную гиперхолестеринемия имеют 3–6% лиц, перенесших инфаркт миокарда.

Для понимания этой патологии необходимо вспомнить процессы нормального метаболизма и транспорта холестерина. Приблизительно 7% холестерина тела циркулируют в плазме в основном в форме ЛПНП. Количество холестерина ЛПНП плазмы зависит от скорости его синтеза и катаболизма; ключевую роль в этих процессах играет печень (рис. 5.7). На первом этапе синтеза ЛПНП из печени в кровь поступают липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). ЛПОНП богаты триглицеридами, однако они содержат меньше эфиров холестерина. В капиллярах жировой ткани и мышц частицы ЛПОНП подвергаются липолизу ферментом липопротеинлипазой, в результате большинство триглицеридов высвобождаются. Образовавшиеся молекулы липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) содержат небольшое количество триглицеридов, но богаты эфирами холестерина и сохраняют на своей поверхности два из трех ЛПОНП-ассоциированных апопротеинов — В-100 и Е (см. рис. 5.7). После высвобождения из эндотелия капилляров метаболизм ЛППП может идти двумя путями. Около 50% синтезированных ЛППП поступают обратно в печень с помощью рецепторов к ЛПНП. Рецепторы, связывающие ЛППП на мембране гепатоцитов, распознают и апопротеин В-100, и апопроте-

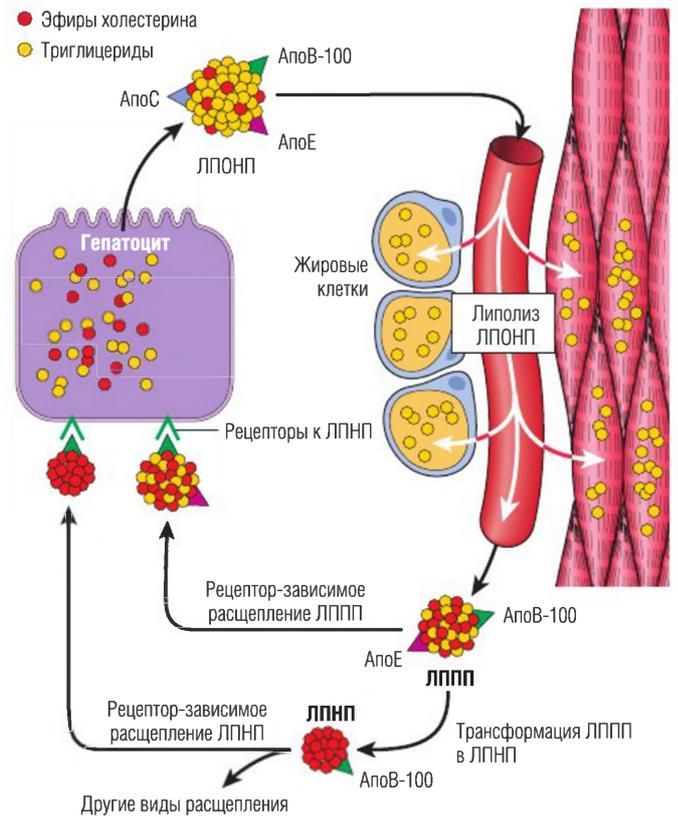


РИС. 5.7 Метаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и роль печени в их синтезе и катаболизме. Липолиз липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) липопротеинлипазой приводит к высвобождению в капилляры триглицеридов, которые впоследствии откладываются в адипоцитах и используются скелетными мышцами как источник энергии. ApoB-100 — апопротеин В-100; ApoC — апопротеин С; ApoE — апопротеин Е; ЛППП — липопротеины промежуточной плотности.

ин Е. Эти рецепторы называют рецепторами к ЛПНП, т.к. они участвуют в расщеплении ЛПНП до ЛПОНП в печени (см. далее). Оставшиеся вне клеток печени ЛППП подвергаются дальнейшему метаболизму: триглицериды и апопротеин Е удаляются, в результате формируются богатые холестерином ЛПНП. Необходимо отметить, что ЛППП — первый и основной источник ЛПНП. Считается, что существует два механизма удаления ЛПНП из плазмы: с помощью рецептора к ЛПНП и с помощью рецептора к окисленным ЛПНП (скавенджер-рецептора, который будет описан далее; от англ. scavenger — уборщик. — Прим. перев.). Несмотря на то что рецепторы к ЛПНП обнаруживаются на поверхности многих типов клеток, в т.ч. на фибробластах, лимфоцитах, гепатоцитах, клетках гладких мышц и адренокортикальных клетках, около 70% ЛПНП плазмы метаболизируются печенью посредством сложной транспортной системы (рис. 5.8). Сначала ЛПНП связываются с поверхностными рецепторами, которые сгруппированы в специализированных участках на плазматической мембране, называемых окаймленными ямками (кавеолами). После этого участки с рецепторами, связанные с ЛПНП, интернализируются путем инвагинации с образованием окаймленных пузырьков, которые мигрируют внутрь клетки и сливаются с лизосомами. На этом этапе

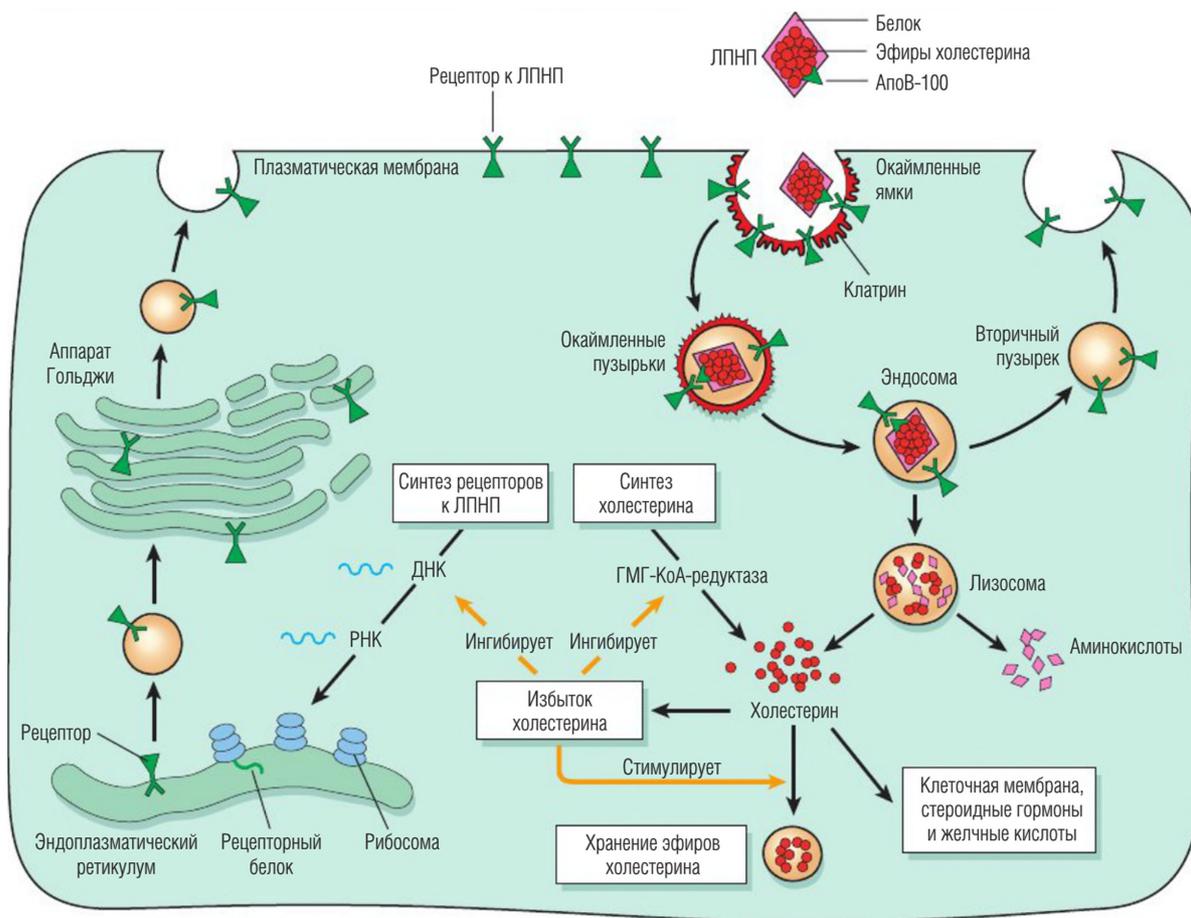


РИС. 5.8 Регуляция метаболизма холестерина посредством рецептора к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП). АпоВ-100 — апопротеин В-100; ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота.

ЛПНП открепляются от рецепторов, которые снова переносятся на мембрану. В лизосомах молекулы ЛПНП подвергаются ферментативному расщеплению, при этом апопротеин гидролизуется до аминокислот, а эфиры холестерина разрушаются с образованием свободного холестерина. Свободный холестерин сквозь мембрану лизосом поступает в цитоплазму клетки, где используется для синтеза липидов мембран и регуляции гомеостаза холестерина. Для высвобождения холестерина из лизосом необходимы два белка — NPC1 и NPC2 (см. далее «Болезнь Ниманна-Пика типа С»).

Внутриклеточный холестерин влияет на следующие процессы, не связанные между собой:

- *подавляет синтез холестерина* за счет ингибирования активности фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы, который является фактором, ограничивающим скорость синтеза холестерина;
- *активирует фермент ацил-коэнзим А: холестерин-ацилтрансферазу*, способствующий этерификации и хранению избыточного холестерина;
- *подавляет синтез поверхностных рецепторов к ЛПНП*, защищая клетку от избыточного накопления холестерина.

Как упоминалось ранее, семейная гиперхолестеринемия развивается вследствие мутации в гене рецепторов к ЛПНП. Для гетерозигот характерно наличие 50% от нормального количества высокоаффинных рецепторов к ЛПНП, т.к. гетерозиготы имеют только один нормальный аллель этого гена. Результатом такой недостаточности транспорта является нарушение рецептор-зависимого пути катаболизма ЛПНП, вследствие чего приблизительно в 2 раза увеличивается уровень ЛПНП плазмы крови. У гомозигот нормальный рецептор на поверхности клеток практически не встречается, а уровень циркулирующих ЛПНП значительно выше нормы.

Кроме того, для гомо- и гетерозигот характерно увеличение синтеза ЛПНП, механизм которого также связан с дефицитом рецепторов к ЛПНП (см. рис. 5.7). Увеличение синтеза ЛПНП вносит свой вклад в патогенез семейной гиперхолестеринемии. Вспомните, что для транспорта в печень ЛПНП, непосредственного предшественника ЛПНП плазмы крови, на поверхности гепатоцитов также необходимы рецепторы к ЛПНП (к апопротеинам В-100 и Е). При семейной гиперхолестеринемии нарушение транспорта ЛПНП в печень вторично увеличивает пул ЛПНП плазмы крови, являющихся предшественниками ЛПНП плазмы.

Считается, что транспорт ЛПНП с помощью скавенджер-рецепторов по крайней мере в некоторой степени осуществляется в клетки системы мононуклеарных фагоцитов. Моноциты и макрофаги имеют рецепторы к химически модифицированным (например, ацетилированным или окисленным) ЛПНП. В норме количество ЛПНП, транспортируемых с помощью скавенджер-рецепторов, меньше, чем количество ЛПНП, переносимых с помощью рецепторов к ЛПНП. Однако при семейной гиперхолестеринемии наблюдается значительное увеличение транспорта холестерина в мононуклеарные фагоциты и в стенки сосудов с помощью скавенджер-рецепторов (см. главу 11). Это приводит к появлению ксантом на коже и преждевременному атеросклерозу.

Молекулярная генетика семейной гиперхолестеринемии чрезвычайно сложна. Было выявлено более 900 мутаций в гене рецептора к ЛПНП, в т.ч. вставки, делеции, миссенс- и нонсенс-мутации. Эти мутации могут быть разделены на пять категорий (рис. 5.9). Мутации I класса встречаются относительно редко, они приводят к полной утрате синтеза рецептора (нуль-аллель). При II классе мутаций, наиболее распространенной форме, рецепторный белок накапливается в эндоплазматическом ретикулуме вследствие

нарушенного фолдинга и невозможности транспортировки в аппарат Гольджи. Мутации III класса поражают связывающий ЛПНП домен рецептора. Такие рецепторы транспортируются на поверхность клетки, однако не способны к нормальному связыванию с ЛПНП. Мутации IV класса приводят к образованию рецепторов, которые транспортируются на поверхность клеток и нормально связываются с ЛПНП, однако группируются не в кавеолах и, следовательно, не интернализируются после соединения с ЛПНП. Мутации V класса кодируют рецепторы, способные к транспорту на поверхность клетки, взаимодействию с ЛПНП и интернализации, однако рН-зависимого расщепления рецептора и связанного с ним ЛПНП не происходит. Такие рецепторы остаются в эндосомах и разрушаются, вместо того чтобы вернуться на поверхность клетки.

Выявление ключевой роли рецепторов к ЛПНП в регуляции гомеостаза холестерина привело к разработке группы препаратов, которые снижают уровень холестерина плазмы за счет увеличения количества рецепторов к ЛПНП. Одна из терапевтических стратегий основана на способности некоторых препаратов (статинов) подавлять синтез внутриклеточного холестерина за счет снижения активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы, усиливая таким образом синтез рецептора к ЛПНП (см. рис. 5.8).

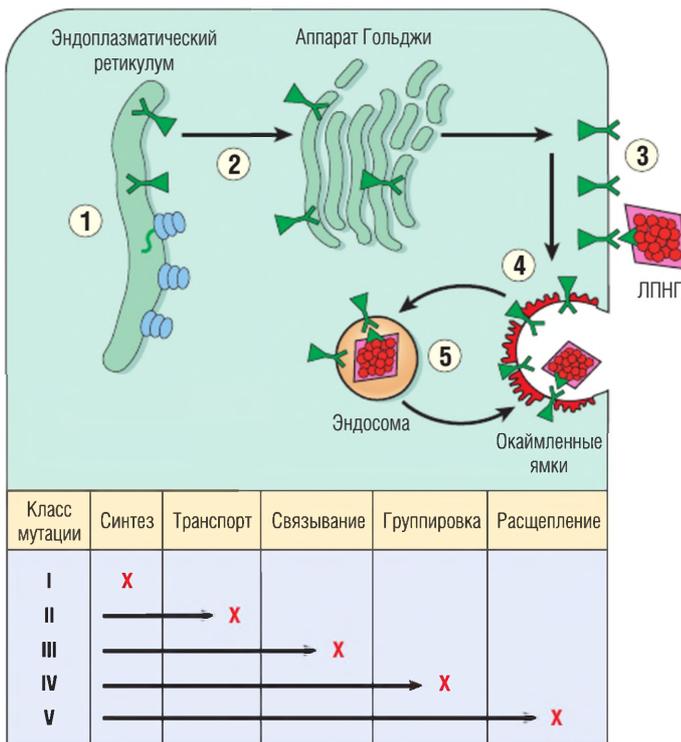


РИС. 5.9 Классификация мутаций в рецепторе к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), основанная на нарушении функции мутантного белка. Эти мутации нарушают синтез рецептора в эндоплазматическом ретикулуме (1), транспорт рецептора в аппарат Гольджи (2), связывание с апопротеиновыми лигандами (3), группировку в окаймленных ямках (4) и расщепление в эндосомах (5). Для каждого класса характерна гетерогенность на уровне ДНК [Hobbs HH et al.: The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet 24:133–170, 1990; предоставлено Annual Reviews].

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ДЕФЕКТАМИ ФЕРМЕНТНЫХ БЕЛКОВ

Лизосомные болезни накопления

Лизосомы являются ключевым компонентом внутриклеточного пищеварительного процесса. Они содержат ряд гидролитических ферментов, которые имеют две основные функции: поддерживают кислую среду внутри лизосом и образуют особую группу белков, предназначенных для внутриклеточных органелл. Для реализации данных функций необходима специальная обработка этих белков в аппарате Гольджи. Аналогично всем остальным секреторным белкам лизосомные ферменты (или *кислые гидролазы*, как их часто называют) синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме, а затем транспортируются в аппарат Гольджи, где подвергаются различным посттрансляционным модификациям, одну из которых необходимо рассмотреть отдельно. Эта модификация заключается в присоединении концевых маннозо-6-фосфатных групп к некоторым олигосахаридным боковым цепям. Фосфорилированные остатки маннозы служат «адресными бирками», которые распознаются специфическими рецепторами на внутренней поверхности мембраны аппарата Гольджи. Лизосомные ферменты связываются с этими рецепторами и отделяются от остальных секреторных белков аппарата Гольджи. Затем небольшие транспортные пузырьки, содержащие связанные с рецепторами ферменты, отщепляются от аппарата Гольджи и сливаются с лизосомами. Так ферменты попадают внутрь клетки, а пузырьки возвращаются обратно к аппарату Гольджи (рис. 5.10). Как уже отмечалось, генетические нарушения этого уникального ме-

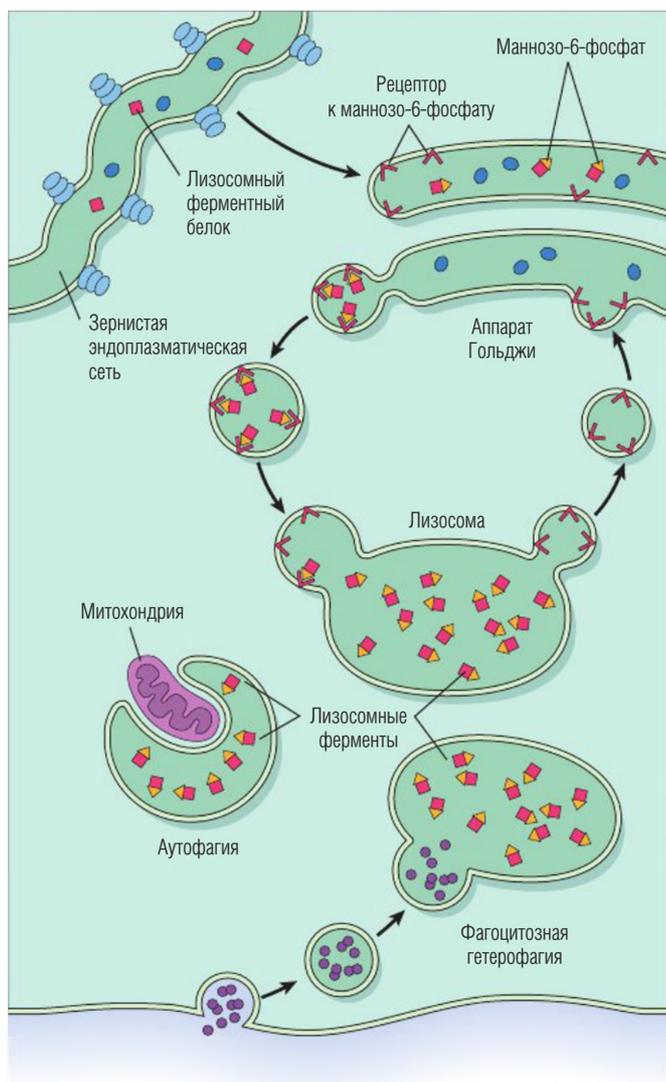


РИС. 5.10 Синтез и внутриклеточный транспорт лизосомных ферментов.

ханизма сортировки белков могут привести к развитию лизосомных болезней накопления [22].

Кислые гидролазы катализируют разрушение различных сложных макромолекул, которые могут образовываться при переработке внутриклеточных органелл (аутофагия) или захватываться клеткой извне с помощью фагоцитоза (гетерофагия). При наследственной недостаточности лизосомного фермента катаболизм его субстрата оказывается незавершенным, что приводит к накоплению внутри лизосом частично разрушенных нерастворимых метаболитов. Эти органеллы, наполненные не полностью переваренными макромолекулами, становятся чрезмерно большими и многочисленными и вызывают нарушения в функционировании клеток, приводя к лизосомным болезням накопления (рис. 5.11). К этим болезням также может приводить отсутствие какого-либо белка, необходимого для нормальной работы лизосом, например:

- белка, активирующего или защищающего фермент;

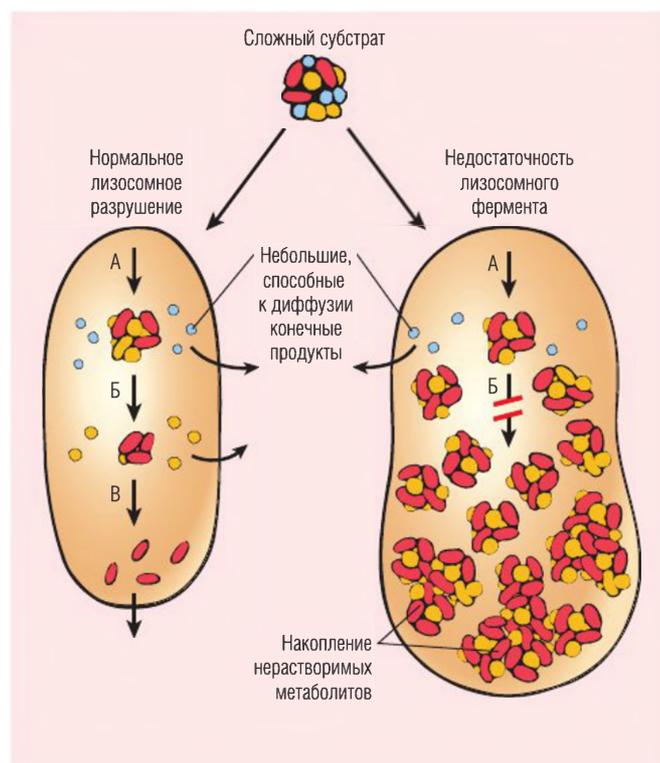


РИС. 5.11 Патогенез лизосомных болезней накопления. Сложный субстрат в норме разрушается набором лизосомных ферментов (А, Б и В) до растворимых конечных продуктов. При недостаточности или неправильном функционировании одного из этих ферментов (например, Б) катаболизм является незавершенным, и в лизосомах накапливаются нерастворимые промежуточные продукты.

- белка — активатора субстрата. В некоторых случаях белки, реагирующие с субстратом для активации его гидролиза, могут быть дефектными;
- транспортных белков, необходимых для эвакуации переваренного материала из лизосом.

Существует три основных подхода к лечению лизосомных болезней накопления. Первый — заместительная терапия. Второй подход — уменьшение количества субстрата — основывается на том факте, что если уменьшить количество субстрата, то существующей активности фермента будет достаточно, чтобы разрушить и предотвратить накопление субстрата. В основе третьего современного подхода лежит понимание молекулярных основ ферментной недостаточности. При многих заболеваниях (в частности, при болезни Гоше) ферментативная активность снижена в связи с тем, что мутантный белок нестабилен и имеет тенденцию к распаду, вследствие чего и разрушается в эндоплазматическом ретикулуме. При таких заболеваниях экзогенный конкурентный ингибитор фермента может парадоксальным образом связываться с мутантным ферментом и служить «структурной основой» для нормального фолдинга, предотвращая таким образом его разрушение. Такую молекулярную терапию шаперонами в настоящее время тщательно исследуют [23].

В группу лизосомных болезней накопления включены несколько отличающихся друг от друга состоя-

ний (табл. 5.6). Распределение накапливаемого материала и, следовательно, поражение органов зависят от двух взаимосвязанных факторов: (1) ткани, где находится больше всего материала, который необходимо разрушать; (2) места, где это разрушение происходит в норме. Например, головной мозг богат ганглиозидами. Недостаточность гидролиза ганглиозидов, которая развивается при ганглиозидозах G_{M1} и G_{M2} , в первую очередь приводит к накоплению ганглиозидов внутри нейронов, что сопровождается неврологической симптоматикой. Нарушения деградации мукополисахаридов обуславливают поражение практически всех органов, т.к. эти вещества находятся во всех тканях организма. Клетки системы мононуклеарных фагоцитов особенно богаты лизосомами и участвуют в деградации множества субстратов, поэтому при лизосомных болезнях накопления происходит увеличение разме-

ров органов, содержащих большое количество фагоцитов (например, печени и селезенки). На основании биохимической природы накапливаемых метаболитов лизосомные болезни накопления можно разделить на следующие подгруппы: гликогенозы, сфинголипидозы (липидозы), сульфатидозы, мукополисахаридозы и муколипидозы (см. табл. 5.6). В этой главе рассмотрены наиболее распространенные заболевания из этих подгрупп.

Болезнь Тея–Сакса

Ганглиозидозы G_{M2} представляют собой группу из трех заболеваний, вызываемых невозможностью катаболизировать ганглиозиды G_{M2} . Для деградации ганглиозидов G_{M2} необходимы три полипептида, которые кодируются различными генами. Фенотипические проявления мутаций в этих генах очень схожи,

ТАБЛИЦА 5.6 Лизосомные болезни накопления

Болезнь	Ферментная недостаточность	Основные накапливаемые метаболиты
Гликогенозы Тип II — болезнь Помпе	α -1,4-Гликозидаза (лизосомная гликозидаза)	Гликоген
Сфинголипидозы Ганглиозидоз G_{M1} Тип I — инфантильный, генерализованный Тип II — ювенильный Ганглиозидоз G_{M2} Болезнь Тея–Сакса Болезнь Сандхоффа Вариант АВ	G_{M1} - β -Галактозидаза Гексозаминаза, α -субъединица Гексозаминаза, β -субъединица Белок — активатор ганглиозида	Ганглиозид G_{M1} , олигосахариды, содержащие галактозу Ганглиозид G_{M2} Ганглиозид G_{M2} , глобозид Ганглиозид G_{M2}
Сульфатидозы Метахроматическая лейкодистрофия Множественная сульфатазная недостаточность Болезнь Краббе Болезнь Фабри Болезнь Гоше Болезнь Ниманна–Пика типов А и В	Арилсульфатаза А Арилсульфатаза А, В, С; стероидная сульфатаза; идуронатсульфатаза; гепаран- <i>N</i> -сульфатаза Галактозилцераминидаза α -Галактозидаза А Глюкоцереброзидаза Сфингомелиназа	Сульфатид Сульфатид, стероидсульфат, гепарансульфат, дерматансульфат Галактоцереброзид Церамидтригексозид Глюкоцереброзид Сфингомиелин
Мукополисахаридозы Мукополисахаридоз I-H (Гурлера) Мукополисахаридоз II (Гунтера)	α -L-Идуронидаза L-Идуросульфат-сульфатаза	Дерматансульфат, гепарансульфат
Муколипидозы I-Клеточная болезнь (муколипидоз II) и псевдополидистрофия Гурлера	Фосфорилирующие ферменты, необходимые для формирования выявляющего маннозо-6-фосфат маркера (без такого маркера кислые гидролазы не могут попасть в лизосомы и секретируются из клетки)	Мукополисахарид, гликолипид
Болезни накопления комплексных углеводов Фукозидоз Маннозидоз Аспартилглюкозаминурия	α -Фукозидаза α -Маннозидаза Аспартилглюкозаминид-гидролаза	Сфинголипиды, содержащие фукозу, и фрагменты гликопротеинов Маннозосодержащие олигосахариды Аспартил-2-деокси-2-ацетамидоглюкозамин
Другие Болезнь Вольмана Недостаточность кислого фосфата	Кислая липаза Лизосомная кислая фосфатаза	Эфиры холестерина, триглицериды Фосфатные эфиры

т.к. приводят к накоплению ганглиозидов G_{M2} [24]. Дефекты ферментов, однако, отличаются. Болезнь Тея–Сакса — наиболее распространенная форма ганглиозидозов, которая развивается вследствие мутации в гене α -субъединицы на 15-й хромосоме. Результатом такой мутации становится тяжелый дефицит фермента гексозаминидазы А. Эта болезнь наиболее распространена среди евреев, особенно восточноевропейского происхождения (ашкенази), среди которых частота носителей составляет 1 случай на 30 человек.

Морфология. Поскольку гексозаминидаза А отсутствует практически во всех тканях, ганглиозиды G_{M2} накапливаются во многих органах (например, в сердце, печени, селезенке), однако основные клинические признаки связаны с поражением нейронов центральной и вегетативной нервной системы, а также сетчатки. При гистологическом исследовании выявляются нейроны, увеличенные в размерах за счет цитоплазматических вакуолей, каждая из которых представляет собой растянутую лизосому, заполненную ганглиозидами (рис. 5.12А). Эти ткани дают положительную реакцию при окрашивании на жиры (масляным красным О и суданом черным). При электронной микроскопии можно обнаружить несколько видов цитоплазматических включений, наиболее распространенные — лизосомы, имеющие извитую форму и множество слоев мембран, что делает их похожими на луковичную кожицу (см. рис. 5.12Б). Со временем разрушение нейронов прогрессирует, наблюдаются избыточная пролиферация микроглии и накопление комплексных липидов в фагоцитах вещества головного мозга. Аналогичный процесс происходит в мозжечке и нейронах базальных ганглиев, ствола головного мозга, спинного мозга, а также в ганглиях задних корешков и нейронах вегетативной нервной системы. Ганглионарные клетки сетчатки (особенно в районе краев макулы) также увеличены в размерах за счет накопления в них ганглиозидов G_{M2} . Вишнево-красное пятно в макуле, окруженное желтовато-серым ободком, контрастирует с бледными раздутыми ганглионарными клетками всей остальной сетчатки (см. главу 29). Этот симптом характерен для болезни Тея–Сакса и других болезней накопления, поражающих нейроны.

Клинические признаки. Больные дети при рождении выглядят нормальными, первые признаки и симптомы появляются в возрасте около 6 мес. Для заболевания характерно ухудшение умственного и психомоторного развития, начинающееся с дискоординации движений, отставания в умственном развитии с последующим появлением мышечной слабости, слепоты и прогрессированием деменции. Практически у всех пациентов (иногда на ранних стадиях болезни) появляется вишнево-красное пятно в макуле сетчатки — характерный, но не патогномоничный симптом заболевания. За 1–2 года достигается полное вегетативное состояние; смерть наступает в возрасте 2–3 лет. В гене α -субъединицы обнаружено более 100 мутаций, большинство из которых нарушают фолдинг белка. Такие неправильно свернутые белки вызывают «ответ развернутого белка», который приводит к апоптозу (см. главу 1). Эти данные позволили разработать метод терапии шаперонами для лечения болезни Тея–Сакса.

Аntenатальная диагностика возможна с помощью ферментативного и основанного на ДНК анализа. Две другие формы ганглиозидозов G_{M2} — болезнь Сандхоффа (развивающаяся вследствие дефекта β -субъединицы) и вариант АВ (недостаточность белка-активатора) — имеют сходные клинические признаки.

Болезнь Ниманна–Пика типов А и В

Болезнь Ниманна–Пика типов А и В характеризуется первичным дефектом кислой сфингомиелиназы и, как результат, накоплением сфингомиелина [25]. Тип А представляет собой тяжелую инфантильную форму с обширным поражением ЦНС, выраженным висцеральным накоплением сфингомиелина, прогрессирующим истощением организма и летальным исходом в течение первых трех лет жизни. При типе В большие, напротив, страдают органомегалией, а симптомы поражения ЦНС обычно отсутствуют. Эти пациенты, как правило, доживают до взрослого возраста. Как и болезнь Тея–Сакса, болезнь Ниманна–Пика типов А и В часто встречается среди евреев ашкенази. Ген кислой сфингомиелиназы располагается на хромосоме 11p15.4

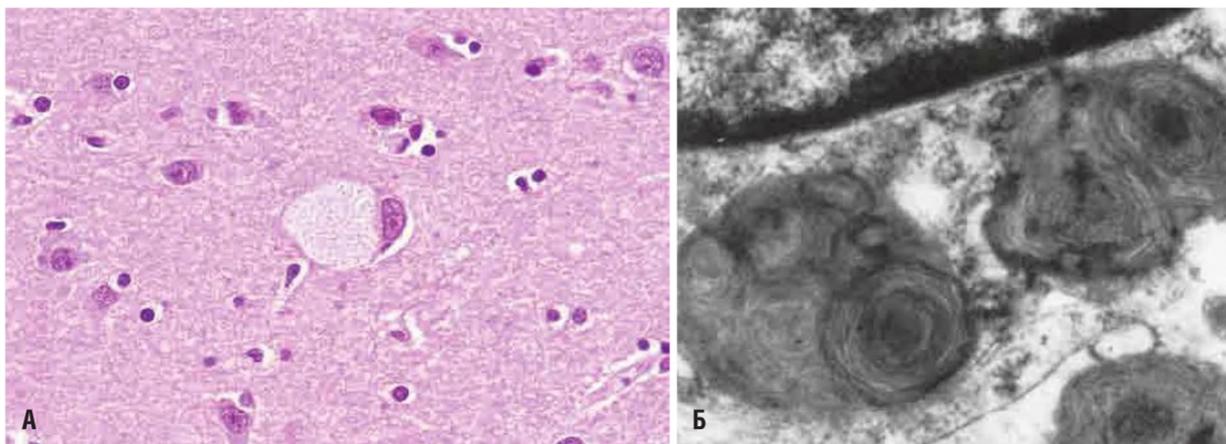


РИС. 5.12 Ганглионарные клетки при болезни Тея–Сакса. (А) Под световым микроскопом видно, что крупный нейрон содержит липидные вакуоли. (Б) При электронной микроскопии в части нейрона видны лизосомы извитой формы. Сверху — часть ядра [предоставлено Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX — А; Dr. Joe Rutledge, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX — Б].

и является одним из генов, подвергающихся импринтингу. Этот ген преимущественно экспрессируется с материнской хромосомы в результате эпигенетического подавления отцовского гена (см. далее). В гене кислой сфингомиелиназы было обнаружено более 100 мутаций. Считается, что есть связь между типом мутации, тяжестью ферментной недостаточности и фенотипом.

Морфология. При классическом инфантильном типе А миссенс-мутация приводит к полному отсутствию сфингомиелиназы. Сфингомиелин является обязательным компонентом клеточных мембран (в т.ч. мембран органелл). Дефект ферментов блокирует деградацию липидов, приводя к их прогрессирующему накоплению внутри лизосом, особенно в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Вследствие накопления сфингомиелина и холестерина пораженные клетки увеличиваются в размере, достигая иногда 90 мкм в диаметре. Множество мелких вакуолей приблизительно одинакового размера придает цитоплазме пенистый вид (рис. 5.13). Замороженные срезы свежей ткани дают положительную реакцию при окрашивании на жиры. При электронной микроскопии выявляется, что вакуоли представляют собой переполненные вторичные лизосомы, которые часто содержат мембранозные цитоплазматические тела, внешне напоминающие концентрические слоистые фигуры миелина, или, как их часто называют, *зеброподобные тельца*.

Наполненные липидами пенистые фагоциты встречаются в большом количестве в селезенке, печени, лимфатических узлах, костном мозге, миндалинах, ЖКТ и легких. Поражение селезенки обычно приводит к ее значительному увеличению (иногда в 10 раз по сравнению с нормой). Гепатомегалия обычно не так значительна. Лимфатические узлы по всему организму увеличены до средних или больших размеров.

Поражение головного мозга и глаз заслуживает особого внимания. Извилины головного мозга уменьшены в размерах, а борозды расширены. Присутствует диффузное поражение нейронов всех отделов нервной системы. Основной гистологической находкой является вакуолизация и вздутие нейронов, что со временем приводит к смерти клетки и утрате вещества мозга.

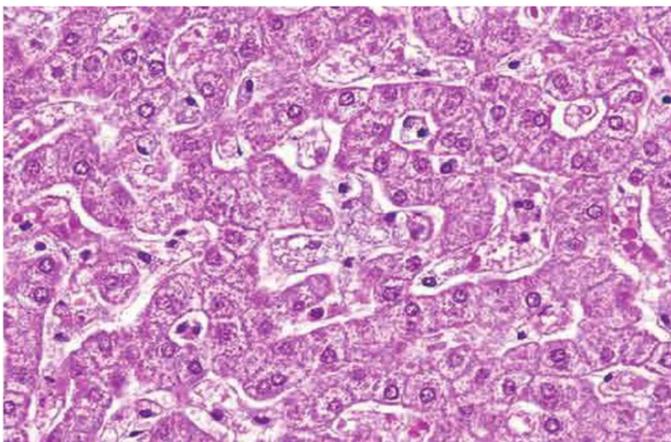


РИС. 5.13 Печень при болезни Ниманна–Пика. Гепатоциты и клетки Купфера придают цитоплазму пенистый, вакуолизированный вид вследствие отложения липидов [предоставлено Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX].

У 30–50% пациентов обнаруживается вишнево-красное пятно на сетчатке, аналогичное пятну при болезни Тея–Сакса.

Клинические признаки. Клинические проявления болезни Ниманна–Пика типа А могут присутствовать уже при рождении и практически всегда становятся очевидными к 6-му месяцу жизни. Характерный признак — выпирание живота в связи с гепатомегалией. Сразу после появления первых симптомов наблюдается прогрессирование болезни: ребенок плохо набирает вес, типичны рвота, лихорадка и генерализованная лимфаденопатия в сочетании с прогрессирующим нарушением психомоторных функций. Смерть обычно наступает в течение первого или второго года жизни.

Диагноз ставят на основании биохимического анализа активности сфингомиелиназы в биоптате печени или костного мозга. Выявление носительства (и болезни) можно проводить с помощью анализа ДНК.

Болезнь Ниманна–Пика типа С

Ранее болезнь Ниманна–Пика типа С считали сходной с типами А и В, но сейчас известно, что на биохимическом и молекулярном уровнях тип С значительно отличается от типов А и В. Кроме того, тип С встречается гораздо чаще, чем типы А и В, вместе взятые. Причиной болезни Ниманна–Пика типа С являются мутации в двух генах — *NPC1* и *NPC2*, причем поражение гена *NPC1* встречается в 95% случаев. В отличие от других лизосомных болезней накопления, болезнь Ниманна–Пика типа С возникает в результате первичного нарушения транспорта липидов. Пораженные клетки накапливают холестерин и ганглиозиды G_{M1} и G_{M2} . Кодированные *NPC1* и *NPC2* белки вовлечены в процесс транспорта свободного холестерина из лизосом в цитоплазму [26]. Болезнь Ниманна–Пика типа С клинически гетерогенна. Она может проявляться водянкой плода, мертворождением, неонатальным гепатитом, а также существовать в хронической форме, характеризующейся прогрессирующим поражением нейронов. Болезнь Ниманна–Пика типа С впервые проявляется в детстве и характеризуется атаксией, нарушением движения глаз в вертикальном направлении, дистонией, дизартрией и психомоторной регрессией.

Болезнь Гоше

Болезнь Гоше называют группу аутосомно-рецессивных состояний, вызванных мутациями в гене, кодирующем фермент глюкоцереброзидазу [27]. Болезнь Гоше является самой распространенной среди лизосомных болезней накопления. Поражаемый ген кодирует глюкоцереброзидазу, которая в норме отщепляет глюкозу от церамида. В результате ферментативного нарушения происходит накопление глюкоцереброзида (в основном в фагоцитах, а при некоторых типах — в ЦНС). Глюкоцереброзиды постоянно образуются в результате катаболизма гликолипидов, происходящих главным образом из клеточных мембран стареющих лейкоцитов и эритроцитов. Патологические признаки болезни Гоше обусловлены не только накоплением избытка переработанных веществ, но и активацией

макрофагов. В пораженных тканях обнаруживается высокий уровень макрофагальных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF. Выделяют три типа болезни Гоше. Тип I, который также называют *хронической нейропатической формой*, встречается в 99% случаев болезни Гоше. При этом типе накопление глюкоцереброзидов ограничено мононуклеарными фагоцитами, при этом вовлечения головного мозга в патологический процесс не происходит. В клинической картине доминируют признаки поражения селезенки и опорно-двигательного аппарата. Данный тип в основном встречается у евреев европейского происхождения. У таких больных активность глюкоцереброзидазы снижена, а продолжительность жизни немного сокращается. Для болезни Гоше типа II (*острой нейропатической формы*) характерно острое течение с поражением ЦНС. Этот тип встречается среди евреев с той же частотой, как и среди представителей других народов. У таких пациентов активность глюкоцереброзидазы в тканях практически отсутствует, может наблюдаться гепатоспленомегалия, однако доминируют симптомы прогрессирующего поражения ЦНС, что приводит к смерти в молодом возрасте. Тип III болезни Гоше является промежуточным между типами I и II. У пациентов с болезнью Гоше типа III обнаруживаются системные поражения, характерные для типа I, и прогрессирующее ухудшение состояния ЦНС, которое обычно начинается в подростковом или молодом взрослом возрасте.

Морфология. При всех типах болезни Гоше глюкоцереброзиды накапливаются в больших количествах в фагоцитах всего организма. Такие растянутые фагоциты, известные как *клетки Гоше*, обнаруживаются в селезенке, печени, костном мозге, лимфатических узлах, миндалинах, тимусе и пейеровых бляшках. Похожие клетки также могут встречаться в альвеолярных перегородках и воздушных путях легких. Болезни Гоше не свойственна вакуолизация, однако для нее характерен фибриллярный тип цитоплазмы, похожий на мятую папиросную бумагу (рис. 5.14). Клетки Гоше часто увеличиваются до 100 мкм в диаметре и содержат одно или несколько темных, эксцентрично расположенных ядер. Ткани обычно PAS-положительные. При электронной микроскопии выявляется фибриллярная цитоплазма с удлинненными лизосомами, содержащими двухслойные стопки липидов.

При типе I болезни Гоше увеличенная селезенка иногда имеет массу 10 кг. Выявляется легкая или средняя степень генерализованного увеличения лимфатических узлов. Накопление клеток Гоше в костном мозге встречается в 70–100% случаев и приводит к разрушениям костной ткани, которые иногда становятся причиной патологических переломов. Разрушение костной ткани развивается вследствие секреции цитокинов активированными макрофагами. У пациентов с поражением ЦНС клетки Гоше обнаруживаются в пространствах Вирхова–Робина. Артериолы при этом окружены раздутыми адвентициальными клетками. Нейроны, даже не накапливая липиды, выглядят сморщенными и неотвратно погибают. Считается, что накопление липидов в фагоцитах вокруг кровеносных сосудов приводит к секреции цитокинов, разрушающих находящиеся вблизи нейроны.

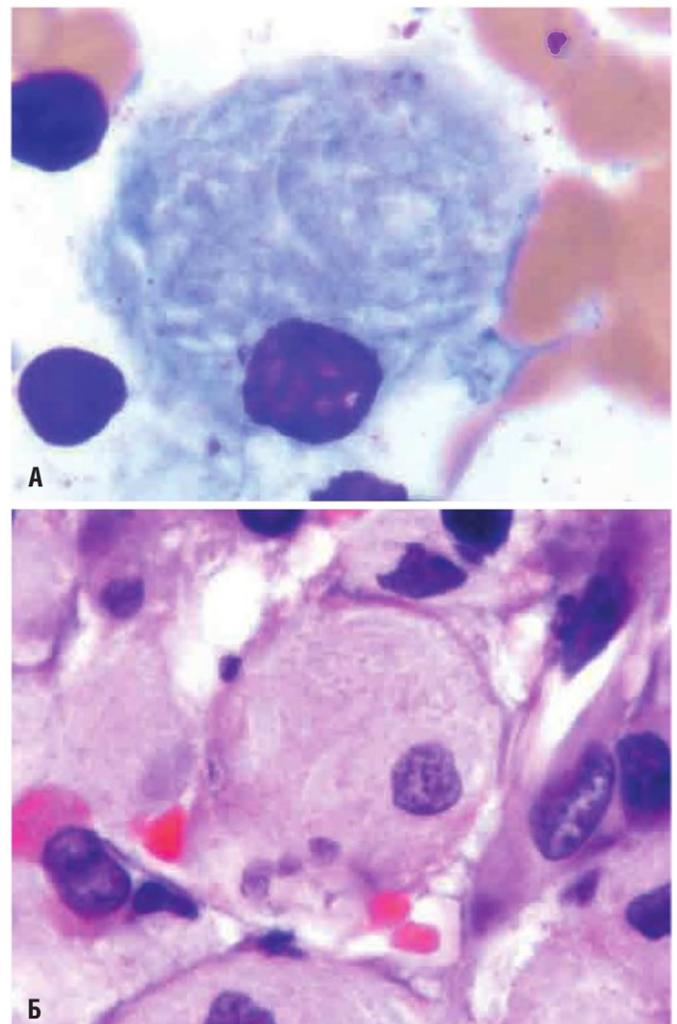


РИС. 5.14 Поражение красного костного мозга при болезни Гоше. Клетки Гоше представляют собой крупные макрофаги (А) (окрашивание гематоксилином и эозином), цитоплазма которых имеет характерный вид мятой папиросной бумаги вследствие накопления глюкоцереброзида (Б) (окрашивание по Райту) [предоставлено Dr. John Anastasi, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL].

Клинические признаки. Клиническое течение болезни Гоше зависит от ее типа. При типе I симптомы впервые появляются во взрослом возрасте и ассоциируются со спленомегалией или поражением костей. Чаще всего присутствует панцитопения или тромбоцитопения вследствие гиперспленизма. Патологические переломы и боль в костях появляются в случае значительного увеличения костномозгового пространства. Несмотря на то что болезнь неизменно прогрессирует, больной может прожить долго. При типах II и III в клинической картине доминируют симптомы поражения ЦНС, конвульсии и прогрессирующая умственная отсталость. Кроме того, наблюдается поражение таких органов, как печень, селезенка и лимфатические узлы.

Установление диагноза гомозиготам может осуществляться путем измерения активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах периферической крови или в

экстрактах культуры фибробластов кожи. Теоретически гетерозиготы могут быть выявлены путем определения мутаций. Однако, учитывая, что к болезни Гоше могут привести более 150 мутаций в гене глюкоцереброзидазы, использование отдельного генетического теста невозможно.

Основным методом лечения болезни Гоше является заместительная терапия рекомбинантными ферментами. Этот метод эффективен, и при типе I больные, получающие такое лечение, имеют обычную продолжительность жизни. Однако это лечение чрезвычайно дорогое. Поскольку основной дефект обнаруживается в мононуклеарных фагоцитах, происходящих из стволовых клеток костного мозга, проводили попытки лечения с помощью пересадки костного мозга. Другие исследования были направлены на устранение дефекта фермента путем переноса нормального гена глюкоцереброзидазы в клетки костного мозга пациента. Также оценивается эффективность замещающей терапии ингибиторами глюкозилцерамидсинтазы.

Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы представляют собой группу близких синдромов, которые развиваются вследствие генетически обусловленных дефектов лизосомных ферментов, участвующих в деградации мукополисахаридов (глюкозаминогликанов). Химически мукополисахариды представляют собой длинноцепочечные углеводные комплексы, которые связываются с белками с образованием протеогликанов. Их особенно много в основном веществе соединительной ткани. Среди накапливающихся мукополисахаридов можно выделить дерматансульфат, гепарансульфат, кератансульфат и хондроитинсульфат. Ферменты, вовлеченные в процесс деградации этих молекул, отщепляют концевые сахара от полисахаридных цепей, располагающихся вдоль полипептидной цепи или корового белка. В отсутствие соответствующих ферментов эти цепи накапливаются в лизосомах различных тканей и органов.

Было описано несколько клинических групп мукополисахаридозов (I–VII), причиной которых стал дефицит определенного фермента. Все мукополисахаридозы, кроме одного, наследуются по аутосомно-рецессивному типу; исключением является синдром Гунтера, который передается потомству по сцепленному с X-хромосомой типу. В каждой группе (например, в группе мукополисахаридозов I, характеризующихся дефицитом α -L-идуронидазы) существуют подгруппы, которые выделили на основании различных мутантных аллелей в одном и том же генетическом локусе. Таким образом, тяжесть ферментной недостаточности и клиническая картина часто могут различаться даже среди подгрупп.

Мукополисахаридозы представляют собой прогрессирующие заболевания, признаками и симптомами которых могут быть огрубление черт лица, помутнение роговицы, ограничение подвижности суставов и умственная отсталость. Часто наблюдается увеличение экскреции с мочой накапливающихся мукополисахаридов.

Морфология. Мукополисахариды чаще всего системно накапливаются в мононуклеарных фагоцитах, эндотелии, клетках интимы гладких мышц и фибробластах. Наиболее часто поражаются селезенка, печень, костный мозг, лимфатические узлы, кровеносные сосуды и сердце.

При микроскопическом исследовании видно, что пораженные клетки растянуты и имеют светлую цитоплазму — клетки-баллоны. При электронной микроскопии светлая цитоплазма представлена множеством мелких вакуолей — раздутых лизосом, содержащих крошечные гранулы, окрашивающиеся PAS и биохимически являющиеся мукополисахаридами. Аналогичные лизосомные изменения обнаруживаются в нейронах при таких синдромах, для которых характерно поражение ЦНС. В дополнение к этому некоторые лизосомы в нейронах замещаются пластинчатыми зерепоподобными тельцами, сходными с теми, которые встречаются при болезни Ниманна–Пика. Общими признаками всех мукополисахаридозов являются гепатоспленомегалия, деформации скелета, патологии клапанов сердца, субэндотелиальные отложения в артериях и поражение головного мозга. При длительном течении заболевания субэндотелиальные очаги приводят к ишемии миокарда, поэтому инфаркт миокарда и сердечная недостаточность являются частыми причинами смерти таких больных.

Клинические признаки. Из 7 в этой главе будут описаны только 2 наиболее изученные группы мукополисахаридоза. Синдром Гурлера, также известный как *мукополисахаридоз I-H*, развивается вследствие дефицита α -L-идуронидазы [28]. Этот синдром — один из наиболее тяжелых мукополисахаридозов. При рождении дети кажутся здоровыми, однако уже к 6–24 мес жизни у них развивается гепатоспленомегалия, обнаруживается задержка роста и, как и при большинстве других мукополисахаридозов, происходит огрубление черт лица, а также деформация скелета. Смерть в возрасте 6–10 лет часто наступает из-за осложнений со стороны сердца. Синдром Гунтера, также известный как *мукополисахаридоз II*, отличается от синдрома Гурлера механизмом наследования (сцепленное с X-хромосомой), отсутствием помутнения роговицы и более мягким клиническим течением [29].

Гликогенозы

Гликогенозы (или болезнь накопления гликогена) развиваются из-за наследственного дефекта одного из ферментов, участвующих в синтезе или расщеплении гликогена. В зависимости от локализации специфического фермента в норме отложение гликогена при этих заболеваниях может обнаруживаться в отдельных тканях, в большинстве органов или быть системным [30].

Значимость специфического дефицита фермента удобнее рассматривать с точки зрения нормального метаболизма гликогена (рис. 5.15). Гликоген является депо глюкозы. Синтез гликогена начинается с превращения глюкозы последовательно в глюкозо-6-фосфат и глюкозо-1-фосфат с помощью ферментов глюкокиназы (гексокиназы) и фосфоглюкомутазы соответственно. Глюкозо-1-фосфат, в свою очередь, превращается в уридиндифосфоглюкозу. Далее строится чрезвычайно крупный (с молекулярной массой около

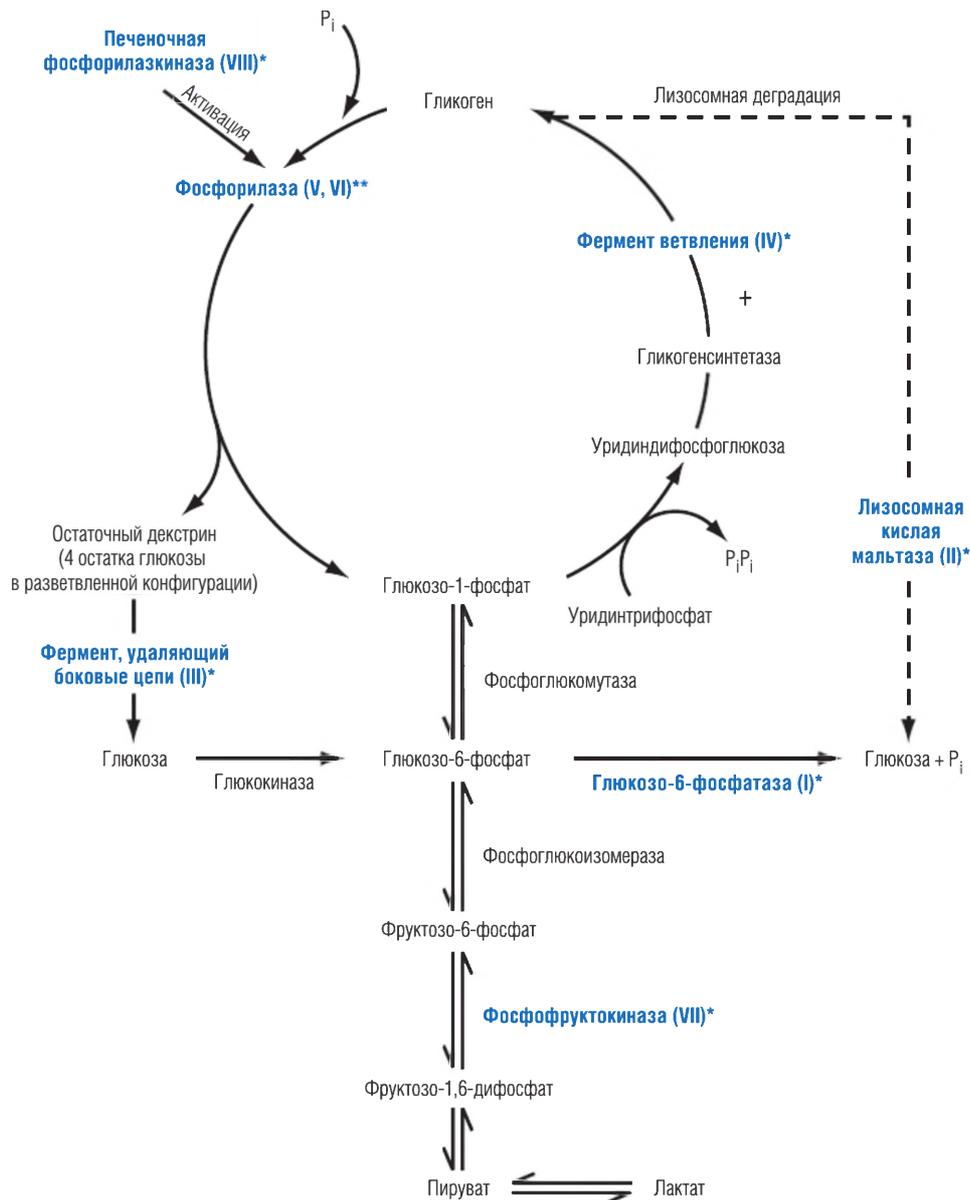


РИС. 5.15 Пути метаболизма глюкозы. Звездочками обозначены ферментативные нарушения, приводящие к развитию болезней накопления гликогена. Римские цифры обозначают тип болезни накопления гликогена, связанный с дефицитом конкретного фермента. Типы V и VI развиваются вследствие дефицита мышечной и печеночной фосфорилаз соответственно. P_i — фосфатидилинозитол [Hers H et al.: Glycogen storage diseases. In Scriver CR et al. (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1989, p 425].

100 млн) ветвящийся полимер, содержащий до 10 тыс. молекул глюкозы, связанных друг с другом α -1,4-гликозидными связями. Основные цепи и ответвления гликогена продолжают удлиняться за счет добавления молекул глюкозы при участии гликогенсинтазы. При деградации отдельные фосфорилазы печени и мышц отщепляют глюкозо-1-фосфат от гликогена до тех пор, пока на каждом ответвлении не останется около четырех остатков глюкозы. Образующийся в результате этого процесса разветвленный олигосахарид называют *остаточным декстрином*. Этот продукт далее может расщепляться только с помощью фермента, удаляющего боковые цепи. В дополнение к основным путям гликоген также может разрушаться кислой маль-

тазой в лизосомах. Если в лизосомах этого фермента нет, содержащийся в них гликоген недоступен для деградации цитоплазматическими ферментами, такими как фосфорилаза.

На основании специфического дефицита фермента и соответствующей клинической картины были выделены 12–13 различных типов гликогенозов, обозначенных римскими цифрами. Список, однако, продолжает расти [31]. На основании патофизиологических механизмов эти типы заболеваний можно объединить в три группы (табл. 5.7):

- *печеночная группа*. Печень играет ключевую роль в метаболизме глюкозы, поскольку содержит не-

ТАБЛИЦА 5.7 Основные группы гликогенозов

Группы гликогенозов	Специфический тип и пример	Дефектный фермент	Морфологические изменения	Клинические признаки
Печеночная	Гепаторенальный гликогеноз — болезнь Гирке (тип I)	Глюкозо-6-фосфатаза	Гепатомегалия: интрацитоплазматическое накопление гликогена и небольшого количества липидов; внутриядерное накопление гликогена Реномегалия: интрацитоплазматическое накопление гликогена в эпителии канальцев коркового вещества	При отсутствии лечения: нарушение нормального развития, остановка роста, гепато- и реномегалия Гипогликемия вследствие нарушения мобилизации глюкозы, что часто приводит к судорогам Гиперлипидемия и гиперурикемия в результате нарушенного метаболизма глюкозы; у многих больных развивается подагра и появляются ксантомы на коже Склонность к кровотечениям из-за дисфункции тромбоцитов При лечении (при условии длительного употребления глюкозы) большинство пациентов выживают, однако у них развиваются поздние осложнения (например, аденомы печени)
Мышечная	Болезнь МакАрдла (тип V)	Мышечная фосфоорилаза	Отложение гликогена происходит только в скелетных мышцах, преимущественно под плазматической мембраной мышечного волокна	Впервые проявляется во взрослом возрасте (после 20 лет). Болезненные судороги после физической нагрузки, которая не повышает уровень лактата в венозной крови. В 50% случаев выявляют миоглобинурию. Продолжительность жизни сравнима с нормальной
Смешанная	Генерализованный гликогеноз — болезнь Помпе (тип II)	Лизосомная глюкозидаза (кислая мальтаза)	Гепатомегалия легкой степени: вздутие лизосом за счет гликогена с формированием кружевного цитоплазматического узора Гликоген находится как внутри саркоплазмы, так и в мембрано-связанном состоянии Скелетные мышцы: аналогично сердцу	Массивная кардиомегалия, мышечная гипотония, кардиореспираторная недостаточность в течение 2 лет. При более мягкой форме во взрослом возрасте выявляются поражение только скелетных мышц и хроническая миопатия

сколько ферментов, которые синтезируют гликоген для его отложения, а также разрушают его до свободной глюкозы, которая выделяется в кровь. Таким образом, наследственный дефицит печеночных ферментов, вовлеченных в процесс деградации гликогена, приводит не только к накоплению его в печени, но и к снижению концентрации глюкозы в крови (гипогликемии) (рис. 5.16). Наиболее типичным примером печеночной формы гликогеноза является болезнь Гирке (гликогеноз типа I), которая возникает из-за дефицита глюкозо-6-фосфатазы (см. табл. 5.7). Другими примерами являются дефицит печеночной фосфоорилазы и фермента, удаляющего боковые цепи, которые вовлечены в процесс деградации гликогена (см. рис. 5.15). При каждом из этих заболеваний гликоген откладывается во многих органах, однако в клинической картине доминируют гепатомегалия и гипогликемия [32];

- **мышечная группа.** В поперечнополосатых мышцах гликоген является важным источником энергии во время физической активности. Во время гликолиза генерируется АТФ и образуется лак-

тат (см. рис. 5.16). При дефиците ферментов, которые участвуют в гликолизе, в мышцах накапливается гликоген и нарушается энергопродукция, что приводит к мышечной слабости. К этой группе относят дефициты мышечной фосфоорилазы (болезнь МакАрдла, гликогеноз типа V), мышечной фосфофруктокиназы (гликогеноз типа VII) и некоторые другие. Типичными симптомами мышечных гликогенозов являются судороги мышц и отсутствие повышения уровня лактата в крови после физической нагрузки, что связано с остановкой гликолиза [33];

- **смешанная группа.** Это болезни накопления гликогена, связанные с недостаточностью α-глюкозидазы (кислой мальтазы) и фермента, отвечающего за ветвление гликогена, ассоциируются с отложением гликогена во многих органах и ранней смертью. Кислая мальтаза представляет собой лизосомный фермент, недостаточность которого приводит к накоплению гликогена в лизосомах во всех органах (болезнь Помпе, гликогеноз типа II). Наиболее важным симптомом является кардиомегалия [34] (рис. 5.17).

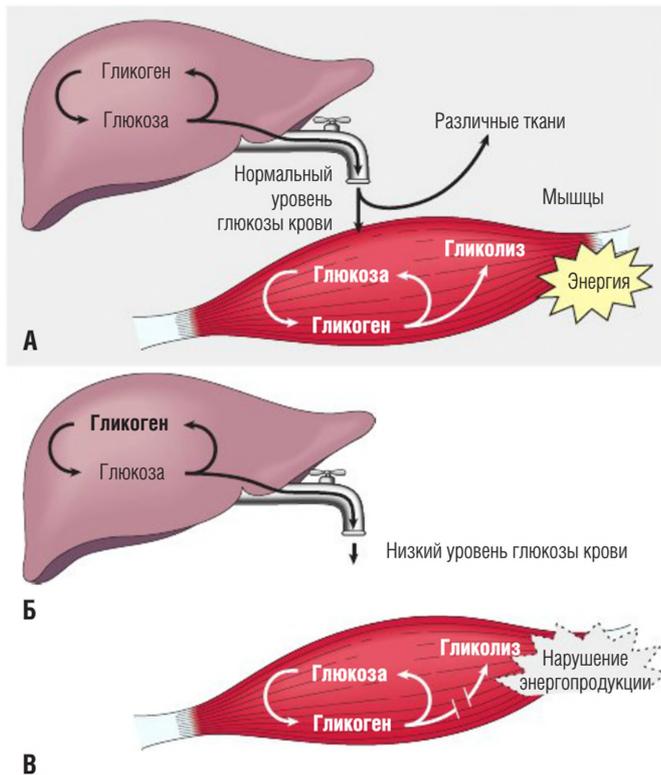


РИС. 5.16 (А) Нормальный метаболизм гликогена в печени и скелетных мышцах. (Б) Эффекты наследственной недостаточности печеночных ферментов, участвующих в метаболизме гликогена. (В) Последствия генетической недостаточности ферментов, метаболизирующих гликоген в скелетных мышцах.

Алкаптонурия

Алкаптонурия (охроноз) — врожденное нарушение метаболизма, представляющее собой аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное недостаточностью гомогентизиновой оксидазы — фермента, превращающе-

го гомогентизиновую кислоту в метилацетоуксусную кислоту на одном из этапов деградации тирозина [35]. Таким образом, в организме накапливается гомогентизиновая кислота. Большое количество этой кислоты выводится с мочой, которая становится черной при стоянии на воздухе из-за оксидации гомогентизиновой кислоты.

Морфология. Избыточное количество гомогентизиновой кислоты связывается с коллагеном соединительной ткани, в т.ч. сухожилий и хрящей, придавая им синечерный оттенок, особенно видный на ушах, носу и щеках. Наиболее тяжелые последствия развиваются из-за отложения пигмента в хрящах суставов: хрящи становятся ломкими и волокнистыми. Изнашивание и формирование эрозий в таких аномальных хрящах приводят к оголению субхондральной кости. Во многих случаях ситуацию ухудшают крошечные кусочки волокнистого хряща, попадающие в подлежащую кость. Местом первичного повреждения обычно является позвоночник, в частности межпозвоночные диски, однако со временем в процесс могут вовлекаться коленные, плечевые и бедренные суставы.

Клинические признаки. Нарушение метаболизма присутствует с рождения, однако дегенеративная артропатия развивается медленно и обычно клинически не проявляется до 30 лет. Это заболевание не представляет угрозы для жизни, но наносит чрезвычайный вред здоровью. Артропатия может быть очень значительной, сходной с тяжелыми формами остеоартрита (см. главу 26) у пожилых людей, однако развивается в молодом возрасте.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ДЕФЕКТАМИ БЕЛКОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ РОСТ КЛЕТКИ

Нормальный рост и дифференцировка клеток регулируются двумя классами генов: протоонкогенами и генами-супрессорами опухолей, продукты которых

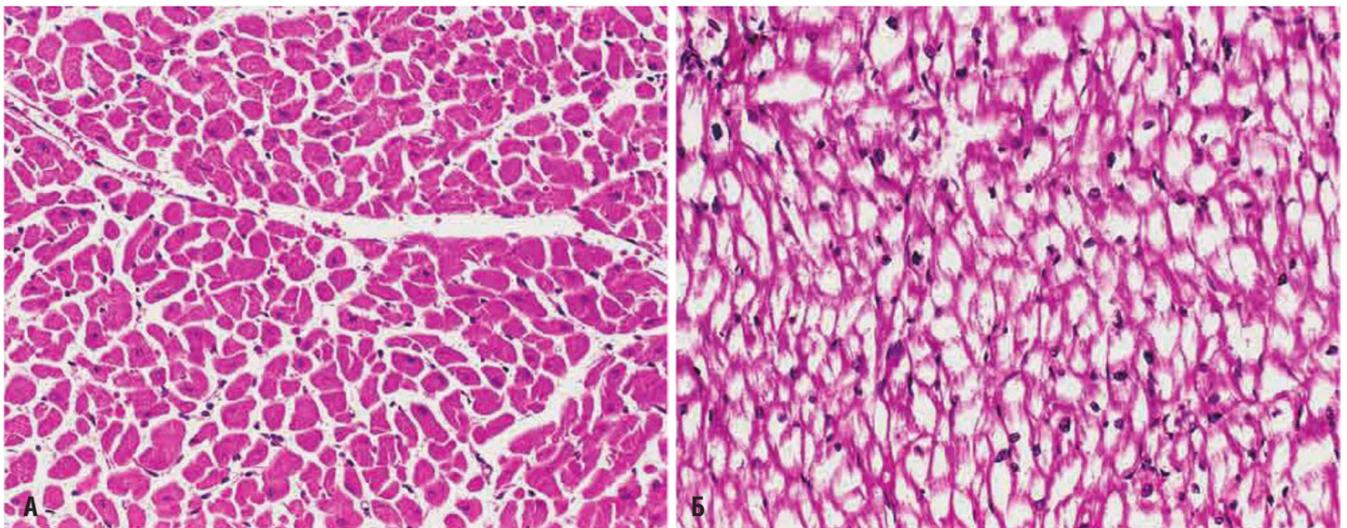


РИС. 5.17 Болезнь Помпе (гликогеноз типа II). (А) Нормальный миокард с большим количеством эозинофильной цитоплазмы. (Б) Волокна миокарда пациента, страдающего болезнью Помпе (при том же увеличении) наполнены гликогеном (светлые пространства) [предоставлено Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX].

стимулируют или тормозят рост клеток (см. главу 7). К настоящему моменту установлено: мутации этих генов играют важную роль в патогенезе опухолей. В подавляющем большинстве случаев мутации, приводящие к развитию злокачественных новообразований, происходят в соматических клетках и, следовательно, не наследуются. Однако в $\approx 5\%$ случаев злокачественных опухолей мутации передаются через зародышевые клетки. Большинство семейных опухолей наследуются по аутосомно-доминантному типу, хотя было описано и несколько аутосомно-рецессивных заболеваний (см. главу 7).

Комплексные полигенные заболевания

Как упоминалось ранее, комплексные полигенные заболевания развиваются вследствие взаимодействия различных генов и факторов внешней среды. Генетический вариант, который имеет по крайней мере два аллеля и встречается у 1% населения, называют *полиморфизмом*. В соответствии с гипотезой общего заболевания/общий вариант комплексные генетические заболевания развиваются в тех случаях, когда наследуется множество полиморфизмов с небольшим эффектом и низкой пенетрантностью [36]. При исследовании распространенных комплексных заболеваний, например сахарного диабета типа I, было обнаружено следующее:

- комплексные заболевания развиваются вследствие наследования многих полиморфизмов, которые отличаются своей значимостью. Например, из 20–30 генов, вовлеченных в развитие сахарного диабета типа I, 6–7 являются наиболее важными и несколько аллелей лейкоцитарных антигенов человека отвечают более чем за 50% риска (см. главу 24);
- некоторые полиморфизмы являются общими для многих заболеваний одного типа, в то время как другие специфичны для определенных патологических состояний. Этот факт лучше всего рассматривать на примере иммунных воспалительных заболеваний (см. главу 6).

Многофакторное наследование типично для некоторых фенотипических характеристик, таких как цвет волос, глаз, кожи, рост и интеллект. Этим характеристикам присущи непрерывная варибельность внутри популяционных групп и кривая распределения колоколообразной формы. Влияние внешней среды, однако, значительно модифицирует фенотипическую экспрессию комплексных характеристик. Например, сахарный диабет типа II имеет множество признаков, характерных для многофакторного заболевания. Известно, что заболевание впервые проявляется клинически после того, как пациенты набирают лишнюю массу тела. Таким образом, ожирение, так же как и другие факторы внешней среды, способствует проявлению генетической предрасположенности к сахарному диабету. Различное питание может привести к разному росту даже у монозиготных близнецов.

Относить заболевание к группе многофакторных нужно с осторожностью. Распределение основывается на многих факторах, но в первую очередь на семейной кластеризации и исключении менделевского и хромосомного механизмов наследования. Варьирование степени тяжести указывает на возможность многофакторного механизма развития, однако, как указывалось ранее, этот феномен может объясняться варибельной экспрессивностью и сниженной пенетрантностью единственных мутантных генов. В связи с этим в некоторых случаях сложно дифференцировать менделевские и многофакторные заболевания.

Хромосомные нарушения

НОРМАЛЬНЫЙ КАРИОТИП

Как известно, соматические клетки человека содержат 46 хромосом, из которых 22 пары являются аутосомами, а 2 хромосомы являются половыми: XX — в женском организме и XY — в мужском. Исследование хромосом (*кариотипирование*) — основной метод цитогенетики. Обычная процедура исследования хромосом заключается в остановке деления клеток в метафазе с помощью ингибиторов митотического веретена (например, *N*-деацетил-*N*-метилколхицина — колцемида) и последующее окрашивание хромосом. В метафазе отдельные хромосомы представлены двумя хроматидами, соединенными в области центромеры. Кариотип определяют путем выстраивания пар хромосом в порядке уменьшения их длины, половые хромосомы ставят в конце.

Разработано большое количество разных методов, которые позволяют идентифицировать отдельные хромосомы на основе различного, специфического для каждой хромосомы рисунка, представленного светлыми и темными полосами. Чаще всего используют краситель Гимзы (Giemsa), что и дало методу название «G-сегментирование». На рис. 5.18 изображен нормальный кариотип мужчины, полученный методом G-сегментирования. Метод стандартного G-сегментирования позволяет выявить около 400–800 сегментов в гаплоидном наборе хромосом. Разрешение можно увеличить при использовании клеток в профазе. Некоторые хромосомы выглядят значительно удлиненными, и в каждом кариотипе удастся выявить более 1500 сегментов. Использование сегментирующих технологий позволяет точно идентифицировать каждую хромосому, а также приблизительно определить локализацию относительно крупных структурных изменений хромосомы (см. далее).

Кариотип обычно описывают с помощью условных обозначений. Используют следующую последовательность знаков: вначале указывают общее число хромосом, затем — состав половых хромосом, за которым следует описание аномалий в порядке увеличения номеров хромосом. Например, трисомия по 21-й хромосоме у мужчины будет описана как 47,XY,+21. Некоторые сокращения, обозначающие структурные изменения хромосом, описывают вместе с соответствующими им заболеваниями. Здесь необходимо отметить, что

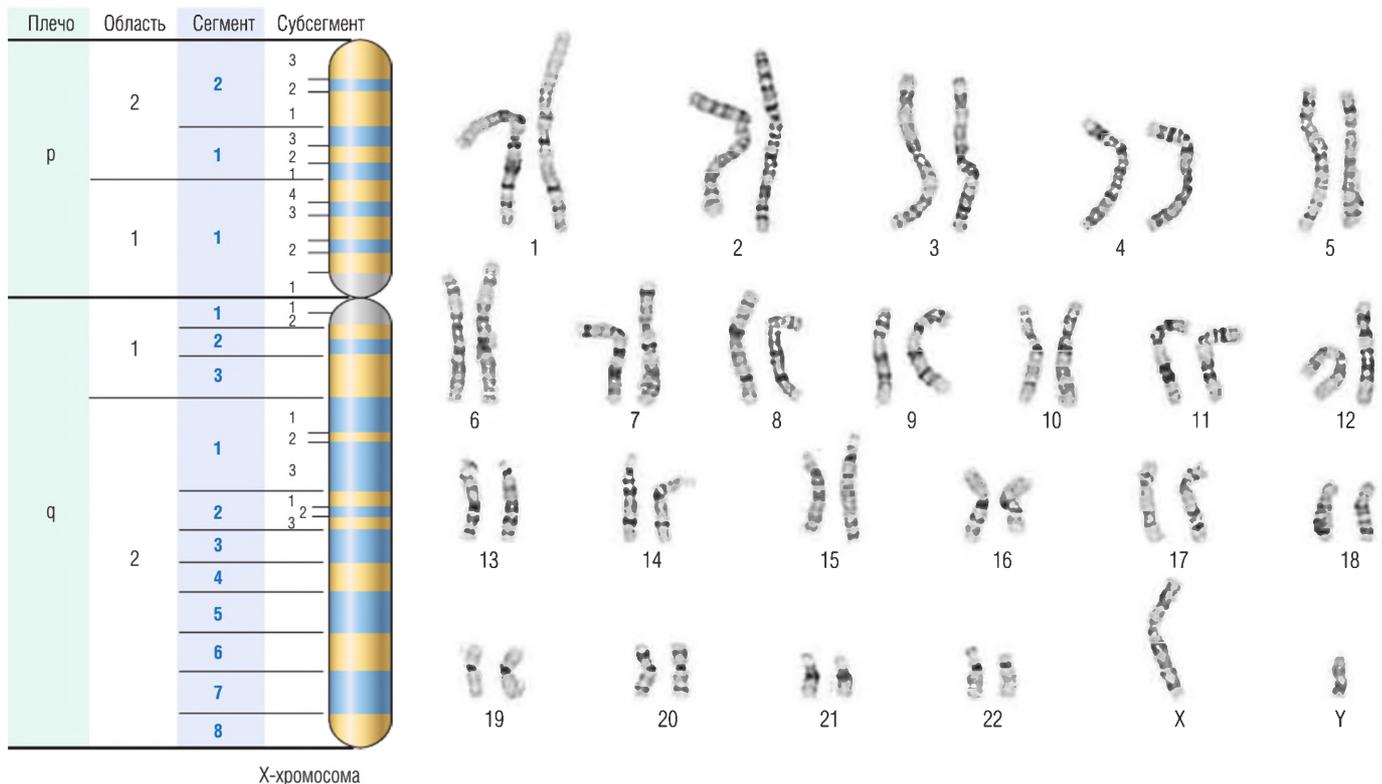


РИС. 5.18 Нормальный мужской кариотип, полученный методом G-сегментирования, и характер сегментирования X-хромосомы с обозначением плеч, областей, сегментов и подсегментов [предоставлено Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL].

короткое плечо хромосомы обозначают как p (petit — малый), а длинное — q (следующая буква алфавита). В сегментированном кариотипе каждое плечо хромосомы разделено на 2 или более области, разделенные полосами. Области пронумерованы (например, 1, 2, 3), начиная от ближних к центромере. Внутри каждой области выделяют сегменты и подсегменты, которые также пронумерованы (см. рис. 5.18). Таким образом, аббревиатура Xp21.2 обозначает хромосомный сегмент, расположенный на коротком плече X-хромосомы во 2-й области, 1-м сегменте и 2-м подсегменте.

СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ ХРОСОМ

Цитогенетические заболевания могут развиваться вследствие неправильного количества хромосом и изменений в структуре одной или нескольких хромосом. Нормальное количество хромосом у человека составляет 46,XX (у женщины) и 46,XY (у мужчины).

Любое увеличение количества хромосом, кратное гаплоидному (т.е. 23), называют *эуплоидией*. Если ошибка происходит во время мейоза или митоза, клетка приобретает дополнительные хромосомы, количество которых не кратно 23. Такое состояние клетки называют *анеуплоидией*. Обычно причиной анеуплоидии является нерасхождение хромосом во время клеточного деления или утрата хромосом в результате анафазного отставания. При нерасхождении хромосом во время гаметогенеза образующиеся гаметы имеют либо одну лишнюю хромосому ($n + 1$), либо на одну

меньше ($n - 1$). Оплодотворение таких гамет нормальными гаметами приведет к появлению двух типов зигот: с трисомией ($2n + 1$) или с моносомией ($2n - 1$). При анафазной задержке одна гомологичная хромосома при мейозе или одна хроматида при митозе задерживается и не попадает в ядро клетки, вследствие чего образуются одна нормальная клетка и одна с моносомией. Моносомия и трисомия по половым хромосомам, а иногда и более тяжелые изменения совместимы с жизнью и обычно приводят к фенотипическим изменениям различной степени тяжести. Моносомия аутосом обычно ассоциируется с утратой слишком большого количества генетической информации, необходимой для живорождения или даже эмбриогенеза, но некоторые аутосомные трисомии позволяют плоду выжить. За исключением трисомии по 21-й хромосоме, все остальные приводят к рождению детей со значительными аномалиями, которые практически во всех случаях умирают в младенчестве.

В некоторых случаях ошибки митоза на ранних этапах развития приводят к формированию двух и более популяций клеток с различным хромосомным набором у одного человека. Такое состояние называют *мозаицизмом*. Мозаицизм может развиваться вследствие ошибок митоза во время дробления оплодотворенной яйцеклетки или в соматических клетках. Мозаицизм по половым хромосомам встречается относительно часто. Ошибки во время деления оплодотворенной яйцеклетки могут привести к развитию трисомии по половым хромосомам в одной из дочерних клеток, получающих

три половые хромосомы, в то время как вторая клетка получит только одну половую хромосому (например, при мозаичном кариотипе 45,X/47,XXX). Все потомки этих клеток будут иметь, соответственно, либо набор 47,XXX, либо 45,X. Пациенты будут страдать мозаичной формой синдрома Тернера, причем степень фенотипической экспрессии зависит от количества и распределения клеток с набором 45,X.

Аутосомный мозаицизм встречается гораздо реже, чем мозаицизм половых хромосом. Ошибки митоза, поражающие аутосомы на ранних этапах развития, обычно приводят к формированию нежизнеспособного эмбриона вследствие аутосомной моносомии. В некоторых случаях нежизнеспособная популяция клеток утрачивается во время эмбриогенеза, в результате развивается жизнеспособный плод с мозаичным кариотипом (например, 46,XY/47,XY,+21). Пациенты с трисомией по 21-й хромосоме страдают синдромом Дауна с различной степенью фенотипических проявлений в зависимости от пропорции клеток с трисомией.

Вторая категория хромосомных аномалий связана с изменениями структуры хромосом. Только очень крупные изменения ДНК, затрагивающие области, содержащие около 2–4 млн нуклеотидов и несущие множество генов, могут выявляться с помощью рутинных сегментирующих методов исследований. Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) обладает гораздо большим разрешением: с помощью него можно выявить изменения размером 1 кб. Структурные изменения хромосом обычно происходят вследствие поломок, за которыми следует утрата или реорганизация материала. Такие изменения спонтан-

ны и достаточно редки, однако их частота увеличивается при воздействии мутагенов внешней среды, например химических веществ и ионизирующего излучения. В следующем разделе мы кратко рассмотрим наиболее распространенные изменения структуры хромосом.

Под *делецией* подразумевают утрату части хромосомы (рис. 5.19). Чаще всего происходят интерстициальные делеции, однако иногда встречаются и концевые. Два интерстициальных разрыва с последующим соединением проксимального и дистального сегментов могут привести к утрате промежуточного сегмента. Можно определить, какая область (области) была утрачена и в каких сегментах произошли разрывы. Например, запись 46,XY,del(16)(p11.2p13.1) означает, что разрывы произошли в коротком плече 16-й хромосомы с локализацией в 16p11.2 и 16p13.1 с утратой материала между разрывами. При единичном разрыве плеча хромосомы может произойти концевая делеция; при этом образуются хромосома с делецией и фрагмент без центромеры, который утрачивается при следующем делении клетки. Окончания хромосом защищаются, приобретает теломерные последовательности.

Кольцевая хромосома является вариантом делеции. После утраты обоих концевых сегментов хромосомы плечи соединяются с образованием кольца (см. рис. 5.19). Утрата значительного количества генетического материала приводит к развитию фенотипических изменений. Такое изменение описывают как 46,XY,r(14). Кольцевые хромосомы обычно не могут нормально участвовать в мейозе или митозе, что приводит к тяжелым последствиям.

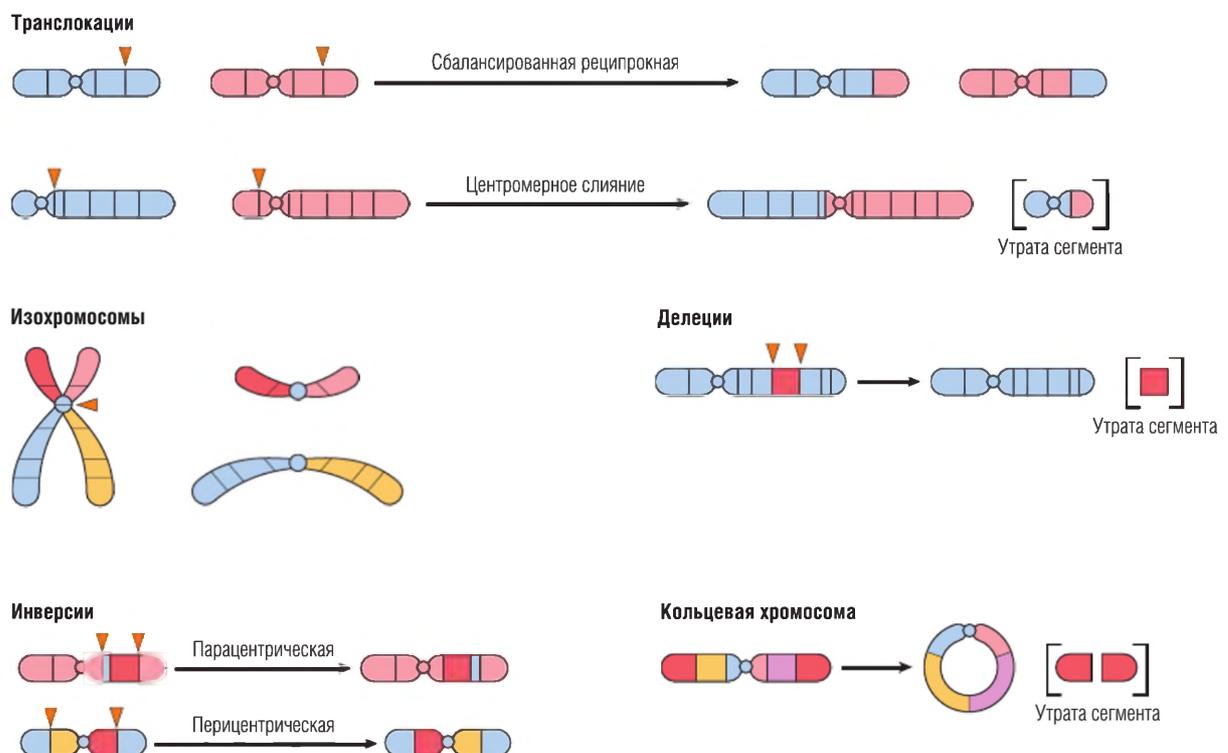


РИС. 5.19 Типы хромосомных преобразований.

Инверсии — это процесс, при котором в одной хромосоме происходят два разрыва и сегмент, совершая поворот на 180° , встает на прежнее место (см. рис. 5.19). Инверсии на одном плече хромосомы называют *парацентрическими*. Если разрывы происходят по обе стороны от центромеры, такие инверсии называют *перичентрическими*. Инверсии часто совместимы с нормальным развитием.

Изохромосомы образуются при утрате плеча хромосомы, при этом оставшееся плечо удваивается с образованием хромосомы с двумя только короткими или только длинными плечами (см. рис. 5.19). Оба плеча изохромосомы несут в себе морфологически идентичную информацию. Наиболее часто у живых новорожденных встречается изохромосома, которая формируется из длинного плеча X-хромосомы. Ее обозначают $i(X)(q10)$. Она ассоциируется с моносомией по генам, локализованным на коротком плече X-хромосомы, и трисомией по генам на длинном плече X-хромосомы.

Транслокация — это перенос части одной хромосомы на другую (см. рис. 5.19). Одной из форм транслокации является сбалансированная *реципрокная транслокация*, при которой единичные разрывы на двух хромосомах приводят к обмену материалом между ними. Реципрокную транслокацию с вовлечением длинного плеча (q) 2-й хромосомы в 3-й области, 1-м сегменте и короткого плеча 5-й хромосомы в 1-й области, 4-м сегменте записывают как $46,XX,t(2,5)(q31;p14)$. Больной с таким кариотипом будет иметь одну 2-ю и одну 5-ю хромосомы с аномальной морфологией. Поскольку утраты генетического материала не происходит, у такого человека, скорее всего, не будет никаких клинических проявлений. Однако носитель сбалансированной транслокации имеет высокий риск образования аномальных гамет. Например, носитель такой транслокации может иметь гамету, содержащую одну нормальную 2-ю хромосому и одну транслоцированную 5-ю хромосому. Такая гамета будет несбалансированной, т.к. не будет содержать нормальный набор генетического материала. Последующее оплодотворение ее нормальной гаметой приведет к формированию аномальной (несбалансированной) зиготы, что может стать причиной самопроизвольного аборта или рождения ребенка с мальформациями. Существует особый тип транслокаций, называемый *центромерным слиянием* или *робертсоновской транслокацией*, при котором в процесс вовлекаются две акроцентрические хромосомы. Как правило, хромосомы ломаются вблизи центромер. Перенос сегментов приводит к образованию одной очень большой хромосомы и одной очень маленькой. Короткие фрагменты обычно теряются (см. рис. 5.19), однако в связи с тем, что они содержат только гены (например, гены рибосомальных РНК), находящиеся в избытке в других акроцентрических хромосомах, такая утрата совместима с нормальным фенотипом. Центромерное слияние встречается у 1 из 1000 внешне здоровых людей. Эта транслокация ассоциируется с рождением больного потомства, например с синдромом Дауна (см. далее).

В специализированной литературе встречается описание многих других нарушений структуры и количе-

ства хромосом; все больше аномальных кариотипов ассоциируются с соответствующими заболеваниями. Как уже отмечалось ранее, клинически выявляемые хромосомные заболевания представляют только вершину айсберга. Подсчитано, что $\approx 7,5\%$ эмбрионов несут в себе хромосомную аномалию, и большинство из этих нарушений несовместимы с развитием плода или жизнью после рождения. Даже среди живорожденных младенцев частота хромосомных аномалий составляет 0,5–1,0%. В этой книге мы рассмотрим только несколько наиболее распространенных хромосомных заболеваний.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЕМ АУТОСОМ

Трисомия по 21-й хромосоме

Трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна) является наиболее распространенной хромосомной патологией (в США заболеваемость составляет 1 случай на 700 новорожденных) и основной причиной врожденного слабоумия. У $\approx 95\%$ всех больных обнаруживается трисомия по 21-й хромосоме. Это означает, что их хромосомный набор представлен 47 хромосомами. Выявляют дополнительную 21-ю хромосому методом FISH с использованием флуоресцентной метки, специфической к 21-й хромосоме (рис. 5.20). В большинстве остальных случаев число хромосом нормальное, однако присутствует дополнительный хромосомный материал вследствие транслокации. Как уже было отмечено ранее, наиболее частой причиной трисомии, а следовательно, и синдрома Дауна является нерасхождение хромосом при мейозе. Родители таких детей имеют нормальный кариотип и являются здоровыми во всех отношениях.

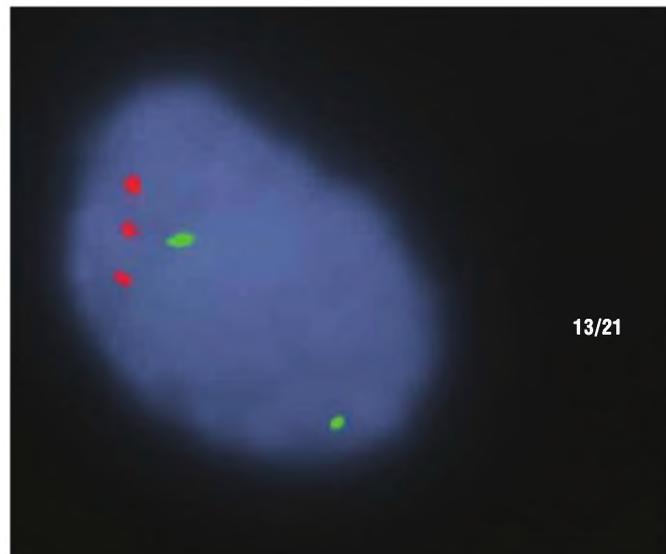


РИС. 5.20 Анализ интерфазного ядра методом FISH с использованием локус-специфических проб на 13-й хромосоме (зеленый цвет) и 21-й хромосоме (красный цвет), выявляющих три красных сигнала, что характерно для трисомии по 21-й хромосоме [предоставлено Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL].

Серьезное влияние на заболеваемость синдромом Дауна оказывает возраст матери: это заболевание выявляют у женщин моложе 20 лет в 1 случае на 1550 живых новорожденных, а у женщин старше 45 лет в 1 случае на 25 живых новорожденных. Связь с возрастом матери позволяет предположить, что в большинстве случаев нерасхождение хромосом происходит в яйцеклетке. Исследования с использованием полиморфизмов ДНК для отслеживания источника 21-й хромосомы выявили, что в 95% случаев дополнительная хромосома имеет материнскую природу. Несмотря на множество гипотез, причина, по которой яйцеклетка имеет повышенную предрасположенность к нерасхождению, до сих пор не установлена.

В $\approx 4\%$ случаев синдрома Дауна дополнительный хромосомный материал появляется вследствие центромерного слияния длинного плеча 21-й хромосомы с другой акроцентрической хромосомой (например, 22-й или 14-й). Поскольку оплодотворенная яйцеклетка уже содержит две нормальные 21-е аутосомы, транслоцированный материал представляет собой третью копию генетического материала, расположенного на 21-й хромосоме. Такие случаи часто (но не всегда) являются семейными, и транслоцированная хромосома наследуется от одного из родителей (как правило, матери), который обычно является носителем центромерного слияния, например мать имеет кариотип 45,XX,der(14;21)(q10;q10).

В $\approx 1\%$ случаев у пациентов обнаруживается мозаицизм, при котором часть клеток имеет 46 хромосом, а часть — 47. Это возникает в результате митотического нерасхождения 21-й хромосомы на ранних стадиях эмбриогенеза. Симптомы в таких случаях более мягкие, варьируют в зависимости от пропорции аномальных клеток. В случае центромерного слияния или мозаичного типа синдрома Дауна возраст матери не имеет значения.

Характерные клинические диагностические признаки синдрома Дауна — эпикантус, косая глазная щель и плоский профиль лица (рис. 5.21) — обычно хорошо выражены уже при рождении [37]. Синдром Дауна — ведущая причина умственной отсталости; $\approx 80\%$ больных имеют IQ в пределах от 25 до 50. По иронии судьбы эти тяжелобольные дети могут отличаться более мягким, застенчивым характером, чем их здоровые братья и сестры. Необходимо отметить, что в некоторых случаях при мозаичной форме синдрома Дауна больные имеют незначительные фенотипические изменения и нормальный или практически нормальный интеллект. Помимо отмеченных фенотипических изменений и умственной отсталости необходимо упомянуть следующие характерные для синдрома Дауна клинические признаки:

- $\approx 40\%$ пациентов с трисомией по 21-й хромосоме имеют пороки сердца, наиболее распространенными из которых являются дефекты эндокардиальной подушки, в т.ч. дефекты межпредсердной и/или межжелудочковой перегородки, пороки атриовентрикулярных клапанов. Проблемы с сердцем служат причиной большинства леталь-

ных исходов в раннем детстве. Часто встречаются и другие пороки развития, например атрезия пищевода и тонкой кишки;

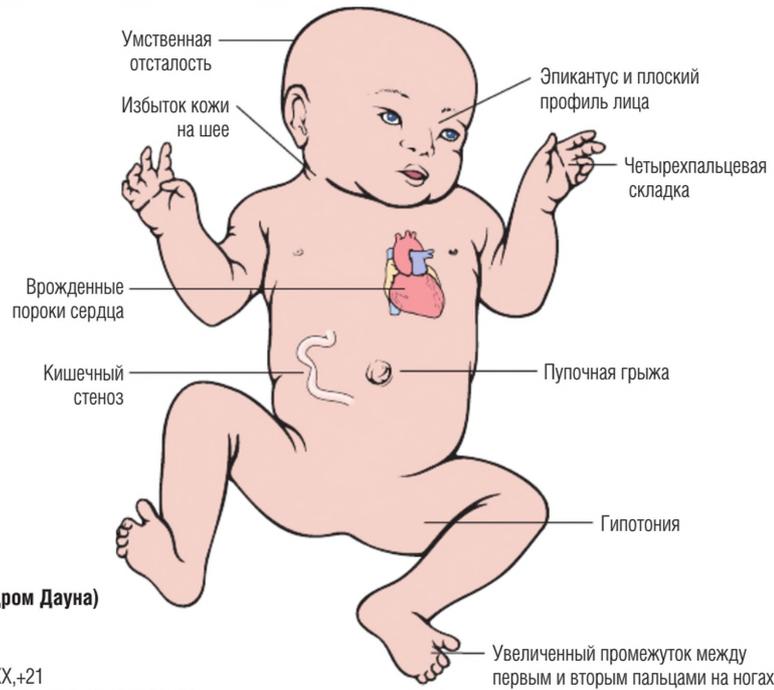
- дети с трисомией по 21-й хромосоме имеют в 10–20 раз больший риск заболеть острой лейкемией. Встречаются острая лимфобластная лейкемия и миелоидная лейкемия. Последняя чаще всего имеет форму острой мегакариобластной лейкемии [38];
- практически у всех больных синдромом Дауна старше 40 лет развиваются нейропатологические изменения, характерные для болезни Альцгеймера (дегенеративного заболевания головного мозга);
- для больных синдромом Дауна характерен аномальный иммунный ответ, предрасполагающий к тяжелым инфекциям, чаще всего поражающим легкие, и аутоиммунному тиреоидиту. Несмотря на то что было обнаружено несколько вариантов нарушений работы Т-лимфоцитов, причина иммунологического дисбаланса до сих пор не ясна.

Развитие уровня медицинской помощи таким больным привело к увеличению продолжительности их жизни, которая в настоящее время составляет в среднем 47 лет (по сравнению с 25 годами в 1983 г.).

Хотя кариотип и клинические признаки синдрома Дауна известны уже давно, молекулярные основы развития этого заболевания до сих пор остаются неясными. 21-я хромосома несет на себе около 430 генов. Интересно, что она содержит несколько кластеров, гены которых, как предполагается, участвуют в общем для них биологическом пути. Например, 16 генов отвечают за митохондриальный энергетический путь, несколько других генов влияют на развитие ЦНС, еще одна группа генов участвует в метаболизме фолата. Каким образом каждая из этих групп генов влияет на развитие синдрома Дауна, остается неизвестным. Сторонники гипотезы дозы гена (количества копий определенного гена в расчете на ядро одной клетки) полагают, что фенотипические характеристики трисомии по 21-й хромосоме связаны с чрезмерной экспрессией генов. В реальности только $\approx 37\%$ генов на 21-й хромосоме подвергаются чрезмерной (150%) экспрессии, в то время как остальные имеют различные степени изменения экспрессии. Сложность в определении специфических генов, участвующих в патогенезе синдрома Дауна, связана еще и с тем, что на 21-й хромосоме локализованы несколько микроРНК, которые могут подавлять трансляцию генов на других хромосомах [39]. Таким образом, несмотря на наличие карты генов 21-й хромосомы, прогресс в понимании молекулярных основ синдрома Дауна идет очень медленно [40].

Другие трисомии

В литературе описаны и другие трисомии — по 8, 9, 13, 18 и 22-й хромосомам, из них только трисомии по 18-й хромосоме (синдром Эдвардса) и 13-й хромосоме (синдром Патау) встречаются достаточно часто (см. далее). Как можно увидеть на рис. 5.21, они имеют сходные с трисомией по 21-й хромосоме кариотипы и



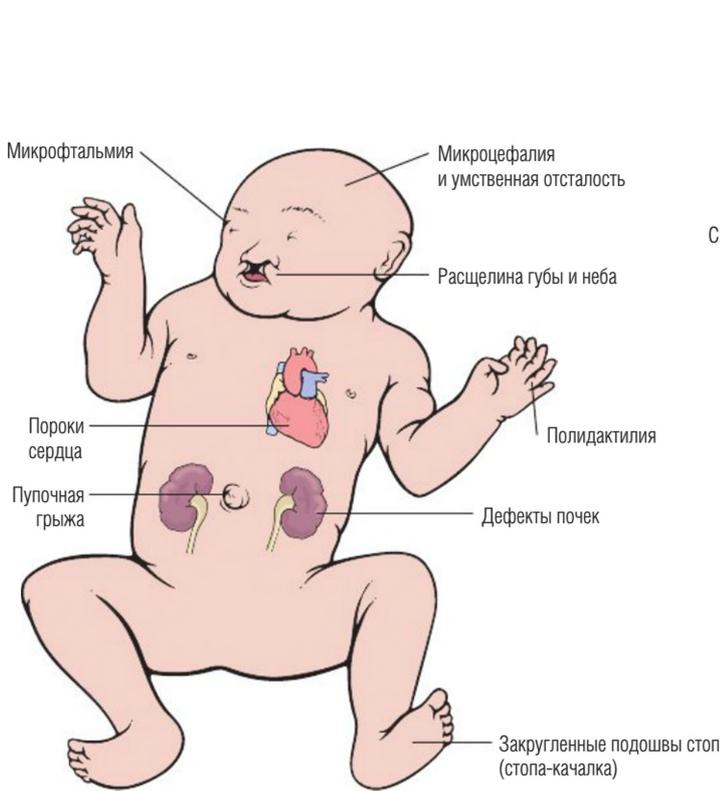
Трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна)

Частота: 1 на 700 новорожденных

Кариотипы:

- Трисомия по 21-й хромосоме 47,XX,+21
- Транслокационный тип 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21
- Мозаичный тип 46,XX/47,XX,+21

Предрасположенность к лейкемии

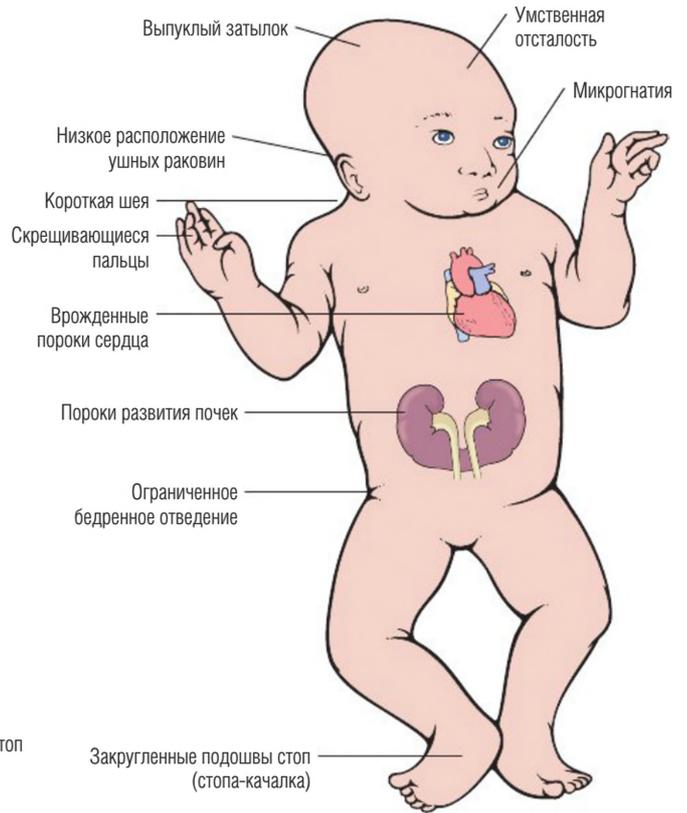


Трисомия по 13-й хромосоме (синдром Патау)

Частота: 1 на 15000 новорожденных

Кариотипы:

- Трисомия по 13-й хромосоме 47,XX,+13
- Транслокационный тип 46,XX,+13,der(13;14)(q10;q10)
- Мозаичный тип 46,XX/47,XX,+13



Трисомия по 18-й хромосоме (синдром Эдвардса)

Частота: 1 на 8000 новорожденных

Кариотипы:

- Трисомия по 18-й хромосоме 47,XX,+18
- Мозаичный тип 46,XX/47,XX,+18

РИС. 5.21 Клинические признаки и кариотипы некоторых аутосомных трисомий.

клинические признаки. Например, в большинстве случаев трисомий причиной служит нерасхождение хромосом во время мейоза. Следовательно, для синдрома Эдвардса и синдрома Патау характерно наличие дополнительной копии полной 18-й или 13-й хромосомы. Так же как и при синдроме Дауна, существует связь с возрастом матери, но, в отличие от трисомии по 21-й хромосоме, для этих двух синдромов характерны более тяжелые и разнообразные пороки развития, в связи с чем дети редко доживают до 1 года. Большинство из них погибают в течение первых недель или месяцев.

Синдром делеции хромосомы 22q11.2

Синдром делеции хромосомы 22q11.2 — это группа заболеваний, возникающих в результате небольшой интерстициальной делеции 11-го сегмента на длинном плече 22-й хромосомы [41]. Этот синдром встречается достаточно часто (1 случай на 4000 новорожденных), однако его нередко не диагностируют в связи с вариабельностью клинической картины. Клинические признаки этого синдрома: врожденный порок сердца, деформация неба, дисморфоз лица, задержка развития, разные степени нарушения Т-клеточного иммунитета и гипокальциемия. Ранее предполагалось, что эти клинические признаки относятся к двум различным заболеваниям: синдрому Ди Джорджи и велокардиофациальному синдрому. Для пациентов с *синдромом Ди Джорджи* характерны гипоплазия тимуса с последующим развитием Т-клеточного иммунодефицита (см. главу 6), гипоплазия паращитовидной железы, приводящая к гипокальциемии, различные варианты пороков сердца, затрагивающие желудочки сердца, и дисморфоз лица легкой степени. К клиническим признакам *велокардиофациального синдрома* относят выраженный дисморфоз лица (выступающий нос, ретрогнатия), расщелина неба, сердечно-сосудистые нарушения и необучаемость. Иногда у этих пациентов встречается иммунодефицит. До недавнего времени схожесть клинической симптоматики этих двух заболеваний (пороки сердца, дисморфоз лица) оставалась незамеченной. Она привлекла внимание исследователей только после того, как было обнаружено, что эти синдромы вызваны сходными цитогенетическими изменениями. Недавние исследования показали, что помимо множественных структурных нарушений для больных с синдромом делеции хромосомы 22q11.2 характерен высокий риск развития психических расстройств, таких как шизофрения и биполярное расстройство [42]. Действительно, у 25% взрослых людей, страдающих этим синдромом, развивается шизофрения. У 2–3% больных шизофренией, появившейся еще в детстве, обнаруживаются делеции этой области. В дополнение к этому у 30–35% детей с данным синдромом встречается синдром дефицита внимания и гиперактивности.

Заболевание можно заподозрить на основании клинической симптоматики, однако подтверждается оно только обнаружением делеции методом FISH (рис. 5.22). С помощью этого метода у 90% пациентов с диагнозом «синдром Ди Джорджи», поставленным на осно-

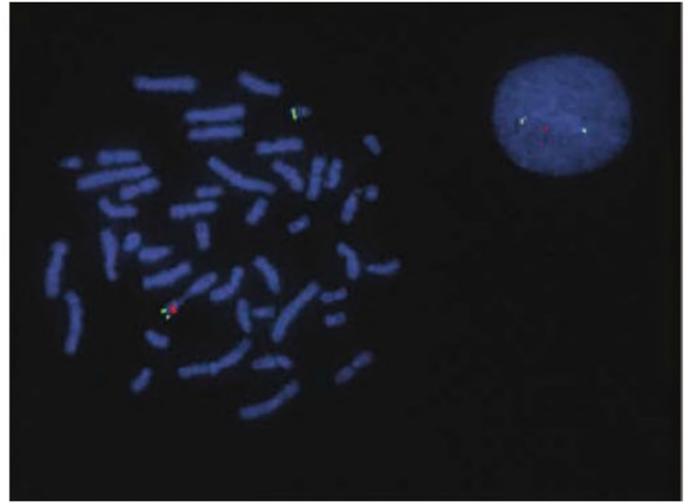


РИС. 5.22 Анализ методом FISH обеих метафазных хромосом и интерфазной клетки пациента с синдромом Ди Джорджи, демонстрирующий делецию зонда TUPLE1 (официальное название — HIRA), который локализуется на хромосоме 22q11.2. Красным светится зонд TUPLE1, зеленым — контрольный зонд, локализующийся на 22q. Метафазная пластинка содержит одну 22-ю хромосому с зеленым и красным сигналами. Другая 22-я хромосома содержит только зеленый сигнал, красный сигнал отсутствует в связи с делецией на этой хромосоме. На интерфазной клетке также определяются две области гибридизации: зеленая и красная, что иллюстрирует делецию на хромосоме 22q11.2 [предоставлено Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL].

вании клинической симптоматики, и у 80% — с велокардиофациальным синдромом выявляют делецию этой области. У 30% пациентов с пороками сердца, но без каких-либо других нарушений также обнаруживается делеция 22q11.2.

Молекулярные основы этого синдрома до сих пор понятны не до конца. Длина области делеции составляет около 1,5 мегабазы и включает множество генов. Клиническая гетерогенность, при которой в одних случаях ведущим симптомом является иммунодефицит (синдром Ди Джорджи), а в других — дисморфоз лица и пороки сердца, отражает различные положения и размер сегмента, подвергнутого делеции. В поврежденной области было обнаружено около 30 генов-кандидатов, в т.ч. ген фактора транскрипции Т-бокс под названием *TBX1*, утрата которого, вероятнее всего, приводит к соответствующим клиническим проявлениям этого синдрома [41]. Этот ген экспрессируется в мезенхиме глотки и эндодермальном мешке, из которых развиваются структуры лица, тимус и паращитовидные железы. Появление поведенческих и психических нарушений связано с другими генами, которые еще необходимо расшифровать.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Цитогенетические заболевания, вызванные поражением половых хромосом, встречаются гораздо чаще, чем заболевания, вызванные поражением аутосом. Более того, дисбаланс половых хромосом (наличие дополни-

тельной хромосомы или утрата хромосомы) организм переносит значительно легче, чем аналогичный дисбаланс аутосом. В большой степени эти различия связаны с двумя особенностями половых хромосом: (1) инактивацией, или лайонизацией, всех X-хромосом, кроме одной; (2) небольшим количеством генов на Y-хромосоме [43]. Рассмотрим эти особенности для лучшего понимания характера заболеваний, вызванных нарушениями в половых хромосомах.

В 1961 г. М.Ф. Лайон [44] впервые сформулировала гипотезу инактивации X-хромосом, которую в настоящее время называют *гипотезой Лайон*. Из этой гипотезы следует, что: (1) только одна X-хромосома в клетке может быть генетически активной; (2) другая X-хромосома материнской или отцовской природы подвергается гиперпикнозу и таким образом инактивируется; (3) инактивация материнской или отцовской X-хромосомы происходит случайным образом во всех клетках бластоцисты приблизительно на 16-й день эмбрионального развития; (4) инактивация соответствующей хромосомы сохраняется во всех клетках, происходящих от одной клетки-предшественника. Таким образом, подавляющее большинство здоровых женщин в действительности имеют мозаичный тип и несут в себе две популяции клеток, одна из которых содержит инактивированную материнскую X-хромосому, другая — инактивированную отцовскую. Этим можно объяснить, почему в женском организме доза генов, расположенных на X-хромосоме, такая же, как в мужском. Инактивированную X-хромосому можно распознать в ядре в стадии интерфазы — X-хромосома имеет вид темного небольшого образования, контактирующего с ядерной мембраной, известного как *тельце Бара* или *X-хроматин*. В процессе инактивации X-хромосомы участвует уникальный ген — *XIST*. Его продукт представляет собой некодирующую РНК, сохраняющуюся в ядре и покрывающую X-хромосому после ее транскрипции. Кроме того, эта РНК инициирует процесс ингибирования генов с помощью модификации хроматина и метилирования ДНК. Аллель *XIST* на активной X-хромосоме находится в «выключенном» состоянии [45].

Хотя раньше считалось, что все гены на инактивированной X-хромосоме «выключены», последние работы показали, что многие гены избегают инактивации. Молекулярные исследования выявили, что 21% генов на Xp и 3% на Xq остаются активными. По крайней мере некоторые гены, экспрессированные в обеих X-хромосомах, необходимы для нормального роста и развития [46]. Это предположение подтверждается тем фактом, что пациенты с моносомией X-хромосомы (синдромом Тернера; 45,X) имеют тяжелые соматические расстройства и патологии гонад. Если бы одной дозы сцепленных с X-хромосомой генов было достаточно, такие пациенты не имели бы значительных клинических проявлений. Более того, хотя одна X-хромосома в течение эмбриогенеза находится во всех клетках в неактивном состоянии, она избирательно реактивируется в оогониях перед первым делением мейоза. Таким образом, оказывается, что для нормального оогенеза необходимы обе X-хромосомы.

Известно, что для развития организма по мужскому типу необходимо и достаточно Y-хромосомы. Независимо от количества X-хромосом наличие одной Y-хромосомы определяет развитие мужского фенотипа. Ген *SRY*, отвечающий за развитие семенников (пол-определяющая область на Y-хромосоме), располагается на коротком плече Y-хромосомы. В течение длительного времени считалось, что это единственный значимый ген на данной хромосоме. Последние исследования выявили множество других семейств генов в так называемой *специфической мужской области на Y-хромосоме — MSY* [47]. Считается, что все эти гены отвечают за сперматогенез.

Заболевания, вызванные поражением половых хромосом, имеют следующие общие характеристики:

- они чаще всего приводят к хроническим болезням средней тяжести, связанным с половым развитием и бесплодием;
- их обычно сложно диагностировать при рождении, первые симптомы чаще всего появляются во время полового созревания;
- чем больше избыточных X-хромосом в организме, как в мужском, так и в женском, тем вероятнее умственная отсталость.

Далее описаны наиболее важные заболевания, связанные с аберрациями половых хромосом.

Синдром Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера — мужской гипогонадизм, который развивается при наличии по крайней мере двух X-хромосом и хотя бы одной Y-хромосомы [48]. Это наиболее распространенное генетическое заболевание, вызванное поражением половых хромосом, а также наиболее частая причина гипогонадизма у мужчин. Частота заболеваемости этим синдромом составляет ≈ 1 на 660 живых новорожденных мальчиков [49]. Заболевание редко проявляется до пубертатного возраста, т.к. развитие аномалий семенников до этого времени не происходит.

Большинство пациентов имеют характерный внешний вид: увеличенное расстояние между подошвами стоп и лобковыми костями создает впечатление удлиненного тела. Также характерны евнухоидное строение тела с аномально длинными ногами, маленькие атрофичные яички с маленьким пенисом и отсутствие вторичных половых признаков, таких как низкий голос, борода и лобковое оволосение по мужскому типу. Иногда встречается гинекомастия. Средний IQ этих пациентов несколько ниже нормы, однако умственная отсталость встречается редко. У этих больных повышен риск развития сахарного диабета типа II и метаболического синдрома. Интересно, что у $\approx 50\%$ больных синдромом Клайнфельтера обнаруживается пролапс митрального клапана. Необходимо отметить, что клинические признаки данного синдрома могут значительно варьировать и единственным симптомом, который присутствует во всех случаях, является гипогонадизм. Концентрация гонадотропинов плазмы крови (особенно фолликулостимулирующего гормона) у этих больных постоянно по-

вышена, в то время как степень снижения уровня тестостерона может варьировать. Средний уровень эстрадиола плазмы повышен; механизм этого повышения до сих пор не изучен. Соотношение уровней эстрагенов и тестостерона определяет степень феминизации таких больных.

Синдром Клайнфельтера является важной генетической причиной пониженного сперматогенеза и мужского бесплодия [50]. В некоторых случаях семенные канальцы атрофированы полностью и замещены гиалином и коллагеном. В других случаях встречаются как нормальные, так и атрофичные семенные канальцы. У некоторых пациентов семенные канальцы имеют примитивную структуру, сохраняя эмбриональное строение (тяги клеток без просвета, отсутствие сперматогенеза). На фоне атрофии и уплотнения семенных канальцев, а также вследствие повышенной концентрации гонадотропина выделяются клетки Лейдига.

Для больных синдромом Клайнфельтера характерен повышенный риск развития рака молочной железы (в 20 раз по сравнению со здоровыми мужчинами), экстрагонадных герминативных опухолей и аутоиммунных заболеваний, таких как системный волчаночный эритематоз.

Классический вариант синдрома Клайнфельтера связан с кариотипом 47,XXY (в 90% случаев). Такой кариотип возникает в результате нерасхождения половых хромосом во время мейоза у одного из родителей, что встречается одинаково часто как у отца, так и у матери. Фенотип не зависит от того, у кого из родителей произошло нерасхождение. Случаи, сопровождающиеся ошибками в процессе оогенеза, часто ассоциируются с немолодым возрастом матери. В дополнение к классическому кариотипу у $\approx 15\%$ больных обнаруживается мозаицизм, при котором выделяют кариотипы 46,XY/47,XXY (наиболее распространенный), 47,XXY/47,XXX и другие варианты. Как и у здоровых женщин, все X-хромосомы, кроме одной, подвергаются инактивации. Остается открытым вопрос, почему у пациентов с этим синдромом развиваются гипогонадизм и другие связанные с ним признаки. Объяснение, по-видимому, лежит в механизме инактивации X-хромосомы. Ген, кодирующий андрогенные рецепторы, посредством которых тестостерон воздействует на ткани, располагается на X-хромосоме. Ген андрогенного рецептора содержит высокополиморфные тринуклеотидные повторы CAG. Функциональный ответ на андрогенный стимул отчасти зависит от количества таких повторов. Чем меньше триплетов CAG, тем больше выражен эффект. У больных синдромом Клайнфельтера инактивации подвергается чаще всего X-хромосома, которая содержит наименьшее количество повторов CAG. Такое неслучайное ингибирование X-хромосомы приводит к сохранению активности X-хромосомы, содержащей наибольшее количество повторов CAG.

Синдром Тернера

Синдром Тернера, характеризующийся первичным гипогонадизмом у фенотипических женщин, возникает в результате частичной или полной моносомии

X-хромосомы [51]. Этот синдром — наиболее распространенная аномалия половых хромосом у женщин, поражающая 1 из 2000 живорожденных девочек.

Известны три кариотипа синдрома Тернера, которые выявляют с помощью рутинных цитогенетических методов. Полное отсутствие X-хромосомы, приводящее к кариотипу 45,X, обнаруживается в 57% случаев. Из оставшихся 43% у одной трети ($\approx 14\%$) выявляют структурные аномалии X-хромосомы, у двух третей ($\approx 29\%$) — мозаицизм. Конечным эффектом большинства структурных аномалий является формирование частичной моносомии X-хромосомы. В порядке уменьшения частоты к структурным аномалиям относят: (1) изохромосомы длинного плеча 46,X,i(X)(q10), когда происходит утрата короткого плеча; (2) делеции частей и короткого плеча, и длинного плеча, приводящие к образованию кольцевой хромосомы 46,X,r(X); (3) делеции части короткого или длинного плеча — 46X,del(Xq) или 46X,del(Xp). Пациенты с мозаичным типом имеют популяцию клеток с кариотипом 45,X и как минимум одну популяцию клеток с нормальным или aberrантным кариотипом. Примерами мозаичного кариотипа у женщин с синдромом Тернера могут быть следующие хромосомные наборы: 45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX; 45,X/46,X,i(X)(q10).

Последние исследования указывают на то, что мозаицизм может быть значительно более распространенным явлением ($> 30\%$), чем выявляют традиционными цитогенетическими методами. При использовании более чувствительных технологий, в т.ч. метода FISH (см. далее) и полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также при анализе нескольких клеточных линий (например, периферической крови и фибробластов) частота мозаицизма достигает 75%. В связи с тем что 99% эмбрионов с кариотипом 45,X нежизнеспособны, многие исследователи полагают, что пациентов с синдромом Тернера, не имеющих мозаичный кариотип, не существует. Необходимо помнить о наличии гетерогенности кариотипов при синдроме Тернера, т.к. именно она приводит к значительным различиям в фенотипах. У пациентов с кариотипом 45,X или с большим количеством клеток с таким кариотипом фенотипические изменения более тяжелые, чем у больных с легко определяемым мозаицизмом. Последние могут иметь практически нормальный внешний вид, и единственным симптомом может быть первичная аменорея. Пациенты с наличием популяции клеток с Y-хромосомой (например, с кариотипом 45,X/46,XY) имеют повышенный риск развития гонадобластом.

В наиболее тяжелых случаях заболевание проявляется еще в детстве отеком дорсальных поверхностей кистей и стоп вследствие лимфостаза и иногда отеком задней части шеи. Последний симптом связан со значительным расширением лимфатических каналов, приводящим к так называемой *гигроме* (см. главу 10). С возрастом отек несколько спадает, однако на шее остаются нарост и избыток кожи. Часто встречаются врожденные пороки сердца (в 25–50% случаев), среди которых наиболее распространенными являются левосторонние сердечно-сосудистые мальформации, в частности предпротоковая коарктация аорты, и бикур-

спидальный аортальный клапан. Сердечно-сосудистые аномалии — главная причина смерти детей с синдромом Тернера [52].

Основные клинические признаки этого синдрома указаны на рис. 5.23. В подростковом возрасте не происходит нормальное развитие вторичных половых признаков: гениталии остаются инфантильными, молочные железы развиваются минимально, на лобке практически отсутствуют волосы. Умственная деятельность у таких пациентов обычно нормальная, однако были замечены минимальные нарушения в невербальной зрительно-пространственной переработке информации. Для постановки диагноза особенно значимыми симптомами являются низкорослость (рост редко превышает 150 см) и аменорея. Синдром Тернера является наиболее важной причиной аменореи, он обнаруживается у $\approx 30\%$ больных с этим симптомом. По неизвестным пока причинам у 50% больных синдромом Тернера вырабатываются антитела к щитовидной железе, и в 50% таких случаев у пациентов диагностируют клинически значимый гипотиреоз. Также необъяснимы снижение толерантности к глюкозе, ожирение и инсулинорезистентность, выявляемые у большинства больных синдромом Тернера. Особенно необходимо помнить об инсулинорезистентности, т.к. лечение таких больных гормоном роста приводит к увеличению резистентности к инсулину.

В связи с отсутствием ясности в патогенезе этого заболевания проводят исследования, которые, возможно, прольют свет на механизмы его развития [53]. Как уже упоминалось ранее, во время оогенеза обе X-хромосомы находятся в активном состоянии и необходимы для нормального развития яичников. При нормальном развитии плода яичники содержат до 7 млн ооцитов. Постепенно их количество уменьшается и к возрасту менархе составляет около 400 тыс. К наступлению менопаузы в яичнике остаются не более 10 тыс. ооцитов. При синдроме Тернера яичники плода развиваются нормально, однако отсутствие второй X-хромосомы приводит к усиленной гибели яйцеклеток и их полному исчезновению к двухлетнему возрасту. В некотором смысле менопауза наступает еще до менархе, при этом яичники имеют вид атрофичных фиброзных тяжей без яйцеклеток и фолликулов (стрик-яичники). Поскольку у пациентов с синдромом Тернера есть и другие (негонадные) аномалии, можно сделать вывод, что на X-хромосоме располагаются гены, необходимые для нормального роста и развития соматических тканей.

Среди генов, участвующих в развитии фенотипа синдрома Тернера, особый интерес представляет геномобок низкорослости (*SHOX*), расположенный на Хр22.33. Это один из тех генов, которые остаются активными на обеих копиях X-хромосомы. Активные

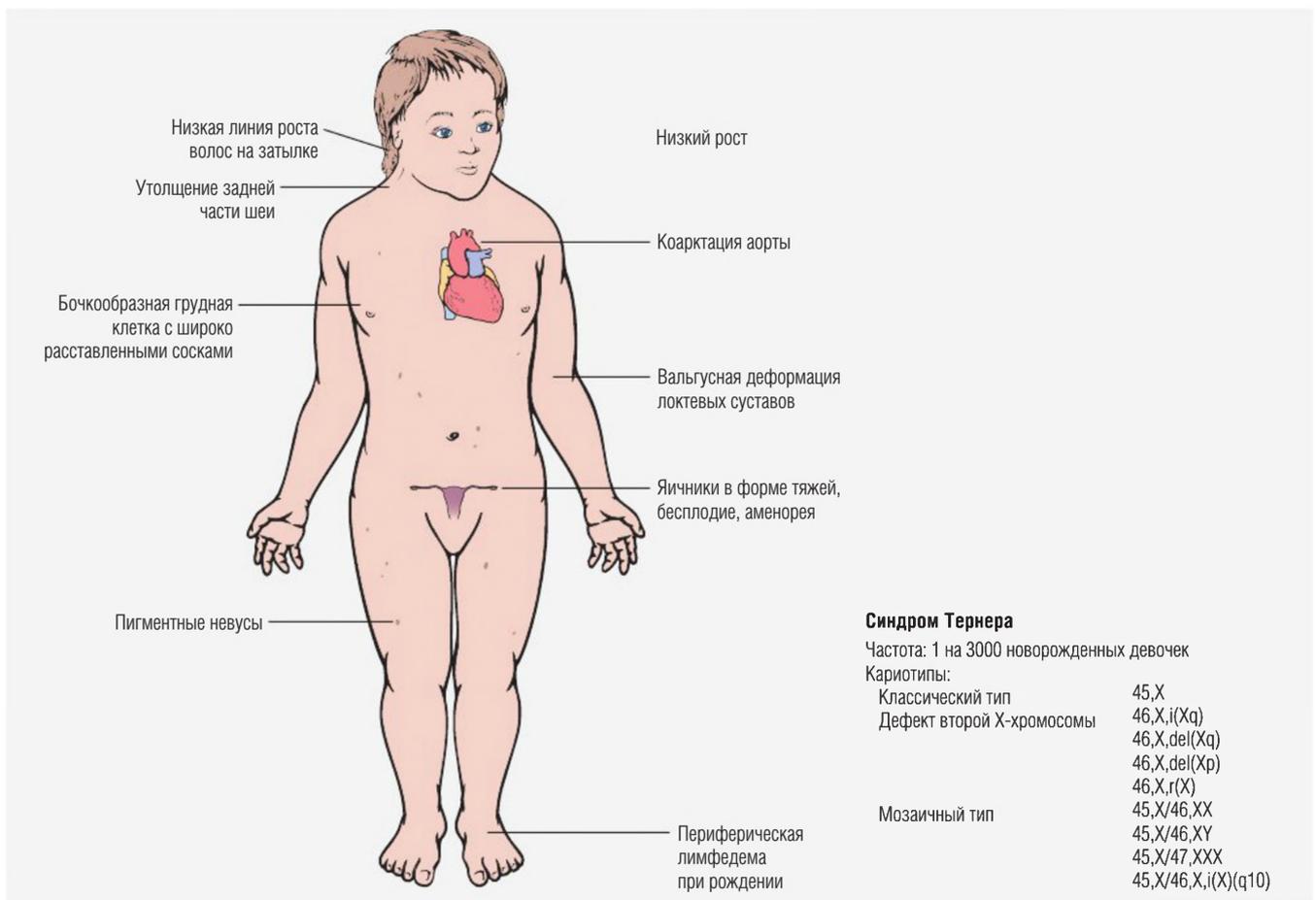


РИС. 5.23 Клинические признаки и кариотипы больного синдромом Тернера.

гомологи гена *SHOX* также были обнаружены на коротком плече Y-хромосомы. Таким образом, нормальные мужчины и женщины имеют две копии этого гена. Одной копии недостаточно для развития нормально-го роста.

Известно, что делеции гена *SHOX* обнаруживаются у 2–5% детей с низким ростом и здоровых во всех других отношениях. Являясь ключевым регулятором роста, этот ген экспрессируется в процессе развития плода в некоторых трубчатых костях, в т.ч. лучевой, локтевой, большой и малой берцовых, а также в первой и второй фарингеальных дугах. Утрата одной копии этого гена приводит к низкорослости, а дополнительная его копия обуславливает очень высокий рост, но дефицитом гена *SHOX* нельзя объяснить другие важные клинические признаки синдрома Тернера, например пороки сердца и эндокринные нарушения. По-видимому, на X-хромосоме располагаются и другие гены, приводящие к развитию соответствующего фенотипа.

Гермафродитизм и псевдогермафродитизм

Проблема половой двойственности чрезвычайно сложна, что отчасти связано с небольшим количеством наблюдений. Детальное описание этих состояний можно найти в специализированной литературе [54]. Известно, что определение половой принадлежности осуществляют с учетом различных критериев. Так, *генетический пол* устанавливают по наличию или отсутствию Y-хромосомы, т.к. независимо от количества X-хромосом одна Y-хромосома определяет развитие семенников и генетически мужского пола. Первоначально индифферентные гонады запрограммированы на дифференцировку по женскому типу при отсутствии факторов маскулинизации, располагающихся на Y-хромосоме. *Гонадный пол* зависит от гистологических характеристик половых желез. *Протоковый пол* определяют по наличию в организме производных мюллеровых или вольфовых протоков. *Фенотипический*, или *генитальный*, *пол* основывается на внешнем виде наружных гениталий. О половой двойственности говорят в тех случаях, когда существует несоответствие между различными критериями определения пола.

Термин «истинный гермафродит» используют в тех случаях, когда в организме присутствуют как яичниковая, так и тестикулярная ткани. Истинный гермафродитизм, подразумевающий наличие овариальной и тестикулярной тканей одновременно, представляет собой чрезвычайно редкое состояние. В некоторых случаях у таких пациентов с одной стороны располагается яичник, с другой — яичко; в других случаях обе ткани формируют одно образование, называемое *овотестис*. В 50% случаев встречается кариотип 46,XX, в большинстве оставшихся — мозаичный кариотип 46,XX/46,XY. Присутствие семенников у пациентов с кариотипом 46,XX указывает на наличие материала с Y-хромосомы, в частности гена *SRY*, который отвечает за развитие яичек. Действительно, молекулярный анализ овотестис истинных гермафродитов с кариотипом

46,XX подтвердил наличие экспрессии этого гена, что может говорить либо о скрытом химеризме в железах, либо о транслокации этого гена с Y-хромосомы на аутосому [55].

Ложный гермафродитизм (псевдогермафродитизм) означает несоответствие фенотипического пола гонадному (т.е. при женском псевдогермафродитизме яичники сочетаются с мужскими наружными гениталиями, при мужском обнаруживаются семенники и женские наружные гениталии).

Механизм развития женского псевдогермафродитизма менее сложный. Генетический пол во всех случаях представлен XX, и развитие яичников и внутренних гениталий происходит по нормальному пути, однако наружные гениталии имеют либо двойственный вид, либо вирилизированы. Причиной женского псевдогермафродитизма является чрезмерное и неуместное воздействие андрогенов в начале беременности. Эти стероиды чаще всего вырабатываются надпочечниками плода, подвергшимися врожденной гиперплазии, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У этих больных нарушен биосинтез кортизола, что приводит к избыточному синтезу андрогенов в коре надпочечников плода (см. главу 24).

Мужской псевдогермафродитизм — наиболее сложное заболевание из всех нарушений половой дифференцировки. Эти пациенты имеют Y-хромосому, в связи с чем половые железы имеют вид семенников. Однако половые протоки развиваются по мужскому типу не полностью. Наружные гениталии либо имеют двойственный вид, либо развиваются по женскому типу. Мужской псевдогермафродитизм — чрезвычайно гетерогенное заболевание, обусловленное множеством возможных причин. Общий признак — недостаточная вирилизация эмбриона мужского пола, которая обычно является результатом генетически обусловленных нарушениями синтеза и/или действия андрогенов. Наиболее распространенной формой мужского псевдогермафродитизма является синдром полной нечувствительности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации), который развивается вследствие мутаций в гене, кодирующем андрогенные рецепторы [56]. Этот ген располагается на Xq12, таким образом, заболевание наследуется по сцепленному с X-хромосомой типу.

Моногенные заболевания с атипичным наследованием

Все более очевидным становится тот факт, что некоторые моногенные заболевания не подчиняются классическим законам Менделя. Эту группу заболеваний можно подразделить на следующие категории:

- заболевания, вызванные мутациями типа три-нуклеотидных повторов;
- заболевания, вызванные мутациями в митохондриальных генах;
- заболевания, связанные с геномным импринтингом;

- заболевания, связанные с гонадным мозаицизмом.

Далее будут описаны клинические и молекулярные признаки некоторых моногенных заболеваний, которые могут служить примером атипичного наследования.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ МУТАЦИЯМИ ТИПА ТРИНУКЛЕОТИДНЫХ ПОВТОРОВ

Открытие в 1991 г. экспансии тринуклеотидных повторов как причины синдрома ломкой X-хромосомы стало важным событием в генетике человека. С тех пор около 40 болезней (табл. 5.8) были ассоциированы с нестабильными нуклеотидными повторами [57], и этот список продолжает расти. Эти заболевания имеют следующие общие характеристики:

- мутации, которые служат причиной заболевания, обычно имеют вид удлиняющихся участков тринуклеотидов, чаще всего содержащих цитозин или гуанин. Во всех случаях ДНК нестабильна, и увеличение таких повторов больше определенного размера нарушает функцию гена (см. далее);
- склонность к удлинению участков тринуклеотидов зависит от пола родителя, от которого перешла эта мутация. При синдроме ломкой X-хромосомы удлинение происходит во время оогенеза, при болезни Хантингтона — во время сперматогенеза;
- с механистической точки зрения эти мутации можно разделить на две группы. К первой группе можно отнести заболевания, при которых повторы обнаруживаются в некодирующих областях генов (как при синдроме ломкой X-хромосомы и миотонической дистрофии), ко второй — заболевания, вызванные тринуклеотидными повторами в кодирующих областях генов (как при болезни Хантингтона) (рис. 5.24).

Существует мнение, что патогенетические механизмы развития заболеваний, причинами которых являются мутации в кодирующих и некодирующих областях, отличаются друг от друга [58]. Экспансия, поражающая кодирующие области, обычно содержит повторы триплета CAG, которые отвечают за формирование полиглутаминовых цепочек в соответствующих белковых продуктах. Такие полиглутаминовые заболевания характеризуются прогрессирующей нейродегенерацией (обычно развивающейся в среднем возрасте), при которой аномальный белок нарушает функции нормального белка [59]. Механизмы, с помощью которых белки с полиглутаминовыми цепочками влияют на развитие заболевания, до конца не понятны. Известны, однако, некоторые их общие признаки. В большинстве случаев белки неправильно свернуты и стремятся к агрегации. Агрегация может, в свою очередь, подавлять транскрипцию других генов, приводить к митохондриальной дисфункции или вызывать стрессовую реакцию на развернутый белок и апоптоз (см. главу 1). Важным морфологическим при-

ТАБЛИЦА 5.8 Примеры заболеваний, вызываемых мутациями типа тринуклеотидных повторов

Болезнь	Ген	Локус	Белок	Повтор	Количество повторов		
					Норма	Болезнь	
Экспансии, поражающие некодирующие области							
Синдром ломкой X-хромосомы	<i>FMR1 (FRAXA)</i>	Xq27.3	FMR1 (FMRP)	CGG	6–53	60–200 (премутации); > 230 (полная мутация)	
Атаксия Фридрейха	<i>FXN</i>	9q21.1	Фратаксин	GAA	7–34	34–80 (премутации); > 100 (полная мутация)	
Миотоническая дистрофия	<i>DMPK</i>	19q13.3	Протеинкиназа миотонической дистрофии	CTG	5–37	34–80 (премутации); > 100 (полная мутация)	
Экспансии, поражающие кодирующие области							
Спинальная мышечная атрофия (болезнь Кеннеди)	<i>AR</i>	Xq12	Андрогенный рецептор	CAG	9–36	38–62	
Болезнь Хантингтона	<i>HTT</i>	4p16.3	Хантингтин	CAG	6–35	36–121	
Дентаторубральная и паллидолюсовая атрофия (синдром Хо Ривер)	<i>ATNL</i>	12p13.31	Атрофин-1	CAG	6–35	49–88	
Спиноцеребеллярная атаксия типа I	<i>ATXN1</i>	6p23	Атаксин-1	CAG	6–44	39–82	
Спиноцеребеллярная атаксия типа II	<i>ATXN2</i>	12q24.1	Атаксин-2	CAG	15–31	36–63	
Спиноцеребеллярная атаксия типа III (болезнь Мачадо–Джозефа)	<i>ATXN3</i>	14q21	Атаксин-3	CAG	12–40	55–84	
Спиноцеребеллярная атаксия типа VI	<i>CACNA2A</i>	19p13.3	α_{1A} -Вольтаж-зависимая субъединица кальциевого канала	CAG	4–18	21–33	
Спиноцеребеллярная атаксия типа VII	<i>ATXN7</i>	3p14.1	Атаксин-7	CAG	4–35	37–306	

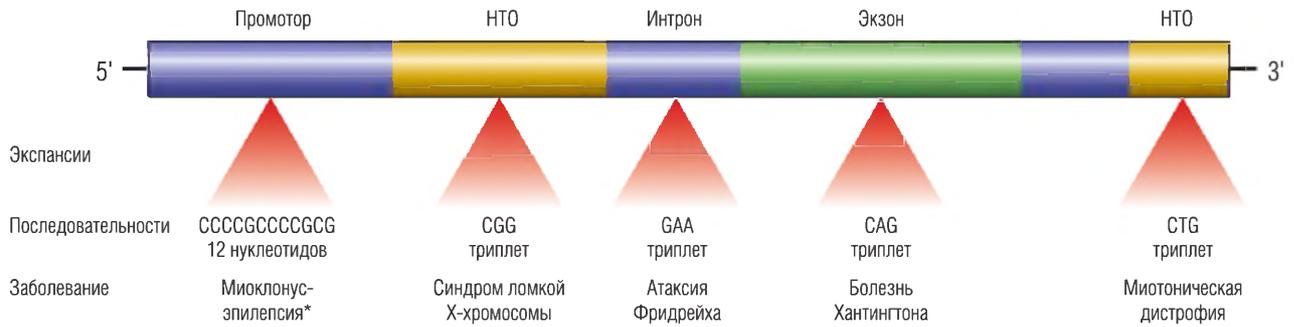


РИС. 5.24 Области экспансии и нарушенная последовательность при определенных заболеваниях, вызванных тринуклеотидными повторами. НТО — нетранслируемая область.

* Прогрессирующая миоклонус-эпилепсия (хотя она и не ограничена тринуклеотидными повторами) вызывается, как и другие заболевания этой группы, наследуемыми экспансиями ДНК. Удлиненный сегмент располагается в промоторной области гена.

знаком этих заболеваний является накопление агрегатов мутантных белков в виде крупных внутриядерных включений. Напротив, когда область экспансии расширяется на некодирующие области в результате мутаций, приводящих к утрате функции, подавляется синтез белка (например, белка семейной умственной отсталости, FMRP). Обычно в результате таких нарушений поражаются многие системы органов. Кроме того, заболевания, вызванные повторами в некодирующих областях, характеризуются экспансиями средней длины (т.е. премутациями), которые удлиняются до полных мутаций в зародышевых клетках.

Синдром ломкой X-хромосомы

Синдром ломкой X-хромосомы — прототип заболеваний, при которых мутации имеют вид длинных последовательностей повторяющихся тринуклеотидов. Хотя специфические нуклеотидные последовательности, которые подвергаются амплификации, при различных заболеваниях, включенных в данную группу (около 20), отличаются, в большинстве случаев вовлеченные в процесс последовательности содержат нуклеотиды G и C. Рассмотрим клинические признаки и механизм наследования синдрома ломкой X-хромосомы, а также молекулярные нарушения, приводящие к данному заболеванию. Остальные заболевания этой группы будут описаны далее в этой и в других главах.

Данный синдром является второй по распространенности (после синдрома Дауна) генетической причиной умственной отсталости: его частота достигает 1 : 1550 среди мужчин и 1 : 8000 среди женщин. Этот синдром является сцепленным с X-хромосомой заболеванием и характеризуется индуцибельной цитогенетической аномалией X-хромосомы и необычной мутацией в гене *FMR1*. Цитогенетические изменения отличаются неравномерностью окрашивания или появлением как бы разрыва на длинном плече X-хромосомы после культивирования клеток в среде без фолата (рис. 5.25). Создается впечатление, что X-хромосома «сломана», поэтому эту область назвали *ломкой областью*. Необходимо отметить, что в геноме человека обнаружено более 100 ломких областей [60].

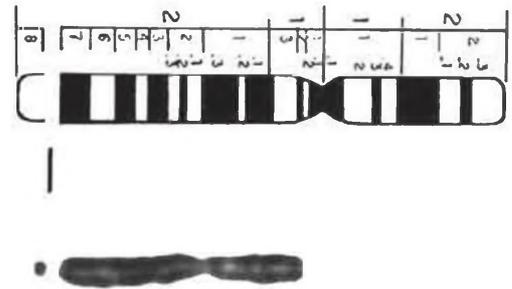


РИС. 5.25 Ломкая X-хромосома. Видимость разрыва на длинном плече хромосомы при окрашивании [предоставлено Dr. Patricia Howard-Peebles, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX].

Многие из них, например область, обнаруживаемая при синдроме ломкой X-хромосомы, чувствительны к недостатку фолата в среде, в то время как для других областей необходимы иные условия культивирования. Многие ломкие области обнаруживают у здоровых людей, поэтому значение таких областей все еще остается неизвестным.

При синдроме ломкой X-хромосомы у больных мужчин в возрасте от 20 до 60 лет клинически проявляется умственная отсталость. Эти больные имеют типичный внешний вид: удлиненное лицо с большой нижней челюстью, большие оттопыренные ушные раковины и увеличенные яички (макроорхидизм). Переразгибание суставов, высокое небо и пролапс митрального клапана, наблюдаемые у некоторых больных, могут подтолкнуть врача к ошибочному диагностированию заболевания соединительной ткани. Перечисленные ранее симптомы присутствуют не всегда или едва заметны. Единственный явный физический признак, который в 90% случаев присутствует у мужчин постпубертатного возраста с синдромом ломкой X-хромосомы, — это макроорхидизм.

Как все сцепленные с X-хромосомой заболевания, синдром ломкой X-хромосомы выявляют у мужчин. Однако анализ нескольких родословных позволил обнаружить некоторые закономерности наследования, нехарактерные для других сцепленных с X-хромосомой рецессивных заболеваний (рис. 5.26) [61]:

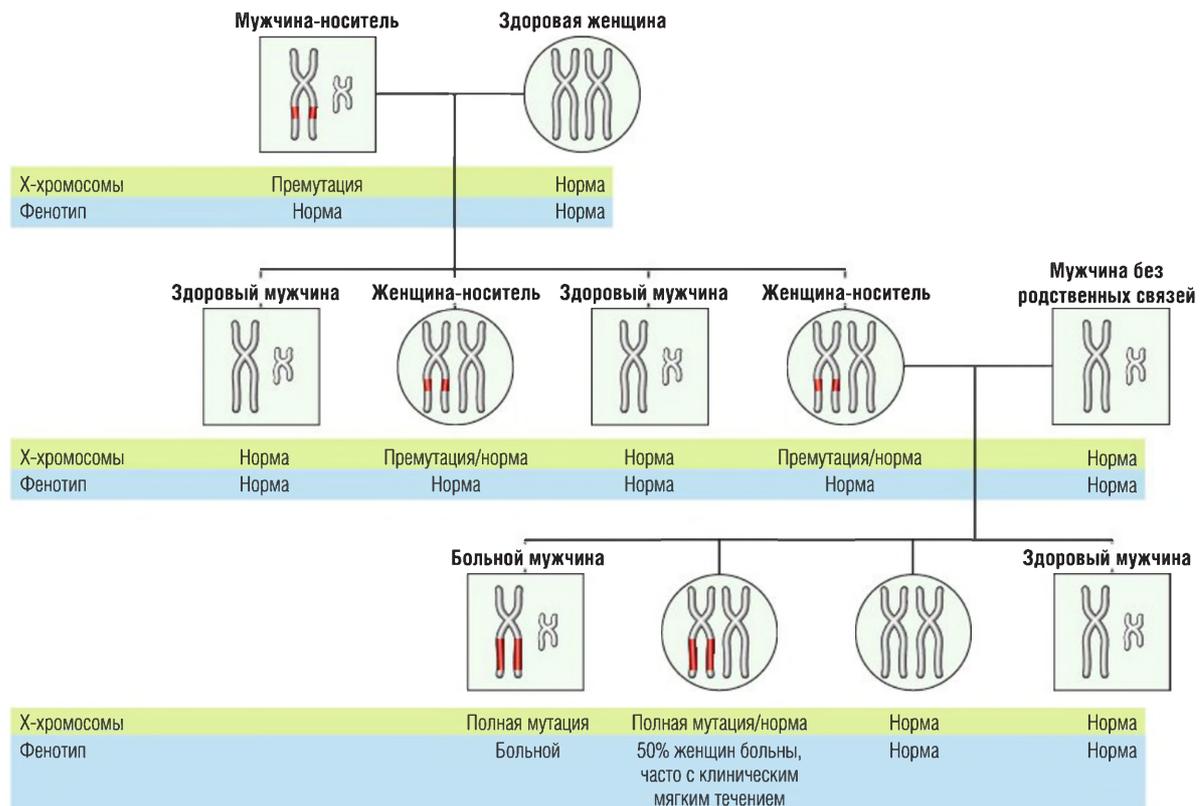


РИС. 5.26 Родословная семьи с синдромом ломкой X-хромосомы (основано на реальной родословной). Обратите внимание, что в первом поколении все сыновья здоровы, а дочери являются носителями. Во время оогенеза у женщины-носителя премутация превращается в мутацию. Таким образом, в следующем поколении все дети мужского пола, которые наследуют X-хромосому с полной мутацией, являются больными. Однако только 50% детей женского пола, унаследовавших полную мутацию, являются больными, и часто болезнь протекает мягко [предоставлено Dr. Nancy Schneider, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

- **носители-мужчины.** Приблизительно 20% мужчин, которые по результатам анализа родословной и молекулярных тестов являются носителями мутации ломкой X-хромосомы, не имеют клинических и цитогенетических признаков заболевания. Такие мужчины могут передавать это заболевание своим внукам мужского пола через фенотипически нормальных дочерей;
- **женщины с заболеванием.** 30–50% женщин-носителей страдают этим заболеванием (имеют умственную отсталость). Это количество значительно больше, чем обычно отмечается при других сцепленных с X-хромосомой заболеваниях;
- **риск фенотипических проявлений.** Риск зависит от положения носителя в родословной. Например, для братьев мужчины-носителя риск умственной отсталости составляет 9%, в то время как для его внуков — 40%;
- **антиципация** (проявление болезни в более молодом возрасте у представителей следующих поколений). Клинические признаки синдрома ломкой X-хромосомы утяжеляются в каждом последующем поколении, т.к. мутация становится все более разрушительной при передаче ее от отца внукам и правнукам.

Эта необычная картина в течение многих лет озадачивала генетиков. Сейчас проводят молекулярные

исследования, цель которых — изучение механизмов этого заболевания [62, 63]. Первым прорывом стало обнаружение с помощью линкерного анализа мутации на Xq27.3 в цитогенетически аномальной области. В этой области располагается ген *FMR1*, характеризующийся множественными тандемными повторами нуклеотидной последовательности CGG в 5'-нетранслируемой области. В нормальной популяции количество повторов CGG в гене *FMR1* обычно составляет 6–53 (в среднем 29). Наличие клинической симптоматики и выявляемой цитогенетическими методами ломкой области ассоциируется с амплификацией повторов CGG. Таким образом, здоровые мужчины-носители и женщины-носители имеют от 60 до 200 повторов CGG. Экспансии такого размера называют **премутациями**. У больных этим синдромом такие экспансии чрезвычайно длинные — от 200 до 4000 повторов (**полные мутации**). Считается, что полные мутации возникают при дальнейшей амплификации премутаций. Этот процесс представляет особый интерес. Мужчины-носители передают повторы потомству с небольшим изменением количества. Однако при передаче премутации от женщины-носителя существует очень большая вероятность значительной амплификации повторов, что приводит к умственной отсталости практически всех потомков мужского пола и 50% потомков женского пола. Таким образом, экспансия пре-

мутации до полной мутации происходит в процессе оогенеза, а не сперматогенеза. Это объясняет необычный характер наследования. Вероятность умственной отсталости гораздо выше у внуков мужчины-носителя, чем у его братьев, т.к. у внуков существует большой риск наследования от своего деда премутации, амплифицированной до полной мутации в яйцеклетке матери. Для братьев мужчины-носителя, находящихся «выше» в родословной, риск наследования полной мутации гораздо меньше. Эти детали наследования также объясняют явление антиципации — феномена, замеченного клиническими генетиками, в который молекулярные генетики, однако, не верили до тех пор, пока не были обнаружены мутации типа тринуклеотидных повторов. Открытым остается вопрос о том, почему заболевание развивается только у 50% женщин с полной мутацией. Возможно, это связано с неблагоприятной лайонизацией у женщин с клиническими признаками заболевания (т.е. большое количество клеток содержит активную X-хромосому с мутацией). Последние исследования указывают на то, что премутации не так уж безобидны, как предполагалось ранее. У ≈ 30% женщин, являющихся носителями премутаций, в возрасте до 40 лет обнаруживается преждевременная недостаточность яичников, а у ≈ 30% мужчин, являющихся носителями премутаций, начиная с 50 лет развивается прогрессирующий нейродегенеративный синдром. Этот синдром, который называют *тремор/атаксия, ассоциированные с ломкой X-хромосомой*, характеризуется наличием интенционного тремора и мозжечковой атаксии и может перерасти в паркинсонизм. Однако симптомы при носительстве премутаций развиваются позднее и являются более мягкими.

Молекулярные механизмы развития умственной отсталости и других соматических нарушений связаны с утратой функции FMRP. Как уже упоминалось ранее, нормальный ген *FMR1* содержит до 53 повторов CGG в своей 5'-нетранслируемой области. Если количество тринуклеотидных повторов превышает 230, ДНК всей 5'-нетранслируемой области подвергается аномальному метилированию. Метилирование достигает промоторной области гена, приводя к транскрипционной супрессии *FMR1*. Считается, что фенотипические изменения связаны с отсутствием FMRP.

FMRP широко экспрессируется в цитоплазме всех здоровых тканей, однако больше всего его обнаруживают в головном мозге и яичках — двух органах, страдающих при данном заболевании в наибольшей мере. Только сейчас становится понятной функция FMRP в головном мозге [64]. FMRP является связывающим РНК белком, ассоциированным с полисомами. В отличие от других клеток, синтез белка в нейронах происходит как в перинуклеарной цитоплазме, так и в дендритах. Последние данные указывают на то, что FMRP поступает из цитоплазмы в ядро, где соединяется со специфическими транскриптами мРНК. Оттуда комплекс FMRP-мРНК транспортируется в дендриты нейронов ближе к синапсу (рис. 5.27). В дендриты транспортируются не все виды мРНК, а только те, которые кодируют белки, участвующие в регуля-

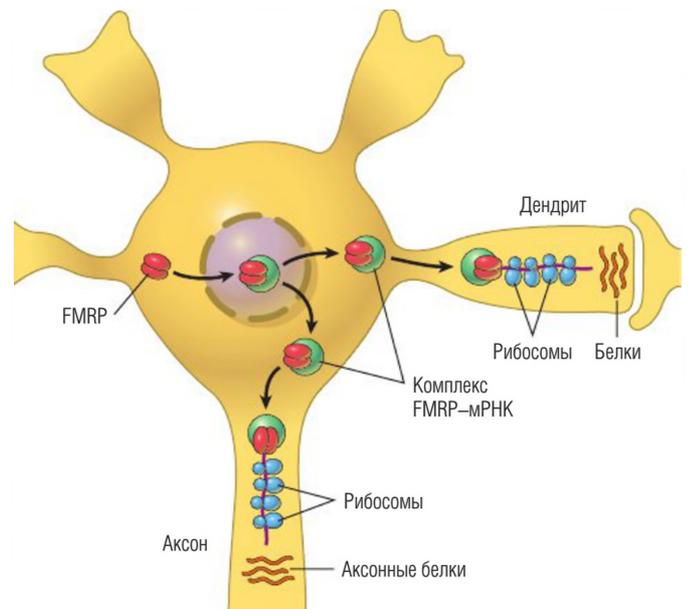


РИС. 5.27 Механизм действия белка семейной умственной отсталости (FMRP) в нейронах. мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота [Hin P, Warren ST: New insights into fragile X syndrome: from molecules to neurobehavior. Trends Biochem Sci 28:152, 2003].

ции синаптической функции. В области синапса FMRP подавляет синтез белка со связанной с ним мРНК посредством сигнального пути, использующего метаботрофические рецепторы к глутамату группы 1. При синдроме ломкой X-хромосомы уменьшение количества FMRP приводит к увеличению трансляции связанных с ним мРНК в области синапса. Такой дисбаланс, в свою очередь, обуславливает постоянные изменения синаптической активности и появление основного клинического симптома — умственной отсталости.

Идентифицировать это заболевание позволило выявление аномального кариотипа, но методом диагностики остается обнаружение повторов с помощью ПЦР. Для дифференцировки премутаций и мутаций в ДНК в пренатальном и постнатальном периодах используют саузерн-блоттинг. Таким образом, этот метод ценен не только для диагностики, но и для проведения генетического консультирования (методика проведения указанных тестов описана далее).

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ МУТАЦИЯМИ В МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ГЕНАХ

Подавляющее большинство генов располагаются на хромосомах в ядре клетки и наследуются в соответствии с классическими законами Менделя. Существует, однако, несколько митохондриальных генов, которые передаются потомкам наследуемых по другому механизму. Уникальным признаком митохондриальной ДНК является ее материнское происхождение, поскольку митохондрии содержатся в развитой цитоплазме яйцеклетки, в то время как в сперматозоиде их мало или вообще нет. Следовательно, зигота получает весь состав митохондриальной ДНК от яйцеклетки.

Таким образом, мать передает митохондриальные гены всем своим потомкам (как мужского, так и женского пола), однако именно дочери, а не сыновья передают ДНК дальше, своим потомкам (рис. 5.28). Для митохондриального наследования характерны следующие признаки [65, 66]:

- митохондриальная ДНК человека содержит 37 генов, 22 из которых транскрибируются в транспортные РНК, а 2 — в рибосомальные РНК. Оставшиеся 13 генов кодируют субъединицы ферментов дыхательной цепи. В связи с тем что митохондриальная ДНК кодирует ферменты, участвующие в окислительном фосфорилировании, заболевания, вызванные мутациями в этих генах, поражают органы, в наибольшей степени зависящие от окислительного фосфорилирования, например ЦНС, скелетные мышцы, сердце, печень и почки;
- каждая митохондрия содержит тысячи копий митохондриальной ДНК, и обычно значимые мутации поражают отдельные, а не все копии. Таким образом, ткани и весь организм в целом могут содержать как нормальную, так и мутантную ДНК. Это состояние называют *гетероплазмией*. Необходимо отметить, что для развития заболевания вследствие окислительной дисфункции необходимо определенное минимальное количество мутантной митохондриальной ДНК, которое называют *пороговым эффектом*. Этот пороговый эффект быстрее достигается в метаболически активных тканях, упомянутых ранее [67];
- во время деления клетки митохондрии и содержащаяся в них ДНК распределяются по дочерним клеткам случайным образом. Таким образом, при делении клетки, содержащей нормальную и мутантную митохондриальную ДНК, пропорция нормальных и мутантных митохондриальных ДНК в дочерних клетках может значительно варьировать. Следовательно, тяжесть заболеваний, вызванных мутациями в митохондриальных генах, также может отличаться.

Заболевания, связанные с митохондриальным наследованием, встречаются редко, и, как упоминалось

ранее, многие из них поражают нейромышечную систему. Наследственная оптическая нейропатия Лебера является прототипом заболеваний этой группы. Это нейродегенеративное заболевание проявляется прогрессирующей двухсторонней потерей центрального зрения. Нарушение зрения впервые отмечается в возрасте от 15 до 35 лет и в конце концов приводит к полной слепоте. В некоторых семьях также наблюдаются нарушения сердечной проводимости и незначительные неврологические нарушения [68].

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ГЕНОМНЫМ ИМПРИНТИНГОМ

Все люди наследуют по две копии каждого гена, которые располагаются на гомологичных участках материнской и отцовской хромосом. Обычно считается, что нормальные гомологичные гены, полученные от отца и от матери, ничем не отличаются. Действительно, это правомерно для многих генов. Однако исследования последних двух десятилетий выявили, что между некоторыми материнскими и отцовскими генами существуют важные функциональные различия. Эти различия возникают вследствие эпигенетического процесса (см. далее), названного *геномным импринтингом*. В большинстве случаев при импринтинге происходит избирательная инактивация материнского или отцовского аллеля. При материнском импринтинге происходит ингибирование транскрипции материнского аллеля, а при отцовском импринтинге инактивируется отцовский аллель. Импринтинг происходит в яйцеклетке и сперматозоиде, а затем передается в стабильном состоянии каждой соматической клетке при митозе [69]. Как и при других вариантах эпигенетической регуляции, импринтинг связан с различным характером метилирования CG-нуклеотидов ДНК. Другими механизмами могут быть деацетилирование гистона H4 и метилирование. Считается, что независимо от механизма маркировка материнских и отцовских хромосом происходит во время гаметогенеза. Существует гипотеза, что некоторые хромосомы помнят свое происхождение с момента зачатия. Точное число генов, подвергающихся импринтингу, неизвестно; предположительно их количество составляет от 200 до 600.

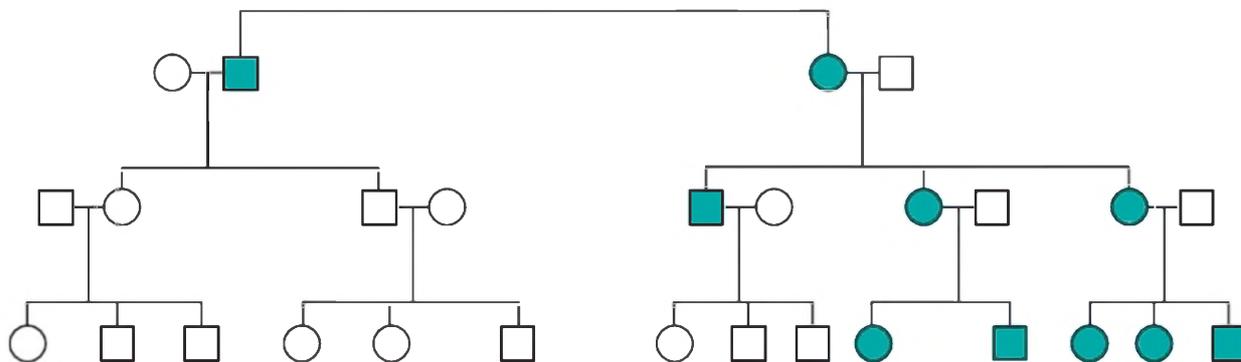


РИС. 5.28 Родословная семьи с наследственной оптической нейропатией Лебера (заболеванием, вызванным мутацией в митохондриальной ДНК). Обратите внимание, что все потомство больного мужчины (закрашенные квадраты) здорово, однако все дети обеих полов больной женщины (закрашенные круги) страдают данным заболеванием.

Гены, подвергающиеся импринтингу, могут располагаться отдельно друг от друга, но обычно они формируют группы, которые регулируются общими *цис-действующими* элементами, называемыми *областями контроля импринтинга*. Геномный импринтинг лучше всего рассматривать на примерах двух редких генетических заболеваний: синдрома Прадера–Вилли и синдрома Ангельмана.

Синдром Прадера–Вилли и синдром Ангельмана

Синдром Прадера–Вилли характеризуется умственной отсталостью, низким ростом, гипотонией, ожирением, маленькими размерами кистей и стоп и гипонатризмом [70]. В 60–70% случаев выявляется интерстициальная делеция сегмента q12 длинного плеча 15-й хромосомы [del(15)(q11;q13)]. В большинстве случаев места разрывов совпадают, при этом длина делеции составляет 5 мегабаз. Поразительным является тот факт, что во всех случаях делеция происходит на отцовской 15-й хромосоме.

Пациенты с фенотипически отличающимся синдромом Ангельмана рождаются с делецией в этой же области 15-й хромосомы, но полученной от матери. Пациенты с синдромом Ангельмана также страдают умственной отсталостью, однако помимо этого наблюдаются атаксия, припадки и пароксизмальный смех. Из-за такого смеха и атаксии это заболевание образно назвали *синдромом счастливой куклы* [71]. Сравнение этих синдромов четко демонстрирует «родительскую природу» эффектов функционирования генов.

Молекулярные основы этих двух синдромов можно понять в контексте импринтинга (рис. 5.29). Считается, что набор генов на материнской хромосоме 15q12 подвергается импринтингу (следовательно, инактивируется). Таким образом, функционирующие аллели предоставляются только отцовской хромосомой. Когда они утрачиваются на отцовской хромосоме в результате делеции, у пациента развивается синдром Прадера–Вилли. И наоборот, определенный ген, который располагается в этой же области 15-й хромосомы, подвергается импринтингу на отцовской хромосоме. В норме активен только материнский аллель этого гена. Делеция этого гена на материнской 15-й хромосоме приводит к развитию синдрома Ангельмана. Молекулярные исследования цитогенетически нормальных пациентов с синдромом Прадера–Вилли выявили, что в некоторых случаях обе структурно нормальные 15-е хромосомы имеют материнскую природу. Наследование обеих хромосом в паре от одного из родителей называют *унипарентальной дисомией*. Конечный результат остается таким же: у пациента отсутствует функционирующий набор генов (не подвергшийся импринтингу) с 15-й хромосомы, полученной от отца. Можно предположить, что синдром Ангельмана также может возникать в результате унипарентальной дисомии отцовской 15-й хромосомы.

Молекулярные основы этих двух заболеваний, вызванных нарушением геномного импринтинга, сейчас тщательно изучают. Установлено, что при синдроме Ангельмана поражается ген *UBE3A*, кодирующий убиквитин-лигазу, которая участвует в катализе переноса

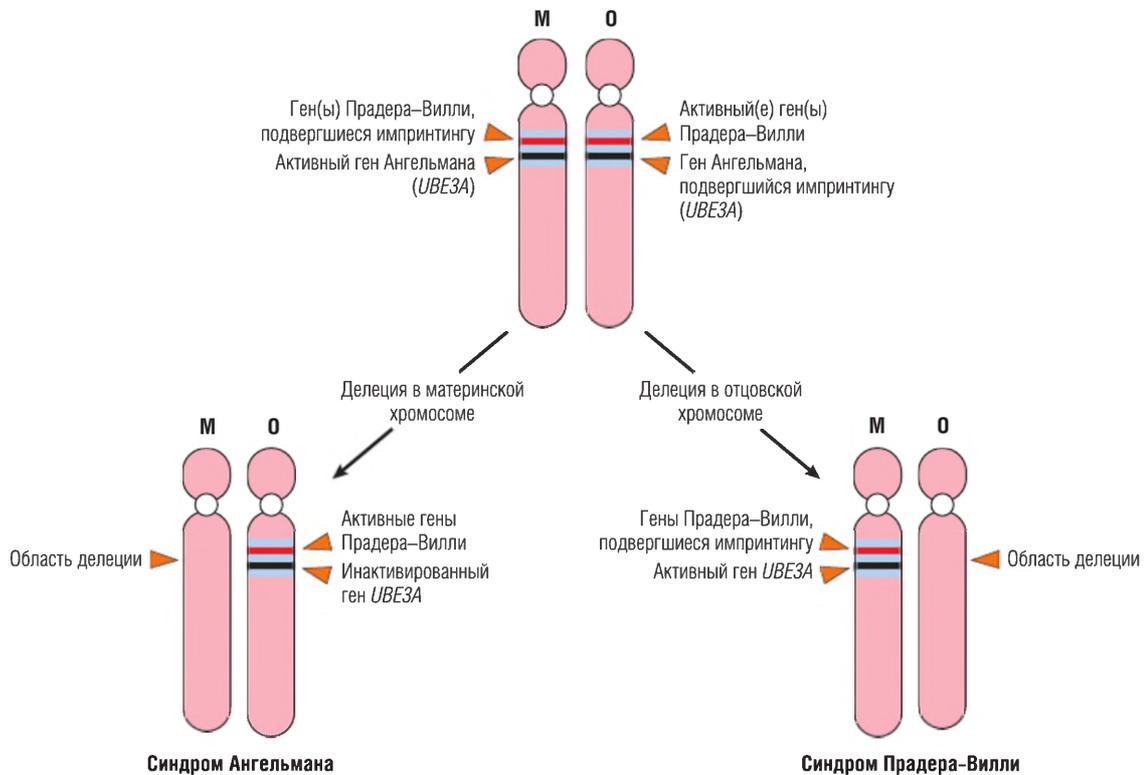


РИС. 5.29 Генетика синдрома Ангельмана и синдрома Прадера–Вилли. М — материнская хромосома; О — отцовская хромосома.

активированного убиквитина, нацеленного на белковые субстраты. Этот ген, расположенный в области 15q12, подвергается импринтингу на отцовской хромосоме и экспрессируется с материнского аллеля в специфических областях нормального головного мозга [72]. Импринтинг в данном случае является тканеспецифическим, т.е. в большинстве тканей ген *UBE3A* экспрессируется с обоих аллелей. В $\approx 10\%$ случаев синдром Ангельмана развивается не вследствие импринтинга, а в результате точечной мутации материнского аллеля. Этот факт подчеркивает устойчивую связь синдрома Ангельмана с геном *UBE3A*. В отличие от синдрома Ангельмана, связь синдрома Прадера–Вилли с каким-либо одним геном не установлена. Напротив, считается, что в процесс вовлечены несколько генов, располагающихся между 15q11.2 и q13 (которые подвергаются импринтингу на материнской хромосоме и экспрессируются с отцовской). К этим генам относится ген, кодирующий малый ядерный рибонуклеопротеин N, который контролирует генный сплайсинг и особенно широко экспрессируется в головном мозге и сердце. Считается, что утрата функции этого рибонуклеопротеина вносит свой вклад в развитие синдрома Прадера–Вилли. Молекулярная диагностика этих заболеваний (см. далее) основана на оценке состояния метилирования маркерных генов и методе FISH.

Значение импринтинга не ограничено редкими хромосомными заболеваниями. Эффекты, зависящие от «родительской природы», играют роль в развитии многих других наследственных заболеваний, в т.ч. болезни Хантингтона и миотонической дистрофии, а также в онкогенезе.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ГОНАДНЫМ МОЗАИЦИЗМОМ

Как уже упоминалось ранее, у некоторых детей с аутосомно-доминантным заболеванием оба родителя могут быть здоровы. Можно предположить, что болезнь развилась вследствие возникновения новой мутации в яйцеклетке или сперматозоиде одного из родителей. В таких случаях родные братья и сестры больного ребенка здоровы и не имеют повышенного риска развития данного заболевания. Однако это наблюдается не всегда. При некоторых аутосомно-доминантных заболеваниях, например при несовершенном остеогенезе, у фенотипически здоровых родителей могут рождаться больные дети. Такая ситуация явно идет вразрез с классическими законами наследования Менделя.

Исследования выявили, что причиной таких необычных родословных может быть гонадный мозаицизм [73]. Гонадный мозаицизм — результат мутации, произошедшей во время раннего эмбрионального развития. Если мутация поражает только те клетки, которые в дальнейшем должны дифференцироваться в гонады, мутация будет содержаться в гаметах, в то время как соматические клетки индивида будут абсолютно нормальными. Такое явление называют *герминативным* (или *гонадным*) *мозаицизмом*. Фенотипически здоровый родитель с гонадным мозаицизмом мо-

жет передать мутацию, приводящую к заболеванию, потомкам через мутантную гамету. Поскольку клетки-предшественники гамет содержат мутацию, существует большая вероятность, что больше одного ребенка этого родителя будут страдать заболеванием. Очевидно, что вероятность этого зависит от пропорции зародышевых клеток, имеющих такую мутацию.

Молекулярная диагностика генетических заболеваний¹

Наконец пришло то время, когда рекомбинантные ДНК-технологии начали использовать в клинической практике. С завершением проекта «Геном человека» анализ ДНК стал важным методом диагностики болезней человека, как наследственных, так и приобретенных. Технологии молекулярной диагностики нашли применение практически во всех областях медицины. В те времена, когда молекулярные диагностические тесты были недоступны, диагностика моногенных (менделевских) заболеваний основывалась на выявлении продукта аномального гена (например, мутантного гемоглобина или аномального метаболита) либо их клинических эффектов, например умственной отсталости при фенилкетонурии. Сейчас стало возможным определение мутаций на уровне ДНК и появляются диагностические тесты для все большего числа наследственных заболеваний. В дополнение к этому молекулярные технологии играют чрезвычайно важную роль в выявлении генетических основ многих распространенных комплексных заболеваний, таких как сахарный диабет, атеросклероз и злокачественные опухоли. Молекулярная диагностика наследственных заболеваний на уровне нуклеиновых кислот имеет определенные преимущества над другими технологиями, а именно:

- молекулярные тесты имеют исключительно высокую чувствительность. Например, ПЦР позволяет амплифицировать ДНК или РНК в миллионы раз, что дает возможность использовать для анализа всего от 1 до 100 клеток. Для амплификации ДНК или РНК методом ПЦР достаточно 0,1 мкл крови или клеток со слизистой щеки;
- тесты, основанные на ДНК, не зависят от продукта гена, который может синтезироваться только в определенных специализированных клетках (например, в клетках головного мозга), или экспрессии гена, которая, возможно, начинается в более позднем возрасте. Поскольку дефектный ген, отвечающий за развитие наследственного заболевания, присутствует в зародышевых клетках, все постзиготные клетки являются носителями мутации.

¹ Благодарим Dr. A. John Iafrate (Massachusetts General Hospital, Boston, MA) за помощь в редактировании раздела по молекулярной диагностике.

ПОКАЗАНИЯ К АНАЛИЗУ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЗАРОДЫШЕВЫХ КЛЕТКАХ

Для диагностики наследственных заболеваний широко доступны различные генетические тесты, но необходимо уметь определять, каким больным следует проводить генетический анализ и использовать его по показаниям. Тесты для выявления изменений, наследуемых зародышевыми клетками, можно разделить на две группы: пренатальные и постнатальные. Этими тестами могут быть традиционные цитогенетические методы, FISH, другие молекулярные диагностические тесты или комбинация этих технологий.

Пренатальный диагностический анализ необходимо предлагать всем родителям, которые имеют риск рождения потомства с цитогенетическими аномалиями. Этот анализ может быть проведен на клетках, полученных с помощью амниоцентеза, биопсии ворсин хориона, или на клетках пуповинной крови плода. Некоторые важные показания к проведению такого анализа [74]:

- поздний возраст матери (> 35 лет), связанный с повышенным риском трисомий;
- один из родителей является носителем сбалансированной реципрокной транслокации, центромерного слияния или инверсии (в этих случаях гаметы могут быть несбалансированными и, следовательно, появляется вероятность рождения потомства с хромосомными заболеваниями);
- у одного из родителей уже есть ребенок с хромосомной аномалией;
- выявленные на ультразвуковом исследовании нарушения развития плода;
- один из родителей является носителем сцепленного с X-хромосомой генетического заболевания, поэтому важно определить пол плода;
- аномальные уровни α -фетопротеина, β -хорионического гонадотропина человека и эстрадиола при трехкратном повторении теста.

Постнатальный генетический анализ обычно проводят с помощью лимфоцитов периферической крови. Показаниями являются:

- множественные врожденные пороки;
- не объясненная другими причинами умственная отсталость и/или задержка развития;
- подозрение на анеуплоидию (например, признаки синдрома Дауна);
- подозрение на наличие несбалансированной аутосомы (например, признаки синдрома Прадера–Вилли);
- подозрение на аномалии половых хромосом (например, синдром Тернера);
- подозрение на синдром ломкой X-хромосомы;
- бесплодие (для исключения аномалии половых хромосом);
- многократные самопроизвольные аборты (для исключения носительства сбалансированной транслокации одним из родителей; обследовать следует обоих родителей).

ПОКАЗАНИЯ К АНАЛИЗУ ПРИОБРЕТЕННЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

В современном мире молекулярно-нацеленной терапии особенно важно идентифицировать специфическую молекулярно-генетическую структуру приобретенных заболеваний (таких как злокачественные опухоли и инфекционные болезни), которые раньше диагностировали и лечили на основании немолекулярных клинико-патологических данных. Технические подходы такие же, как те, которые используют при нарушениях зародышевых линий. Существуют следующие показания:

- диагностика и лечение злокачественных опухолей (см. главу 7):
 - обнаружение опухолеспецифических приобретенных мутаций и цитогенетических изменений, являющихся маркерами конкретных опухолей (например, *BCR-ABL1* при хронической миелоидной лейкемии);
 - определение клональности как индикатора состояния неоплазии (например, нереактивность);
 - определение специфических генетических изменений, от которых может зависеть лечение (например, *ERBB2 [HER2/Neu]* при раке молочной железы или мутации в *EGFR* при раке легкого);
 - определение эффективности терапии (в частности, выявление минимальной остаточной болезни с помощью определения *BCR-ABL1* методом ПЦР при хронической миелоидной лейкемии);
 - выявление Глибек-резистентных форм хронической миелоидной лейкемии и гастроинтестинальных стромальных опухолей;
- диагностика и лечение инфекционных заболеваний (см. главу 8):
 - выявление специфического для конкретных микроорганизмов (например, ВИЧ, микробактерий, вируса папилломы человека, герпес-вируса в ЦНС) генетического материала для уточнения диагноза;
 - идентификация специфических генетических изменений в геноме микробактерий, которые связаны с резистентностью к терапии;
 - определение эффективности терапии (например, оценка вирусной нагрузки при инфицировании ВИЧ и вирусом гепатита С).

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ И ВЫЯВЛЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ДНК

Анализ с помощью ПЦР, включающий экспоненциальную амплификацию ДНК, совершил переворот в молекулярной биологии, и сейчас его широко используют для молекулярной диагностики болезней человека. В результате применения соответствующих полимераз и температурных циклов целевая ДНК размножается с

образованием миллионов копий последовательности ДНК, находящейся между двумя праймерами. Определение аномальной последовательности в дальнейшем можно проводить различным образом. Прямое выявление изменения последовательности ДНК — наиболее простой метод.

Прямое выявление изменений последовательности ДНК путем секвенирования

ДНК можно секвенировать и получить расшифровку последовательности нуклеотидов, а потом при сравнении с нормальной последовательностью ДНК (ДНК дикого типа) выявить мутации. Доступность дидеоксинуклеотидного секвенирования Сандера и автоматизированного капиллярного электрофореза позволяет рутинно секвенировать тысячи пар нуклеотидов геномной ДНК в течение нескольких часов [75]. К настоящему моменту известны сотни генов, мутации в которых приводят к развитию менделевских заболеваний; в большинстве случаев возможна постановка точного диагноза путем прямого секвенирования. Некоторые заболевания, чаще всего с рецессивным механизмом наследования, связаны с ограниченным количеством возможных мутаций — примером может служить кистозный фиброз. При многих других заболеваниях, особенно с доминантным механизмом наследования, мутации могут располагаться в любой области гена. Трудности секвенирования ДНК для диагностики этих заболеваний связаны с трудоемкостью и дороговизной анализа таких больших генов. Например, ген, поражаемый при миодистрофии Дюшенна, содержит 79 экзонов, а ген *FBN1*, подвергающийся мутации при синдроме Марфана, — 65 экзонов; секвенирование всей последовательности этих генов может быть чрезвычайно затратным методом, учитывая современную методологию. К другим трудностям относят выявление изменений последовательности ДНК, значимость которых неизвестна и роль в патогенезе не подтверждена в связи с отсутствием функциональных данных.

Ситуация, однако, меняется с невероятной быстротой. Стремительно развивающиеся технологии сейчас позволяют проводить масштабные анализы последовательности герминативной ДНК и обеспечить в ближайшем будущем возможность рутинного секвенирования всего генома человека. Одним из методов для оценки последовательности большого количества генов или их частей является использование генных чипов (микрочипов) [76]. Короткие последовательности ДНК (олигонуклеотиды), комплементарные последовательности дикого типа и известным мутациям, распределяются на генном чипе в смежные ячейки, и тестируемая ДНК гибридизуется с чипами (рис. 5.30). Перед гибридизацией пробы метят флуоресцентными красителями. Наиболее сильную гибридизацию (а следовательно, и флуоресцентный сигнал) дают те олигонуклеотиды, которые комплементарны последовательности дикого типа без мутаций (при наличии мутации гибридизация будет происходить с комплементарным мутантным олигонуклеотидом). Компьютерные программы могут очень быстро «декодировать» последовательность ДНК, состоящую из сотен тысяч нуклеотидных пар, по характеру флуоресцентного сигнала при гибридизации на чипе и определять потенциальные мутации. Наиболее захватывающим достижением к настоящему моменту является технология, называемая *секвенированием нового поколения*, которая заключается в проведении ПЦР в масляной эмульсии. Такой метод позволяет проводить более миллиона отдельных ПЦР одновременно [77]. В настоящее время это еще очень дорогой метод, но он позволяет секвенировать более 1 млрд нуклеотидов (1/3 генома человека) за 1 действие. Сейчас ученые в области биоинформатики пытаются устранить трудности анализа, связанные с таким количеством данных.

Выявление изменений последовательности ДНК непрямими методами

Существует большое количество молекулярных технологий, которые позволяют выявить мутации в ДНК без прямого секвенирования:

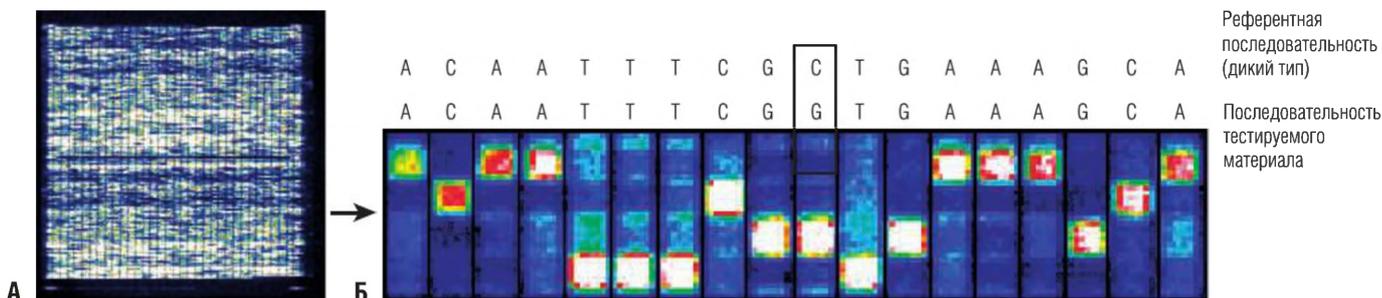


РИС. 5.30 Секвенирование ДНК, основанное на микрочипах. (А) Цифровое сканирование генного чипа. По размерам он не больше пятицентовой монеты, однако с его помощью возможно секвенировать тысячи пар оснований ДНК. Микрочипы с высокой пропускной способностью используют для секвенирования целых микроорганизмов (например, вирусов), органелл (например, митохондрий) и хромосом человека. (Б) Изображение с высоким разрешением генного чипа иллюстрирует характер гибридизации, соотнесенный с расшифрованной последовательностью ДНК. Обычно с помощью компьютерного алгоритма в течение нескольких минут удается превратить индивидуальный паттерн гибридизации со всего чипа в реальную информацию о последовательности (ранее технологии традиционного секвенирования позволяли выполнить такой анализ в течение нескольких дней и даже недель). Как отмечено на схеме, выявлена мутация $C \rightarrow G$ [Maitra A et al.: The Human MitoChip: a high-throughput sequencing microarray for the mitochondrial mutation detection. *Genome Res* 14:812, 2004].

- ДНК можно расщепить ферментами, известными как *ферменты рестрикции*, которые распознают и разрезают ДНК в областях со специфическими последовательностями. Если известно, что определенная мутация поражает сайт рестрикции, то амплифицированная ДНК может быть расщеплена. В результате наличие мутантного и нормального аллелей приводит к образованию продуктов разной длины, что на поверхности агарозного геля при электрофорезе выглядит в виде различных полос. Этот метод позволяет проводить гораздо меньше исследований, чем автоматизированное или основанное на микрочипах секвенирование, и полезен в тех ситуациях, когда мутация происходит всегда в определенной позиции нуклеотидной цепи;
- другим подходом для определения мутаций в специфической нуклеотидной позиции (например, мутации в 12-м кодоне в *KRAS*-онкогене, при которой глицин [GGT] превращается в аспарагиновую кислоту [GAT]) является добавление меченных флуоресцентными метками нуклеотидов С и Т в смесь для ПЦР, при этом меченые нуклеотиды комплементарны либо нормальной (G), либо мутантной (A) последовательности соответственно. Поскольку эти два нуклеотида помечены различными флуорофорами, продукт ПЦР может излучать флуоресценцию либо одного, либо другого цвета в зависимости от того, какой из нуклеотидов (С или Т) участвует в процессе экстензии праймера (рис. 5.31). Преимуществом стратегии аллель-специфической экстензии является то, что она может выявлять наличие мутантной ДНК даже в гетерогенной смеси нормальных и патологических клеток (например, в препаратах, полученных от больных с подозрением на наличие злокачественного новообразования);

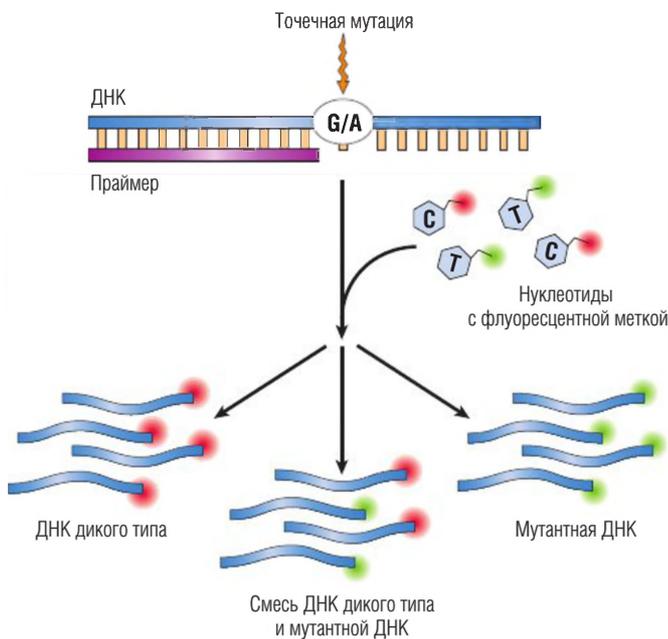


РИС. 5.31 Аллель-специфическая ПЦР для выявления мутаций в гетерогенном образце, содержащем смесь нормальной и мутантной ДНК. Нуклеотиды, комплементарные мутантным нуклеотидам дикого типа, локализация которых находится под вопросом, метят различными флуорофорами. Включение меченых нуклеотидов в образующийся продукт ПЦР дает флуоресцентный сигнал различной интенсивности в зависимости от соотношения в материале мутантной ДНК и ДНК дикого типа. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

- существует множество основанных на ПЦР технологий, в которых используют флуоресцентные индикаторы, позволяющие выявлять мутации в режиме реального времени (т.е. во время экспоненциальной фазы амплификации ДНК). Эти методы значительно снизили время, затрачиваемое на выявление мутаций, т.к. отсутствуют этапы расщепления ферментом рестрикции и электрофореза традиционной ПЦР;
- анализ с помощью ПЦР также применяют для выявления мутаций, изменяющих длину ДНК (например, делеций или экспансий). Как отмечалось ранее, некоторые заболевания, например синдром ломкой X-хромосомы, ассоциируются с тринуклеотидными повторами. На рис. 5.32 проиллюстрирован процесс выявления таких мутаций с помощью ПЦР. Два праймера, присоединяющиеся к последовательности нуклеотидов на 5'-конце гена *FMR1*, в котором обнаружены три-

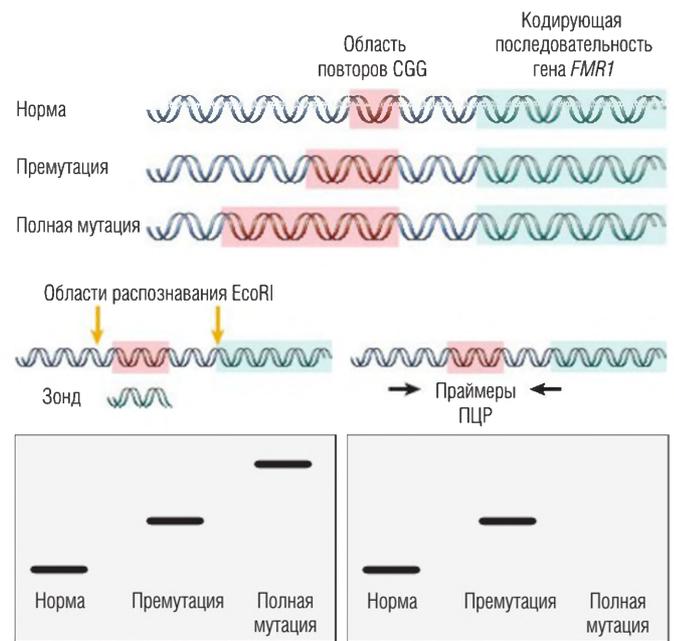


РИС. 5.32 Применение ПЦР и саузерн-блоттинга при диагностике синдрома ломкой X-хромосомы. При ПЦР различная длина повторов CGG в норме и при премутации приводит к образованию продуктов разной длины и подвижности. При полной мутации область между праймерами слишком велика для амплификации при традиционной ПЦР. При саузерн-блоттинге ДНК обрезается ферментами, которые ограничивают область повторов CGG, а потом зондируется с помощью ДНК, которая связывается с пораженным участком гена. У здоровых мужчин обнаруживается один небольшой сегмент, у мужчин с премутацией этот сегмент имеет большую молекулярную массу, тогда как при полной мутации выявляется очень крупный (часто диффузный) сегмент. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

нуклеотидные повторы, используются для амплификации расположенных между ними последовательностей. Поскольку возможны большие различия в количестве повторов, размеры продуктов ПЦР, полученных от ДНК здоровых людей и от ДНК больных с премутациями, могут отличаться. Эти различия в размерах выявляют при дифференциальной миграции продуктов амплификации ДНК в геле. К настоящему моменту выявление полной мутации с помощью ПЦР невозможно, т.к. длина пораженного сегмента слишком велика для традиционной ПЦР. В таких случаях для анализа геномной ДНК необходим саузерн-блоттинг (см. далее «Саузерн-блоттинг»).

МАРКЕРЫ ПОЛИМОРФИЗМА И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Определение мутаций описанными методами возможно только в тех случаях, когда известен ген, отвечающий за наследственное заболевание, и расшифрована последовательность нуклеотидов в этом гене. В случаях с несколькими заболеваниями, которые имеют генетическую природу, включая некоторые распространенные болезни, прямая генетическая диагностика невозможна либо из-за того, что ген пока неизвестен, либо в связи с тем, что болезнь является многофакторной и в патологический процесс вовлечен не один ген. В таких случаях для локализации интересующих хромосомных областей используют дополнительные маркеры, известные как *маркерные локусы*.

Анализ основан на их сцеплении с одним или несколькими генами, предположительно задействованными в развитии заболевания. При *анализе сцепления* (линкерном анализе, косвенном анализе) оценивают эти маркерные локусы у членов семьи, которые имеют симптомы заболевания или интересующий признак, при этом предполагается, что маркерный локус, расположенный очень близко к аллелю заболевания, передается потомству (равновесие сцепления). Со временем становится возможным определить «гаплотип заболевания» на основании списка маркерных локусов,

передающихся вместе с аллелями, предположительно вызывающими заболевание. В конечном счете анализ сцепления помогает определить локализацию и клонировать аллель заболевания. Маркерные локусы, используемые в анализе сцепления, представляют собой возникающие естественным путем вариации последовательностей ДНК, известные как *полиморфизмы*. Наибольшую ценность для анализа сцепления представляют два вида генетических полиморфизмов: *SNP* и *полиморфизмы длины повторов*.

SNP встречаются с частотой приблизительно 1 нуклеотид на каждую 1000 пар оснований длины и распространены по всему геному (например, в экзонах и интронах и в регуляторных последовательностях). SNP могут служить и физическим ориентиром, и генетическим маркером, передачу которого от родителя к потомству можно проследить. В связи с тем что SNP распространены по всему геному и являются относительно стабильными структурами, их используют для анализа сцепления с целью определения гаплотипа заболевания.

ДНК человека содержит короткие повторяющиеся последовательности ДНК, представляющие собой полиморфизмы длины повторов. По длине эти полиморфизмы можно разделить на две группы: *микросателлиты* и *минисателлиты*. Микросателлиты характеризуются длиной не более 1 килобазы и повторами 2–6 пар нуклеотидов. Минисателлиты длиннее (1–3 кб) и содержат повторы большего размера (15–70 пар нуклеотидов). Необходимо отметить, что количество повторов как в микросателлитах, так и в минисателлитах может значительно варьировать внутри одной популяции, поэтому эти участки ДНК можно эффективно использовать для генетической идентификации, необходимой для проведения анализа сцепления. Микросателлиты и минисателлиты небольшого размера легко отличить, если использовать для ПЦР праймеры, прикрепляющиеся к краю области повтора (рис. 5.33А). Обратите внимание, что продукты ПЦР трех разных аллелей имеют различную длину (отсюда название «полиморфизм длины повторов»).

Анализ сцепления полезен в антенатальном периоде и до появления симптомов для диагностики таких за-

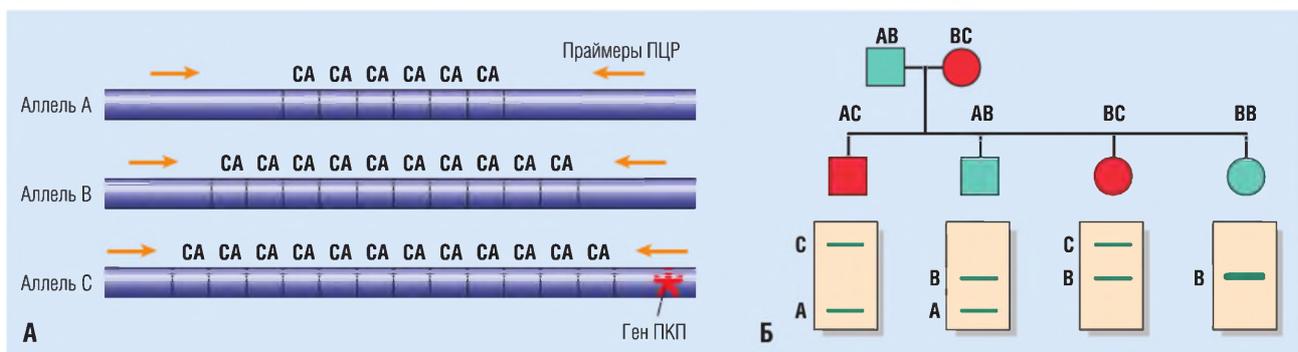


РИС. 5.33 (А) Полиморфизмы ДНК, являющиеся следствием различного количества повторов СА. Три аллеля дают продукты различной длины, что позволяет определить, на какой хромосоме они располагаются. В этом примере аллель С связан с мутацией, отвечающей за развитие аутосомно-доминантного поликистоза почек (ПКП). (Б) Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления потомства, носящего связанный с болезнью ген (красные символы), проиллюстрировано на гипотетической родословной. Мужчины обозначены квадратами, женщины — кругами.

болеваний, как болезнь Хантингтона и аутосомно-доминантный поликистоз почек, хотя для каждого из этих заболеваний вызывающий его ген известен. Обычно, когда известен ген, связанный с заболеванием, методом выбора для определения мутаций является прямое секвенирование. Однако если заболевание развивается вследствие нескольких мутаций в конкретном гене или если секвенирование гена нецелесообразно либо дало отрицательный результат на наличие мутации при явных клинических признаках заболевания, используют анализ сцепления. На рис. 5.33Б показано, как можно использовать микросателлитные полиморфизмы для анализа наследования аутосомно-доминантного поликистоза почек. В этом случае аллель С, который дает более длинный продукт ПЦР, чем аллели А или В, содержит ассоциированный с болезнью ген. Таким образом, все носители аллеля С страдают этим заболеванием.

Определение генетических полиморфизмов применяют и в других областях медицины, в т.ч. для определения связи и идентичности трансплантации, в генетических исследованиях злокачественных опухолей, тесте на отцовство и судебной медицине. Поскольку микросателлитные маркеры встречаются по всему геному и часто содержат полиморфизмы, они незаменимы при необходимости отличить одного человека от другого или проследить передачу маркера от родителя к потомству. Наборы микросателлитных маркеров для анализа с помощью ПЦР хорошо отрегулированы, и сейчас их широко применяют для определения отцовства и при криминальных расследованиях. В связи с тем что ПЦР можно проводить даже на разложившемся биологическом материале, ДНК-технологии незаменимы в судебной медицине. Такие же методы применяют для выявления и количественной оценки химеризма трансплантата при аллогенной пересадке костного мозга.

Полиморфизмы и расширенный геномный анализ

Как уже упоминалось, анализ сцепления с использованием генетического материала больного и членов его семьи полезен для выявления генов с большими эффектами и высокой пенетрантностью, которые обычно приводят к развитию менделевских заболеваний. Попытки проведения аналогичного анализа для определения многофакторных заболеваний оказались безуспешными, т.к. исследование сцепления традиционными методами не имеет статистической силы для выявления генов с малыми эффектами и низкой пенетрантностью, которые обычно вносят вклад в развитие комплексных заболеваний.

Эти ограничения были сняты GWAS — мощным методом расширенного геномного анализа, используемым для идентификации генетических вариантов, которые ассоциируются с повышенным риском развития определенного заболевания [78]. Такие варианты сами по себе могут быть причинами развития заболевания или находиться в состоянии неравновесного сцепления с другими генетическими вариантами,

отвечающими за повышенный риск. При GWAS весь геном большой когорты пациентов с заболеваниями или без них (а не семей) анализируют на наличие генетических вариантов или полиморфизмов, которые чаще встречаются у больных людей. Так выявляют геномные области, которые содержат вариантный ген или гены, отвечающие за предрасположенность к заболеванию. Такой вариантный ген в выявленной области анализируют как ген-кандидат, причем ген выбирают на основании того, как тесно он ассоциируется с заболеванием и насколько вероятно, что его биологические функции связаны с развитием изучаемого заболевания. Например, вариантный ген, продукт которого регулирует тонус клеток гладких мышц сосудов (скажем, ангиотензиноген), с большой вероятностью влияет на риск развития гипертензии. Как оказалось, некоторые гены связаны с конкретными заболеваниями, что ранее и не предполагали. Такие сюрпризы — одно из преимуществ GWAS.

Появлению GWAS способствовали два крупных технологических прорыва. Первый — завершение проекта *НарМар*, который предоставил более полную картину неравновесия сцепления в трех основных этнических группах на основании полногеномного картирования SNP. Теперь есть возможность разделить весь геном человека на блоки (известные как *гаплотипы*), содержащие различное количество смежных SNP на одной и той же хромосоме, которые находятся в состоянии неравновесного сцепления и, таким образом, наследуются вместе в виде кластера. Теперь вместо того, чтобы изучать отдельные SNP в геноме человека, возможно получить сопоставимую информацию об общей ДНК путем анализа общих гаплотипов, используя один или небольшое количество SNP, которые идентифицируют конкретный гаплотип. Вторым важным открытием стало появление технологии SNP-чипов высокой плотности, что дало возможность относительно недорогого генотипировать от сотни тысяч до миллиона SNP одновременно. На рис. 5.34 показано, каким образом можно использовать общедоступную информацию *НарМар* для создания SNP-чипов, с помощью которых можно беспристрастно анализировать полногеномные гаплотипы. ДНК лиц с определенным заболеванием (например, гипертонией) анализируют с использованием SNP-чипов на определенные гаплотипы, наиболее распространенные среди индивидов с этим признаком по сравнению с лицами без него (контроль). Далее, используя подход генов-кандидатов, определяют локализацию гена (и в некоторых случаях выявляют функциональный полиморфизм внутри этого гена), ассоциирующегося с заболеванием.

GWAS не только пролило свет на некоторые из наиболее распространенных болезней, в т.ч. сахарный диабет, астму, гипертонию, болезнь коронарных артерий, шизофрению и другие психиатрические заболевания, но и способствовала идентификации генетических локусов, которые модулируют распространенные количественные и качественные признаки, например рост, массу тела, цвет волос и глаз, плотность костей. Обновление каталога GWAS, содержащего более 200

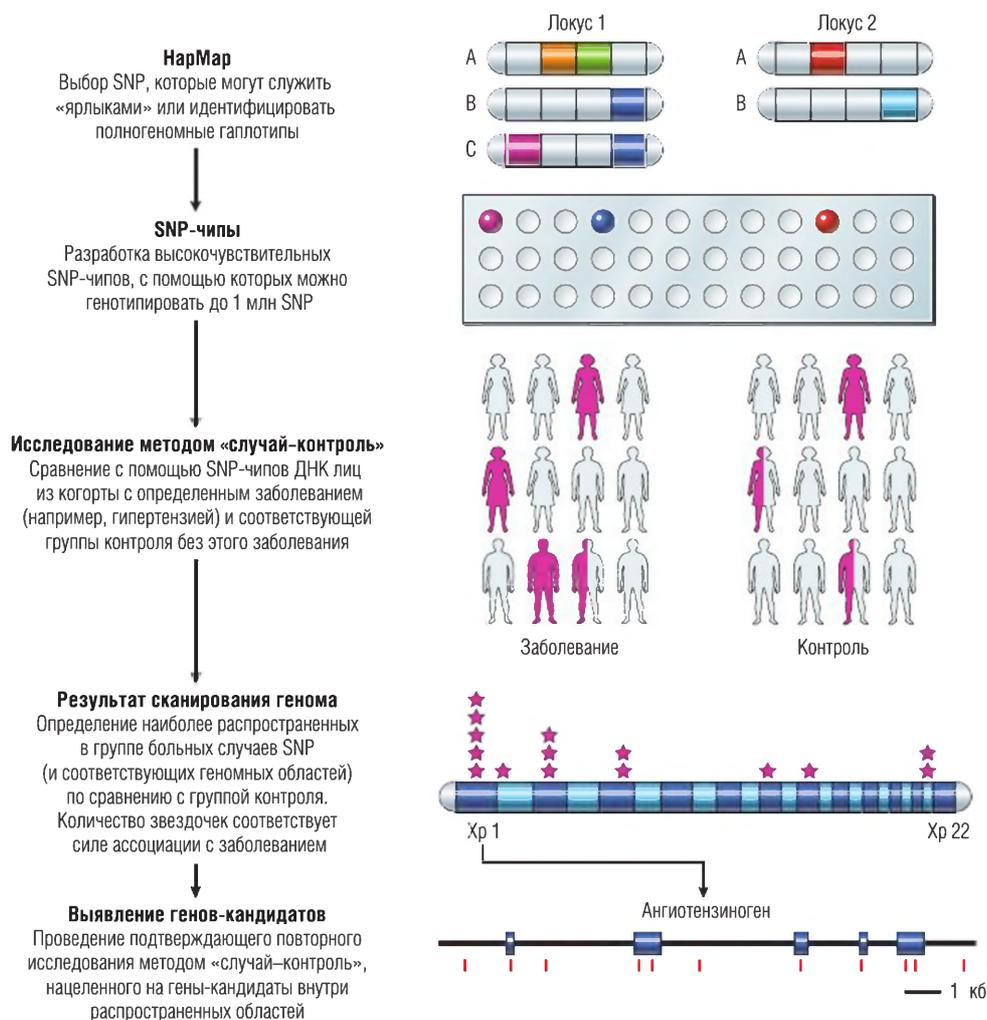


РИС. 5.34 Общая схема проведения исследования полногеномных ассоциаций (GWAS). На основании общедоступных данных НарМар геном человека делят на гаплотипы (области ДНК, наследуемые блоками), каждый из которых идентифицируется на основании одного или нескольких «ярлыковых» однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), специфических для данного гаплотипа. В данном примере локус 1 содержит три гаплотипа, которые определяются тремя различными комбинациями SNP; на рисунке белым цветом обозначена наиболее распространенная нормальная последовательность и каждый цвет обозначает отдельный SNP. Таким образом, гаплотипы можно различить между собой, выявив только синий или фиолетовый «ярлыковый» SNP. На основании этого для выявления SNP были разработаны чипы высокой плотности, содержащие эти «ярлыковые» SNP, позволяющие объективно оценить гаплотипы в здоровой популяции и популяции с заболеванием в масштабе всего генома. Необходимо отметить, что под «заболеванием» здесь понимается любой определенный фенотип — как реально существующее заболевание, например гипертонзия, так и любой качественный признак (цвет волос или глаз). Далее ДНК, полученную от двух когорт, анализируют на наличие повышенной распространенности SNP в «болеющей» популяции (в «случаях») и сравнивают с контролем — такой метод исследования получил название «случай–контроль». Наиболее значимые области генома затем исследуют на наличие генов-кандидатов. В данном примере в поисках локусов, ассоциированных с гипертонзией, был выявлен ангиотензиноген, расположенный на 1-й хромосоме, продукт которого регулирует тонус клеток гладких мышц сосудов. На последнем этапе проводят повторное исследование методом «случай–контроль», при котором используемый SNP располагается непосредственно внутри интересующего гена. На этом этапе подтверждается или опровергается связь с заболеванием (что часто бывает при анализе популяции, отличной от той, на которой проводили первичное GWAS). В этом примере отдельные SNP в гене ангиотензиногена обозначены красными вертикальными полосками, именно эти SNP будут анализировать на втором этапе исследования методом «случай–контроль». ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; Xp — хромосома [Mathew CG: New links to the pathogenesis of Crohn disease provided by genome-wide association scans. *Nat Rev Genet* 9(1):9–14, 2008].

результатов и продолжающего пополняться, осуществляет National Human Genome Research Institute. Значение GWAS усиливается уже за счет того, что за очень короткий срок было выявлено около десятка генов, способствующих увеличению риска развития сахарного диабета типа II, в частности гена *TCF7L2*, который оказался очень сильным геном-кандидатом (см. главу 24).

Учитывая стабильное снижение цен на проведение генотипирования на SNP, которое может отнести пациента к группе с угрозой развития многих многофакторных заболеваний в течение жизни, существуют серьезные опасения со стороны биомедицинского сообщества, что такая информация может быть использована для дискриминации со стороны работодателей или учреждений здравоохранения. В 2008 г. в США

был принят закон, запрещающий дискриминацию на основании набора генов человека.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОМНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Значительное количество генетических заболеваний развивается вследствие крупных делеций, дупликаций или более сложных вариантов реорганизации, которые сложно выявить с помощью методов ПЦР и секвенирования. Такие геномные изменения можно изучать с помощью различных технологий, основанных на гибридизации.

Саузерн-блоттинг

Изменения в структуре специфических локусов можно выявить методом саузерн-блоттинга. Этот метод заключается в гибридизации радиомеченых проб, специфических к определенной последовательности геномной ДНК, которую предварительно подвергают расщеплению с помощью ферментов рестрикции и разделяют путем электрофореза в геле. Обычно проба выявляет у здоровых людей одну основную полосу. Важно отметить, что для этого исследования необходим материал, содержащий нормальную ДНК, чтобы можно было сравнить с исследуемой ДНК. С появлением метода FISH и технологии микрочипов саузерн-блоттинг ушел на второй план, однако до сих пор его используют для выявления заболеваний, вызванных длинными тринуклеотидными экспансиями, в т.ч. синдрома ломкой X-хромосомы (см. рис. 5.32), и для реорганизаций гена клонального Ig при диагностике лимфомы. Для последней сейчас начали применять методы, основанные на ПЦР.

Метод флуоресцентной гибридизации *in situ*

При методе FISH используют ДНК-зонды, которые выявляют последовательности, специфические для определенных участков хромосом. Частью проекта «Геном человека» было создание архивов искусственных бактериальных хромосом, содержащих весь геном человека. Длина вставок ДНК человека в этих клонах составляет 100–200 тыс. пар нуклеотидов, что и определяет возможность выявления хромосомных изменений методом FISH. Эти клоны ДНК с флуоресцентной меткой используют на метафазных пластинках или интерфазных ядрах. Зонд присоединяется к комплементарным последовательностям на хромосомах и, таким образом, метит специфическую область на хромосоме, которую можно увидеть с помощью флуоресцентного микроскопа. Отсутствие необходимости в делящихся клетках для проведения FISH особенно ценно в тех случаях, когда нужна экстренная диагностика (например, для принятия решения о лечении пациента с острой миелоидной лейкемией ретиноевой кислотой, которая эффективна только при определенном подтипе хромосомной транслокации, поражающей ген рецептора ретиноевой кислоты [см. главу 14]). Такой анализ можно проводить на пренатальном материале (например, на клетках, полученных при амнио-

центезе, биопсии ворсин хориона или из пуповинной крови), лимфоцитах периферической крови или даже на архивных срезах ткани. Метод FISH используют для выявления количественных хромосомных нарушений (анеуплоидий) (см. рис. 5.20); для определения микроделеций (см. рис. 5.22) или сложных транслокаций, которые не обнаруживаются при рутинном кариотипировании; для анализа геной амплификации (например, *ERBB2* при раке молочной железы или *N-MYC* в нейробластомах); для картирования впервые выделенных генов при определении их локуса на хромосоме. Окрашивание хромосом — один из вариантов метода FISH, при котором используют пробы к целой хромосоме. Количество хромосом, которые можно выявить с помощью этого метода одновременно, ограничено количеством доступных флуоресцентных красителей, излучающих видимый свет с различными длинами волн. Это ограничение исчезло при внедрении *спектрального кариотипирования* (также известного как *многоцветовая FISH*). Используя комбинацию из пяти флуорохромов и соответствующие компьютерные сигналы, можно визуализировать весь геном человека (рис. 5.35). Возможности этого метода впечатляют.

Метод сравнительной геномной гибридизации

Для исследования методом FISH необходимо знание одного или нескольких специфических хромосомных участков, которые могут быть повреждены в каждом конкретном случае. Однако методом сравнительной геномной гибридизации (CGH) можно выявить хромосомные аномалии, не зная ничего о нарушениях. При методе CGH тестируемую ДНК и контрольную (референтную) ДНК метят двумя различными флуоресцентными красителями (наиболее часто Су5 и Су3, которые дают красный и зеленый сигналы соответственно) (рис. 5.36). Затем меченые ДНК подвергают гибридизации на пластинке с пробами ДНК, которые охватывают весь геном человека, располагаясь на одинаковом расстоянии друг от друга; обычно они покрывают 22 аутосомы и X-хромосому. Если вклад обеих ДНК в определенный хромосомный участок равноценен (т.е. тестируемая ДНК является диплоидной), все области генома будут давать желтый сигнал (в результате смешивания равных количеств красного и зеленого красителей). Однако если в тестируемом материале содержится избыток ДНК на каком-то конкретном участке хромосомы (например, при амплификации), в этой области будет видно усиленное свечение того красителя, которым была помечена исследуемая ДНК. При наличии делеции будет наблюдаться обратная картина, т.е. усиленный сигнал даст контрольная ДНК. С помощью этого метода удастся точнее определить локализацию амплификации и делеции в тестируемом материале, иногда с точностью до нескольких тысяч пар нуклеотидов. Микрочипы нового поколения имеют еще большую разрешающую способность (более 100 тыс. проб на чип); сейчас их используют для определения количества аномальных копий при различных

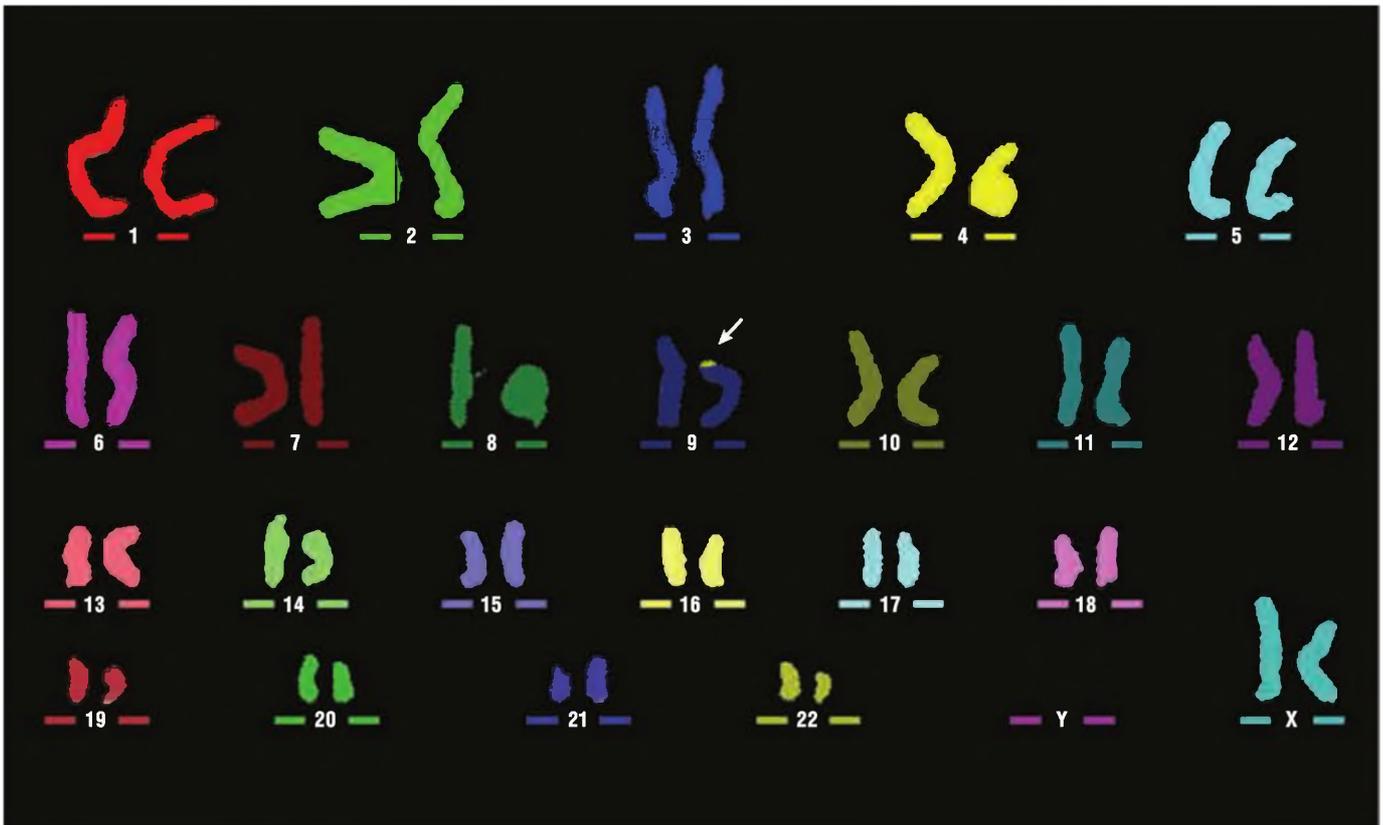


РИС. 5.35 Исследование методом многоцветовой FISH хромосом ребенка с неопределенной патологией. В этом методе используют зонды, меченные 23 смесями из 5 флуорохромов, окрашивающих каждую хромосому в определенный цвет. Это исследование выявило измененную 9-ю хромосому, малое плечо которой содержит дополнительный материал с 22q (стрелка) [предоставлено Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL].

заболеваниях — от злокачественных опухолей до аутизма. Чиповую CGH регулярно используют в случаях умственной отсталости, задержки развития неясной этиологии или у детей с дисморфизмом, у которых кариотипирование не выявило патологии.

Как уже обсуждалось в этой главе, CNV представляют собой недавно открытый источник генетических полиморфизмов, который был обнаружен с помощью чипового CGH. Хотя эти полиморфизмы чрезвычайно интересны для понимания различий в геномах людей, интерпретация полиморфизмов в клинической практике оказывается проблематичной [79]. При сравнении двух геномов обычно обнаруживается огромное количество CNV, общая длина которых может достигать миллионов пар нуклеотидов. Трудно определить, является ли специфическое изменение доброкачественным полиморфизмом или эта дупликация либо делеция играет ведущую роль в развитии заболевания. Сейчас созданы базы данных CNV, которые помогают определить значимость исследуемой вариации. Другим лимитирующим фактором существующих микрочипов CGH является их неспособность выявлять сбалансированные транслокации, т.к. они характеризуются лишь реорганизацией, утраты или получения новой генетической информации не происходит. Тем не менее чрезвычайная чувствительность молекулярных методов должна способствовать тому, чтобы тех-

нологии, аналогичные CGH, вышли на первый план среди других методов геномной диагностики и, возможно, полностью заменили традиционное кариотипирование.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Эпигенетика представляет собой науку, изучающую наследуемую химическую модификацию ДНК или хроматина, которая не связана с изменением последовательности самой ДНК. Примерами такой модификации являются метилирование ДНК и метилирование или ацетилирование гистонов. Понимание такого варианта молекулярных изменений постоянно растет. Уже ясно, что эпигенетические модификации играют ключевую роль в нормальном развитии человека, в т.ч. в регуляции ткань-специфической экспрессии генов, инактивации X-хромосомы и импринтинге, а также важны для понимания клеточных нарушений во время процесса старения организма и при злокачественных опухолях [80, 81].

Экспрессия генов часто коррелирует со степенью метилирования ДНК, чаще всего цитозинового оснований в промоторных областях, богатых CG-динуклеотидами, — эти области известны как *островки CpG*. Как уже упоминалось в разделе «Заболевания, связанные с геномным импринтингом», повышенное метилирование этих локусов ассоциируется со сниже-

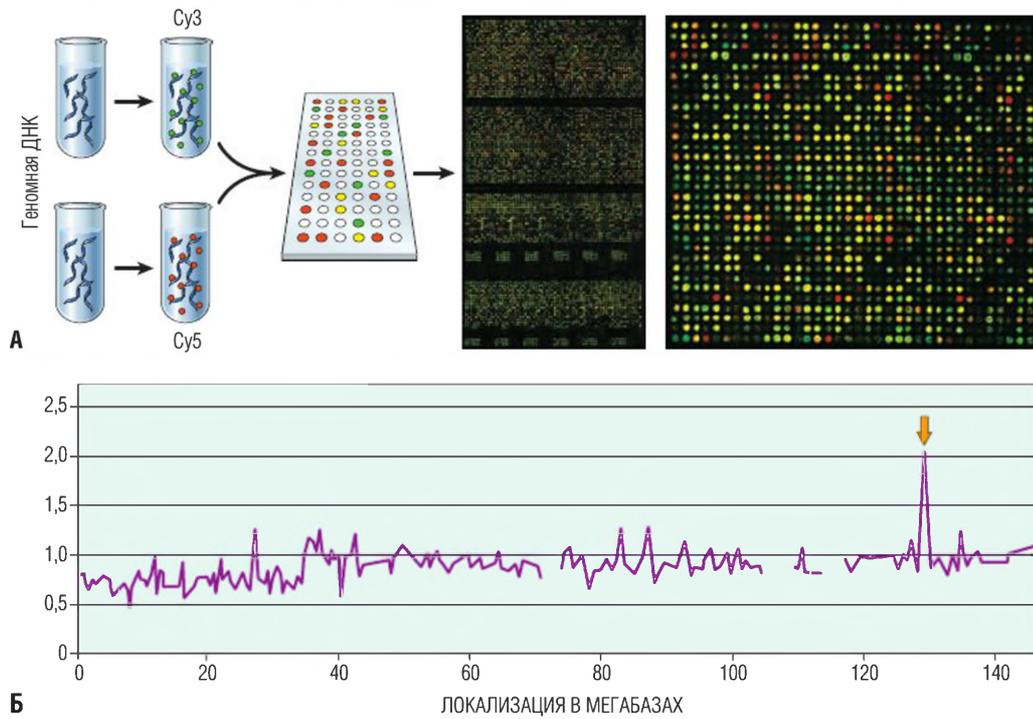


РИС. 5.36 (А) Методом CGH подвергают гибридизации флуоресцентно меченные тестируемую ДНК и контрольную ДНК на пластинке, содержащей тысячи зондов, которые соответствуют определенным хромосомным областям генома человека. Разрешение наиболее современных доступных тест-систем для проведения исследования методом CGH составляет $\approx 200\text{--}500$ кб. При большем увеличении выявляются количественные аномалии копий в тестируемом материале (Су5, красный сигнал), включая амплифицированные области (точки с избыточным красным сигналом) и делеции (точки с избыточным зеленым сигналом); желтые точки соответствуют нормальному (диплоидному) количеству копий. (Б) Сигналы гибридизации оцифровываются и формируют виртуальный кариотип генома тестируемого материала. В данном примере исследование раковой клеточной линии выявило наличие амплификации в дистальном отделе длинного плеча 8-й хромосомы (стрелка), что обуславливает увеличение количества копий онкогена *MYC*. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота [Snijders AM et al.: Assembly of microarrays for genome-wide measurement of DNA copy number. Nat Genet 29:263, Web Figure A, 2001; предоставлено Macmillan Publishers Ltd — А].

нием экспрессии гена и сопровождается специфическим характером метилирования и ацетилирования гистонов. При все большем количестве заболеваний становится необходимым проведение анализа метилирования промоторной области, например при синдроме ломкой X-хромосомы, для которого характерно гиперметилирование, приводящее к подавлению экспрессии гена *FMR1*. Анализ метилирования также необходим для диагностики синдрома Прадера–Вилли и синдрома Ангельмана.

Поскольку традиционное секвенирование по Сенгеру не способно выявить метилирование ДНК, понадобилось разработать новые технологии, позволяющие обнаруживать эти химические модификации. Одним из распространенных методов является обработка геномной ДНК бисульфатом натрия (веществом, которое превращает неметилированный цитозин в урацил, в то время как метилированные цитозины остаются неизменными). При ПЦР-анализе, специфическом к метилированию, используют два набора праймеров для анализа одного локуса ДНК: один — для выявления последовательности ДНК с неметилированными цитозинами (которые превратились в урацилы после обработки бисульфатом), другой — для выявления последовательности ДНК с метилированными цитозинами (которые остались цитозинами после обработки бисульфатом) [82]. Появляются новые технологии,

дающие полногеномную картину эпигенетически измененной ДНК. Эти технологии основаны на способности антител к специфически измененным гистонам выявлять гистонные модификации, например метилирование и ацетилирование (которые, как и метилирование ДНК, являются важными регуляторами генной экспрессии). Такие антитела можно использовать для отделения связанной с ними ДНК — этот метод получил название *иммунопреципитации хроматина*. Эти выделенные последовательности можно в дальнейшем амплифицировать и анализировать путем гибридизации на чипах или секвенировать для картирования эпигенетически модифицированных генов по всему геному [83, 84].

АНАЛИЗ РИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Изменения в ДНК приводят к изменениям экспрессии мРНК, поэтому в принципе для диагностики генетических заболеваний возможно использовать анализ экспрессии мРНК, но с практической точки зрения диагностика ДНК предпочтительнее, т.к. ДНК — значительно более стабильная структура. Тем не менее анализ РНК чрезвычайно важен в нескольких областях молекулярной медицины, особенно при выявлении и получении количественной информации относительно РНК-вирусов, таких как ВИЧ и вирус гепа-

тита С. Более того, определение профиля экспрессии мРНК (см. главы 7, 23) становится все более важным методом для молекулярной классификации опухолей. В некоторых случаях опухолевые клетки, содержащие определенные транслокации, с большей чувствительностью выявляются с помощью анализа мРНК (например, слияние *BCL-ABL* при хронической миелоидной лейкемии). Это связано с тем, что многие транслокации имеют случайную локализацию и затрагивают определенные интроны, которые могут иметь большие размеры, чем могут выявить стандартные методы амплификации с помощью ПЦР. Поскольку во время формирования мРНК интроны удаляются с помощью сплайсинга, возможно проведение ПЦР, если мРНК сначала превратить в комплементарную ДНК (кДНК) с помощью обратной транскриптазы. ПЦР, проводимая на кДНК, является методом выбора при выявлении минимальной остаточной болезни у пациентов с хронической миелоидной лейкемией (см. главу 13).

В заключение необходимо отметить, что в ближайшие годы ожидается значительный прогресс в понимании генетических основ болезней человека. В перспективе будет развиваться абсолютно новая область персонализированной геномной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Human Genome Sequencing Consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431:931, 2004.
2. Plomin R, Schalkwyk LC: Microarrays. *Dev Sci* 10:19, 2007.
3. Gresham D et al.: Comparing whole genomes using DNA microarrays. *Nat Rev Genet* 9:291, 2008.
4. Iafrate AJ et al.: Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet* 36:949, 2004.
5. Sebat J et al.: Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science* 305:525, 2004.
6. Redon R et al.: Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 444:444, 2006.
7. Esteller M: Epigenetics and cancer. *N Engl J Med* 358:1148, 2008.
8. Bayat A: Science, medicine, and the future: bioinformatics. *BMJ* 324:1018, 2002.
9. Jay C et al.: miRNA profiling for diagnosis and prognosis of human cancer. *DNA Cell Biol* 26:293, 2007.
10. Eulalio A et al.: Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing. *Cell* 132:9, 2008.
11. Rimoin DL et al.: Nature and frequency of genetic disease. In Rimoin DL et al (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1997, p 32.
12. Ensenauer RE et al.: Primer on medical genomics. Part VIII: essentials of medical genetics for the practicing physician. *Mayo Clin Proc* 78:846, 2003.
13. Willard HF: Tales of the Y chromosome. *Nature* 423:810, 2003.
14. Gomase VS et al.: Pharmacogenomics. *Curr Drug Metab* 9:207, 2008.
15. Ramirez F, Dietz HC: Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 17:252, 2007.
16. Judge DP, Dietz HC: Therapy of Marfan syndrome. *Ann Rev Med* 59:43, 2008.
17. Mao JR, Bristow J: The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens. *J Clin Invest* 07:1063, 2001.
18. Yeowell HN, Walker LC: Mutations in the lysyl hydroxylase 1 gene that result in enzyme deficiency and the clinical phenotype of Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Mol Genet Metab* 71:212, 2000.
19. Pepin MG, Byers PH: Ehler-Danlos syndrome, vascular type. *Gene Rev*. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=eds4>> (2006).
20. Wenstrup R, De Paepe A: Ehler-Danlos syndrome, classic type. *Gene Rev*. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=eds>> (2007).
21. Soutar AK, Naoumova RP: Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4:214, 2007.
22. Vellodi A: Lysosomal storage disorders. *Br J Hematol* 128:413, 2004.
23. Fan JQ: A counterintuitive approach to treat enzyme deficiencies: use of enzyme inhibitors for restoring mutant enzyme activity. *Biol Chem* 389:1, 2008.
24. Kaback MM: Hexosaminidase A deficiency. *Gene Rev*. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=tay-sachs>> (2006).
25. Schuchman EH: The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis* 30:654, 2007.
26. Liu B et al.: Receptor-mediated and bulk-phase endocytosis cause macrophage and cholesterol accumulation in Niemann-Pick C disease. *J Lipid Res* 48:1710, 2007.
27. Pastores GM, Hughes DA: Gaucher disease. *Gene Rev*. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=gaucher>> (2008).
28. Clarke LA: Mucopolysaccharidosis type I. *Gene Rev*. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=mps1>> (2007).
29. Martin RA: Mucopolysaccharidosis type II. *Gene Rev*. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=hunter>> (2007).
30. Ozen H: Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* 13:2541, 2007.
31. Shin YS: Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol* 13:115, 2006.
32. Bali DS, Chen YT: Glycogen storage disease type I. *Gene Rev*. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=gsd1>> (2006).
33. Arenas J et al.: Glycogen storage disease type V. *Gene Rev*. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=gsd5>> (2007).
34. Tinkle BT, Leslie N: Glycogen storage disease type II (Pompe disease). *Gene Rev*. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=gsd2>> (2007).
35. Introne WJ et al.: Alkaptonuria. *Gene Rev*. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=alkap>> (2007).
36. Lango H, Weedon MN: What will whole genome searches for susceptibility genes for common complex disease offer to clinical practice? *J Internal Med* 263:16, 2007.
37. Roizen NJ, Patterson D: Down's syndrome. *Lancet* 361:1281, 2003.
38. Izraeli S et al.: Trisomy of chromosome 21 in leukemogenesis. *Blood Cells Mol Dis* 39:156, 2007.
39. Patterson D: Genetic mechanisms involved in the phenotype of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 13:199, 2007.
40. Antonarakis SE et al.: Chromosome 21 and Down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet* 5:725, 2004.
41. Sullivan KE: Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am* 28:353, 2008.
42. Arinami T: Analyses of the associations between the genes of 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *J Hum Genet* 51:1037, 2006.
43. Ross MT et al.: The sequences of the human sex chromosomes. *Curr Opin Genet Dev* 16:213, 2006.
44. Lyon MF: X-chromosome inactivation and human genetic disease. *Acta Paediatr* 91 (Suppl):107, 2002.

45. Salstrom JL: X-inactivation and the dynamic maintenance of gene silencing. *Mol Genet Metab* 92:56, 2007.
46. Heard E, Disteché M: Dosage compensation in mammals: fine-tuning the expression of the X chromosome. *Genes Dev* 20:1848, 2006.
47. Hawley RS: The human Y chromosome: rumors of its death have been greatly exaggerated. *Cell* 113:825, 2003.
48. Visootsak J, Graham JM Jr: Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis* 1:42, 2006.
49. Bojesen A, Gravholt CH: Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol* 4:192, 2007.
50. Ferlin A et al.: Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol* 22:133, 2006.
51. Hjerrild BE et al.: Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull* 86:77, 2008.
52. Bondy CA: Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. *Congenit Heart Dis* 3:2, 2008.
53. Marchini A et al.: SHOX at a glance: from gene to protein. *Arch Physiol Biochem* 113:116, 2007.
54. McLaughlin DT, Donahoe PK: Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 350:367, 2004.
55. Ortenberg J et al.: *SRY* gene expression in the ovotestes of XX true hermaphrodites. *J Urol* 167:1828, 2002.
56. Brinkmann AO: Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 179:105, 2001.
57. Lutz RE: Trinucleotide repeat disorders. *Semin Pediatr Neurol* 14:26, 2007.
58. Orr HT, Zoghbi HY: Trinucleotide repeat disorders. *Annu Rev Neurosci* 30:575, 2007.
59. Shao J, Diamond MI: Polyglutamine diseases: emerging concepts in pathogenesis and therapy. *Hum Mol Genet* 16:R115, 2007.
60. Debacker K, Kooy RF: Fragile sites and human disease. *Hum Mol Genet* 16:R150, 2007.
61. Penagarikano O et al.: The pathophysiology of fragile X syndrome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 8:109, 2007.
62. Venkitaramani DV, Lombroso PJ: Molecular basis of genetic neuropsychiatric disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 16:541, 2007.
63. Bear MF et al.: Fragile X: translation in action. *Neuropsychopharmacology* 33:84, 2008.
64. Garber KB et al.: Fragile X syndrome. *Eur J Hum Genet* 16:666, 2008.
65. Haas RH et al.: Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics* 120:1326, 2007.
66. Schapira AH: Mitochondrial disease. *Lancet* 368:70, 2006.
67. Mancuso M et al.: Mitochondrial DNA-related disorders. *Biosci Rep* 27:31, 2007.
68. Man PY, Turnbull DM et al.: Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 39:162, 2002.
69. Wood AJ, Oakey RJ: Genomic imprinting in mammals: emerging themes and established theories. *PLoS Genet* 2:e147, 2006.
70. Chen C et al.: Prader-Willi syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 46:580, 2007.
71. Williams CA: Neurological aspects of the Angelman syndrome. *Brain Dev* 27: 88, 2005.
72. Lalonde M, Calciano MA: Molecular epigenetics of Angelman syndrome. *Cell Mol Life Sci* 64:947, 2007.
73. Bernards A, Gusella JF: The importance of genetic mosaicism in human disease. *N Engl J Med* 331:1447, 1994.
74. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 110:1459, 2007.
75. Metzker ML: Emerging technologies in DNA sequencing. *Genome Res* 15:1767, 2005.
76. Gresham D, Dunham MJ et al.: Comparing whole genomes using DNA microarrays. *Nat Rev Genet* 9:291, 2008.
77. Shendure J et al.: Accurate multiplex polony sequencing of an evolved bacterial genome. *Science* 309:1728, 2005.
78. Altshuler D, Daly MJ, Lander ES: Genetic mapping of human disease. *Science* 322:881, 2008.
79. Beaudet AL, Belmont JW: Array-based DNA diagnostics: let the revolution begin. *Ann Rev Med* 59:113, 2008.
80. Esteller M: Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 358:1148, 2008.
81. Gosden RG, Feinberg AP: Genetics and epigenetics—nature's pen-and-pencil set. *N Engl J Med* 356:731, 2007.
82. Herman JG et al.: Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:9821, 1996.
83. Wu J et al.: ChIP—chip comes of age for genome-wide functional analysis. *Cancer Res* 66:6899, 2006.
84. Barski A et al.: High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell* 129:823, 2007.

Болезни иммунной системы

Нормальный иммунный ответ 206

Врожденный иммунитет 206

Приобретенный иммунитет 207

Компоненты иммунной системы: клетки, лимфоидные органы и некоторые важные молекулы 207

Активация лимфоцитов и иммунный ответ 216

Гиперчувствительность и аутоиммунные заболевания 220

Механизмы реакций гиперчувствительности 220

Аутоиммунные болезни 233

Системная красная волчанка 239

Ревматоидный артрит 248

Синдром Шегрена 248

Системный склероз 250

Воспалительные миопатии 253

Комбинированное поражение соединительной ткани 253

Узелковый полиартериит и другие васкулиты 253

Отторжение трансплантатов 253

Синдромы иммунодефицитов 258

Первичные иммунодефициты 259

Вторичные иммунодефициты 264

Синдром приобретенного иммунодефицита 265

Амилоидоз 280

Иммунная система имеет важное значение для поддержания жизни: она защищает нас от смертельно опасных микробов, которыми изобилует окружающая среда. Иммунодефицит обуславливает предрасположенность к инфекциям. Иммунная система подобна обоюдоострому оружию: обычно она защищает нас от инфекций, но иногда ее чрезмерная активность способна вызвать заболевания, приводящие к летальному исходу. Примерами таких расстройств могут служить аллергические реакции, а также аутоиммунитет (реакции против собственных клеток и тканей организма).

Данная глава посвящена заболеваниям, обусловленным либо слишком слабым иммунитетом, либо чрезмерно высокой иммунореактивностью. Также рассмотрим амилоидоз, при котором в тканях откладывается аномальный белок, образующийся в некоторых случаях из фрагментов Ig. Вначале определим важные свойства нормального иммунного ответа, чтобы понять механизм развития иммунных заболеваний.

Нормальный иммунный ответ

Лучшей иллюстрацией нормального иммунного ответа является способность организма защищаться от инфекционных агентов, что следует из классического определения понятия «иммунитет». Иммунитет подразделяют на две категории. *Врожденный иммунитет* (называемый также *естественным иммунитетом*) включает механизмы, предназначенные для распознавания и защиты от микробов, которые были в организме до развития инфекции. *Приобретенный иммунитет* (называемый также *адаптивным* или *специфическим иммунитетом*) включает иницилируемые микробами механизмы, посредством которых организм распознает как микробы и их продукты, так и вещества немикробной природы. Врожденный иммунитет — это первая линия защиты, т.к. он всегда готов предотвратить или устранить инфекцию. Приобретенный иммунитет развивается позднее, после контакта с микробами, и в борьбе с инфекциями он обеспечивает более мощную защиту, чем врожденный иммунитет.

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Основными компонентами врожденного иммунитета являются эпителиальные барьеры, препятствующие проникновению микробов в организм, фагоцитарные клетки (главным образом нейтрофилы и макрофаги), дендритные клетки, естественные (нормальные) клетки-киллеры (NK-клетки) и некоторые белки плазмы, включая белки системы комплемента. К наиболее важным клеточным реакциям врожденного иммунитета относятся *воспаление* (процесс, при котором происходят мобилизация и активация фагоцитирующих лейкоцитов, способных уничтожить микробы), а также *антивирусная защита* (опосредуемая дендритными клетками и NK-клетками). Лейкоциты и эпителиальные клетки, участвующие в реакциях врожденного иммунитета, способны распознавать компоненты микробов, общие для родственных микроорганизмов и

часто играющие важную роль в определении инфекционных свойств этих патогенов (поэтому они не мутируют, позволяя микробам избегать действия защитных механизмов). Эти микробные структуры получили название *патоген-ассоциированных молекулярных образцов*. Лейкоциты также распознают молекулы, высвобождаемые поврежденными и некротическими клетками, которые иногда называют *молекулярными образцами, ассоциированными с опасностью*. Клеточные рецепторы, распознающие эти молекулы, часто называют *рецепторами, распознающими образцы*. Из них лучше всего изучены рецепторы, принадлежащие к семейству белков TLR [1].

Различные TLR специфичны по отношению к компонентам разных бактерий и вирусов. TLR присутствуют на поверхности клеток и в эндосомах, обладая способностью распознавать и инициировать клеточный ответ на внеклеточные и поглощенные микробы соответственно. Другие рецепторы к микробам локализованы в цитоплазме, где распознают бактерии и вирусы, способные колонизировать клетки. При распознавании микробов TLR и другие рецепторы передают сигналы по общему пути, активируя факторы транскрипции, среди которых особое значение имеет NF-κB. NF-κB ответствен за продукцию цитокинов и белков, стимулирующих микробицидную активность разных клеток, особенно фагоцитов. Другие клеточные рецепторы связывают микробы, подготавливая их к фагоцитозу; к этим рецепторам относятся рецепторы остатков маннозы, типичных для микробных, но не для хозяйских гликопротеинов, а также рецепторы опсоинов (антител и белков системы комплемента), покрывающих микробы.

Эпителий кожи, ЖКТ и дыхательных путей создает механический барьер, препятствующий проникновению микробов из внешней среды в организм-хозяин. Эпителиальные клетки продуцируют также антимикробные молекулы, например дефензины, и лимфоциты, присутствующие в эпителии, и уничтожают микробы на этих участках. Если же микробы преодолевают эпителиальный барьер, начинают действовать другие защитные механизмы.

Моноциты и нейтрофилы — это фагоциты крови, быстро поступающие к любым инфицированным участкам тела. Моноциты, которые выходят в ткани и созревают, называют *макрофагами* (см. главу 2). Дендритные клетки продуцируют IFN типа I — антивирусные цитокины, которые блокируют вирусную инфекцию и репликацию. Эти клетки описаны далее в контексте презентации антигена лимфоцитам. NK-клетки обеспечивают раннюю защиту от вирусов и внутриклеточных бактерий; свойства и функции этих клеток также описаны далее.

Белки системы комплемента (см. главу 2) относятся к наиболее важным белкам плазмы, участвующим в реакциях врожденной иммунной системы. В этих реакциях система комплемента активируется микробами по альтернативному и лектиновому путям, тогда как в приобретенном иммунитете активация осуществляется с помощью антител по классическому пути. Другие циркулирующие белки врожденного иммуни-

тета — MBL и С-реактивный белок. Они оба покрывают микробы, облегчая их фагоцитоз. Легочный сурфактант также является компонентом врожденного иммунитета, создавая защиту от попадающих в легкие микробов.

Ранний врожденный иммунный ответ не только обеспечивает первоначальную защиту от инфекций, но и участвует в инициации последующего, более эффективного приобретенного иммунного ответа.

ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Система приобретенного иммунитета состоит из лимфоцитов и их продуктов, включая антитела. Рецепторы лимфоцитов гораздо более разнообразны, чем рецепторы врожденной иммунной системы, однако изначально лимфоциты не являются врожденно специфическими для микробов и способны распознавать огромное число чужеродных веществ.

Существует два типа приобретенного иммунитета: *гуморальный иммунитет*, создающий защиту от микробов, располагающихся внеклеточно, и их токсинов, и *клеточно-опосредованный (или клеточный) иммунитет*, ответственный за защиту от внутриклеточных микробов. Гуморальный иммунитет опосредован В-лимфоцитами и секретируемыми ими антителами — Ig, а клеточный иммунитет — Т-лимфоцитами. Лимфоциты обоих классов экспрессируют высокоспецифические рецепторы для самых разнообразных веществ, называемых *антигенами*.

КОМПОНЕНТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ: КЛЕТКИ, ЛИМФОИДНЫЕ ОРГАНЫ И НЕКОТОРЫЕ ВАЖНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Прежде чем описывать нормальный и патологический иммунные ответы, необходимо обобщить важнейшие характеристики основных компонентов, участвующих в иммунном ответе.

Клетки иммунной системы

Хотя морфологически лимфоциты ничем не примечательны и похожи один на другой, в действительности они весьма гетерогенны и их молекулярные свойства и функции специализированы. Основные классы лимфоцитов и их функции в приобретенном иммунитете показаны на рис. 6.1. Лимфоциты и другие клетки, участвующие в иммунном ответе, не фиксированы в тканях (в отличие от клеток большинства органов), а способны мигрировать из одного лимфоидного органа в другой, а также в другие органы по кровеносным и лимфатическим путям. Это дает лимфоцитам возможность находиться в любом месте инфекции. В лимфоидных органах лимфоциты различных классов анатомически разделены и могут взаимодействовать друг с другом лишь после активации антигенами или под влиянием других стимулов. Зрелые лимфоциты, которые не встречались со специфическим антигеном, называют *наивными* (т.е. иммунологически «не обученными»). После активации в результате процесса распознавания антигена и под влиянием других сигналов

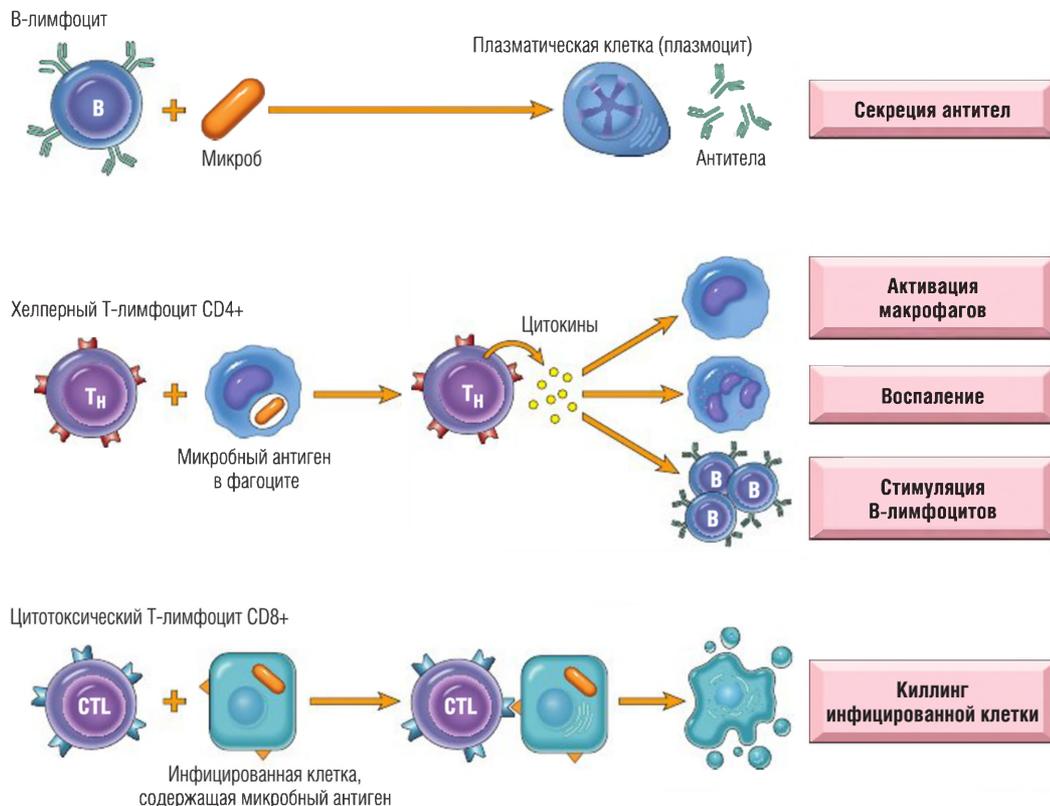


РИС. 6.1 Основные классы лимфоцитов и их функции в приобретенном иммунитете.

(см. далее) лимфоциты дифференцируются в *эффекторн*ые клетки, выполняющие функцию элиминации микробов, и *клетки памяти*, которые существуют в состоянии готовности и лучше, чем наивные лимфоциты, приспособлены к борьбе с микробами в случае повторной инфекции. Процесс дифференцировки лимфоцитов в эффекторные клетки и клетки памяти описан далее.

Т-лимфоциты

Т-лимфоциты (называемые также Т-клетками) образуются из клеток-предшественников в тимусе (Т — от thymus — тимус). Зрелые Т-клетки обнаруживаются в крови, где они составляют от 60 до 70% лимфоцитов, а также в Т-клеточных зонах периферических лимфоидных органов (см. далее). Каждая Т-клетка распознает специфический, связанный с клеткой антиген с помощью антиген-специфического Т-клеточного рецептора (TCR) [2]. У $\approx 95\%$ Т-клеток TCR представляет собой гетеродимер, полипептидные α - и β -цепи которого соединены дисульфидной связью (рис. 6.2). Каждая цепь состоит из вариабельной (антигенсвязывающей) и константной областей. α -TCR и β -TCR распознают пептидные антигены, представленные молекулами *главного комплекса гистосовместимости* (МНС) на поверхности *антигенпрезентирующих кле-*

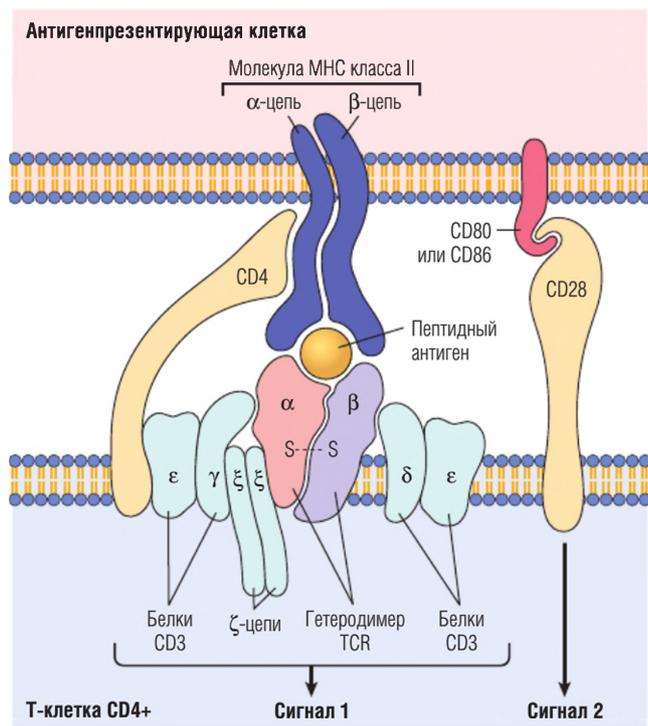


РИС. 6.2 Т-клеточный рецептор (TCR) и другие сложные молекулы, участвующие в активации Т-клеток. Гетеродимер TCR, состоящий из α - и β -цепей, распознает антиген (в форме комплекса пептид–МНС, экспрессированного антигенпрезентирующими клетками). Связанный с ним CD3-комплекс и ζ -цепи инициируют активирующие сигналы. Молекулы CD4 и CD28 также участвуют в активации Т-клеток (некоторые Т-клетки экспрессируют не CD4, а CD8; эти молекулы выполняют аналогичные функции). Величина молекул дана в произвольном масштабе. МНС — главный комплекс гистосовместимости.

ток (АПК). Из-за того что специфичность Т-клеток ограничена пептидами, презентированными молекулами МНС на клеточной поверхности (феномен МНС-рестрикции), Т-клетки иммунной системы распознают только ассоциированные с клетками антигены (т.е. микробные антигены, присутствующие в клетках).

Разнообразие TCR возникает вследствие соматической перестройки генов, кодирующих α - и β -цепи TCR [3]. Все клетки организма, включая клетки-предшественники лимфоцитов, содержат TCR-гены в зародышевой (гаметной) конфигурации, которые не могут быть экспрессированы в виде TCR-белков. В течение развития Т-клеток в тимусе TCR-гены перестраиваются, образуя множество различных комбинаций, которые транскрибируются и транслируются в функциональные антигенные рецепторы. Фермент, присутствующий в созревающих лимфоцитах и опосредующий перестройку генов антигенного рецептора, представляет собой продукт *RAG-1* и *RAG-2* (генов, активирующих рекомбинацию); наследуемый дефект белков RAG дает в результате недостаточную генерацию зрелых лимфоцитов. Хотя каждая Т-клетка экспрессирует молекулу TCR одной специфичности, полный набор Т-клеток индивида способен распознавать чрезвычайно большое число антигенов. Важно отметить, что зародышевые TCR-гены присутствуют во всех клетках организма, но лишь Т-клетки содержат перестроенные TCR-гены. В связи с этим наличие перестроенных TCR-генов, которые можно определить с помощью молекулярного анализа, служит маркером линии Т-клеток. Поскольку каждая Т-клетка и ее потомки, образующие клон, обладают уникальной перестроенной ДНК (а соответственно, и уникальными TCR), можно отличить поликлональную (неопухолевую) пролиферацию Т-клеток от моноклональной (опухолевой) пролиферации этих клеток. Таким образом, анализ перестроек генов антигенного рецептора служит важным методом определения опухолей лимфоидной ткани (см. главу 13).

Каждый TCR нековалентно связан с 5 полипептидными цепями, образующими CD3-комплекс, и димером ζ -цепей (см. рис. 6.2) [4]. Белки CD3 и ζ являются инвариантными (т.е. идентичными) во всех Т-клетках. Эти белки участвуют в передаче сигнала в Т-клетку после связывания TCR с антигеном. Вместе с TCR они образуют TCR-комплекс.

Небольшая субпопуляция зрелых Т-клеток экспрессирует TCR другого типа, построенный из полипептидных γ - и δ -цепей [5]. γ -TCR и δ -TCR распознают пептиды, липиды и небольшие молекулы, не нуждаясь в их презентации МНС-белками. γ -Т-клетки и δ -Т-клетки обладают тенденцией скапливаться на поверхности эпителия, в частности кожи и слизистой оболочки ЖКТ и мочеполовых путей, что указывает на возможную роль этих клеток в защите от проникновения микробов через эпителий. Однако функции γ -Т-клеток и δ -Т-клеток неизвестны. Другая небольшая субпопуляция Т-клеток экспрессирует маркеры, обнаруженные на NK-клетках. Такие клетки получили название NK-Т-клеток [6]. TCR NK-Т-клеток распо-

знают гликолипиды, которые презентуют молекулы CD1, подобные молекулам МНС. Функции NK-Т-клеток недостаточно хорошо выяснены.

Помимо белков CD3 и ζ Т-клетки экспрессируют некоторые другие белки, способствующие функциональному ответу TCR-комплекса. К ним относятся молекулы CD4, CD8, CD2, интегрины и CD28 [7]. CD4 и CD8 экспрессированы двумя взаимоисключающими субпопуляциями α -Т-клеток и β -Т-клеток. Молекулу CD4 экспрессируют $\approx 60\%$ Т-клеток CD3+, которые функционируют в качестве секретирующих цитокины хелперных клеток, помогающих макрофагам и В-лимфоцитам в борьбе с инфекциями, тогда как молекулу CD8 экспрессируют $\approx 30\%$ Т-клеток, функционирующих как цитотоксические Т-лимфоциты и разрушающих инфицированные клетки организма-хозяина. Молекулы CD4 и CD8 служат корецепторами при активации Т-клеток и названы так потому, что участвуют в ответе на антиген вместе с антигенным рецептором. Во время презентации антигена молекулы CD4 связываются с молекулами МНС класса II, презентующими антиген (см. рис. 6.2), а CD8 — с молекулами МНС класса I. При распознавании антигена антигенным рецептором Т-клеток корецепторы CD4 или CD8 инициируют сигналы, необходимые для активации Т-клеток. В результате потребности в корецепторах хелперные Т-клетки CD4+ могут распознавать и отвечать на антиген, презентируемый только молекулами МНС класса II, тогда как цитотоксические Т-лимфоциты CD8+ распознают связанные с клетками антигены только в ассоциации с молекулами МНС класса I (см. далее).

Для иммунного ответа необходимо, чтобы Т-клетки не только распознали комплекс антиген–МНС, но также получили сигналы от АПК. Эти процессы будут рассмотрены позже, при описании этапов клеточно-опосредованного иммунного ответа.

В-лимфоциты

В-лимфоциты развиваются из костномозговых клеток-предшественников (В — от англ. bone marrow — костный мозг). Зрелые В-клетки составляют от 10 до 20% циркулирующих периферических лимфоцитов и присутствуют также в периферических лимфоидных органах — лимфатических узлах, селезенке и лимфоидной ткани слизистых оболочек. В-клетки распознают антигены с помощью В-клеточного антигенного рецепторного комплекса. Мембраносвязанные антитела классов IgM и IgD, присутствующие на поверхности всех навивных В-клеток, представляют собой антигенсвязывающий компонент В-клеточного рецепторного комплекса (рис. 6.3). Как и в случае Т-клеток, каждый В-клеточный рецептор имеет уникальную антигенную специфичность, приобретенную в результате опосредованной RAG перестройки генов Ig. Аналогично ситуации с Т-клетками анализ перестройки генов Ig имеет значение для идентификации моноклональных В-клеточных опухолей. После стимуляции антигеном и другими сигналами (см. далее) В-клетки дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие антитела, медиаторы гуморального иммунитета. В до-

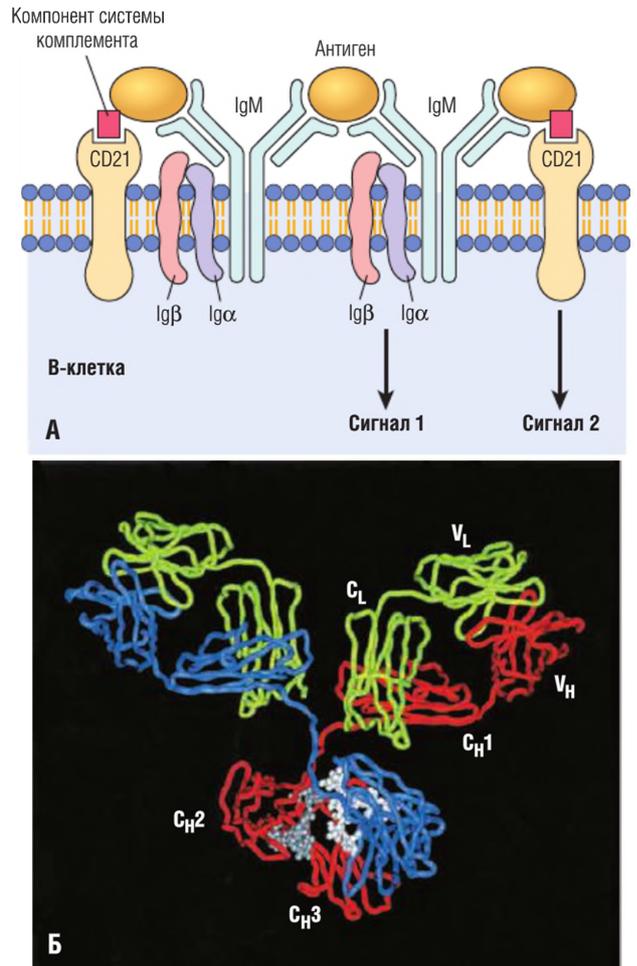


РИС. 6.3 Структура антител и В-клеточного антигенного рецепторного комплекса. (А) В-клеточный рецепторный комплекс построен из мембранного иммуноглобулина М (IgM) (или IgD — не показан), распознающего антиген, и ассоциированных с ним сигнальных белков Ig α и Ig β . CD21 представляет собой рецептор компонента системы комплемента, также способствующего активации В-клеток. (Б) Кристаллическая структура секретируемой IgG-молекулы, показывающая расположение вариабельной (V) и константной (C) областей тяжелой (H) и легкой (L) цепей [предоставлено Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine, CA].

полнение к мембранным Ig В-клеточный антигенный рецепторный комплекс содержит гетеродимер двух инвариантных белков — Ig α и Ig β . Подобно белкам CD3 и ζ TCR-комплекса, Ig α и Ig β участвуют в передаче сигнала через антигенный рецептор. В-клетки экспрессируют также различные другие молекулы, существенные для иммунного ответа, — рецепторы системы комплемента, Fc-рецепторы и молекулы CD40. Рецепторы системы комплемента типа 2 (CR2, или CD21) служат также рецепторами вируса Эпштейна–Барр (EBV), поэтому он легко инфицирует В-клетки.

Дендритные клетки

Существует два морфологических типа дендритных клеток, которые отличаются функционально. И те и другие имеют многочисленные тонкие цитоплазматические отростки, напоминающие дендриты, за что

клетки и получили свое название. Клетки одного морфологического типа называют *интердигитирующими дендритными клетками* или просто *дендритными клетками* (рис. 6.4) [8]. Эти клетки представляют собой наиболее важные АПК, инициирующие первичный ответ Т-клеток на белковые антигены (см. далее). Ключевая роль дендритных клеток в презентации антигена обусловлена несколькими их свойствами. Во-первых, они расположены в стратегически важном месте, где происходит захват антигенов, — под эпителием, куда обычно попадают микробы и чужеродные антигены, и в интерстиции всех тканей, где могут продуцироваться антигены. Незрелые дендритные клетки в эпидермисе называют *клетками Лангерганса*. Во-вторых, дендритные клетки экспрессируют ряд рецепторов для взаимодействия с микробами (и другими антигенами) и ответа на них, включая TLR и маннозные рецепторы. В-третьих, в ответ на микробы дендритные клетки мобилизуются в Т-клеточные зоны лимфоидных органов, т.е. в идеальное место для презентации антигенов Т-клеткам. В-четвертых, дендритные клетки экспрессируют на высоком уровне молекулы, необходимые для презентации антигенов и активации Т-клеток CD4+.

Клетки другого морфологического типа присутствуют в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов селезенки и лимфоузлов, поэтому эти клетки называют *фолликулярными дендритными клетками* [9]. Они несут Fc-рецепторы для IgG и рецепторы для C3b и могут захватывать антигены, связанные с антителами или белками системы комплемента. Такие клетки участвуют в гуморальном иммунном ответе,

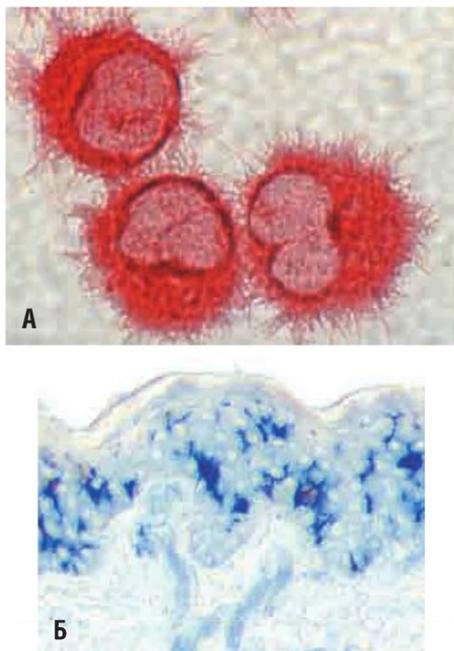


РИС. 6.4 Дендритные клетки. (А) Культивируемые дендритные клетки с хорошо видимыми поверхностными отростками. (Б) Расположение клеток Лангерганса в эпидермисе (окрашены в синий цвет иммуногистохимическим методом [предоставлено Dr. Y-J. Liu, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX]).

презентируя антигены В-клеткам и осуществляя отбор В-клеток, обладающих наивысшей аффинностью к антигену, что приводит к образованию высококачественных антител.

Макрофаги

Макрофаги составляют часть системы мононуклеарных фагоцитов (их происхождение, дифференцировка и роль в воспалении обсуждены в главе 2). Здесь следует лишь подчеркнуть, что они выполняют важную функцию в индукции и эффекторной фазе приобретенного иммунного ответа, а именно:

- макрофаги, фагоцитировавшие микробы и белковые антигены, осуществляют процессинг антигенов и презентуют пептидные фрагменты Т-клеткам. Таким образом, в процессе активации Т-клеток макрофаги функционируют в качестве АПК;
- макрофаги являются ключевыми эффекторными клетками при некоторых формах клеточного иммунитета, элиминируя внутриклеточные микробы. При таком ответе Т-клетки активируют макрофаги и усиливают их способность уничтожать поглощенные микробы (см. далее);
- макрофаги участвуют также в эффекторной фазе гуморального иммунитета. Как указано в главе 2, макрофаги активно фагоцитируют и разрушают микробы, опсонизированные IgG или C3b.

Естественные клетки-киллеры

НК-клетки составляют 10–15% лимфоцитов периферической крови. Они не экспрессируют TCR или Ig. Морфологически НК-клетки несколько крупнее малых лимфоцитов и содержат большое число азурофильных гранул, поэтому их также называют *большими гранулярными лимфоцитами*. НК-клетки обладают способностью убивать инфицированные и опухолевые клетки, не нуждаясь в предварительном контакте с этими клетками или в активации под их влиянием. Эта способность делает НК-клетки первой линией защиты от вирусных инфекций и, возможно, от некоторых опухолей. Обычно для идентификации НК-клеток служат две молекулы на их поверхности — CD16 и CD56. Молекула CD16 представляет собой Fc-рецептор для IgG, и благодаря ее присутствию НК-клетки приобретают способность лизировать опсонизированные IgG клетки-мишени. Этот феномен известен под названием *антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности*.

Функциональная активность НК-клеток регулируется балансом между сигналами, идущими от активирующих и ингибирующих рецепторов [10] (рис. 6.5). Существует много типов активирующих рецепторов, из которых лучше всего изучено семейство NKG2D. Рецепторы NKG2D распознают поверхностные молекулы, индуцированные под влиянием различных видов стресса, таких как инфекция и повреждение ДНК. Ингибирующие рецепторы НК-клеток распознают собственные молекулы МНС класса I организма, экспрессируемые всеми нормальными клетками. Эти рецепторы принадлежат к двум главным семействам:

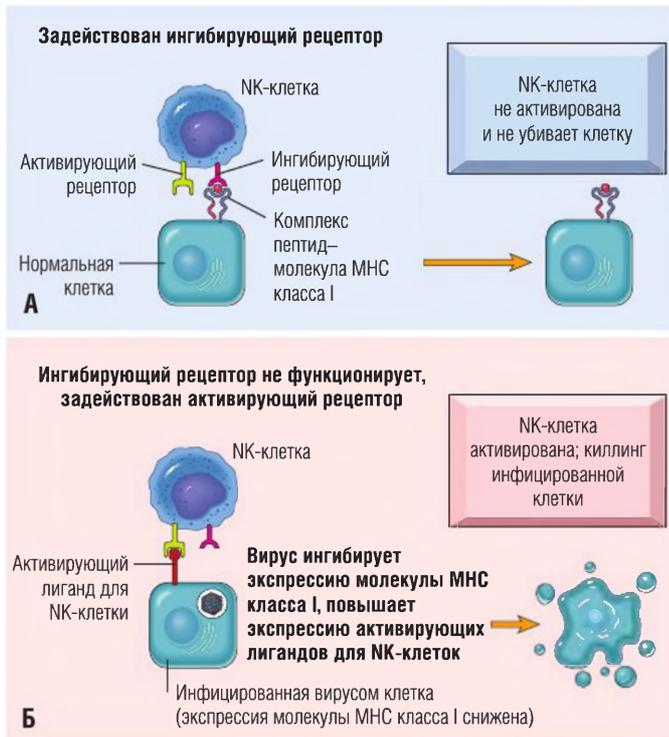


РИС. 6.5 Активирующие и ингибирующие рецепторы естественных клеток-киллеров (НК-клеток). **(А)** Нормальные клетки экспрессируют молекулы класса I собственного главного комплекса гистосовместимости (МНС), распознаваемые ингибирующими рецепторами, благодаря чему НК-клетки не атакуют собственные клетки. Обратите внимание, что здоровые клетки могут экспрессировать лиганды для активирующих рецепторов или не экспрессировать их (как показано), однако они не активируют НК-клетки, т.к. взаимодействуют с ингибирующими рецепторами. **(Б)** У инфицированных и подвергнутых стрессу клеток экспрессия молекул МНС класса I снижена, поэтому ингибирующие рецепторы не активируются и экспрессируются лиганды для активирующих рецепторов. В результате НК-клетки активируются и убивают инфицированные клетки.

Ig-подобным рецепторам НК-клеток и семейству лектинов CD94 (белков, распознающих углеводы). Ингибирующие рецепторы предотвращают действие НК-клеток на неизменные клетки. Вирусные инфекции или неопластическая трансформация часто индуцируют экспрессию клетками лигандов для активирующих рецепторов и в то же время снижают экспрессию молекул МНС класса I. В результате баланс сдвигается в сторону активации и инфицированные или опухолевые клетки уничтожаются.

НК-клетки секретируют также цитокины, в частности IFN- γ , стимулирующий способность макрофагов разрушать микробы. Так макрофаги выполняют функцию ранней защиты от внутриклеточных микробных инфекций. Активность НК-клеток регулируют многие цитокины, включая IL-2, IL-12 и IL-15. IL-2 и IL-15 стимулируют пролиферацию НК-клеток, в то время как IL-12 активирует киллинг и секрецию IFN- γ .

Органы иммунной системы

Иммунная система состоит из *генеративных* (называемых также *первичными* или *центральными*) лимфоидных органов, в которых Т- и В-лимфоциты созревают

и становятся компетентными для ответа на антигены, и *периферических* (или *вторичных*) лимфоидных органов, где происходит инициация приобретенного иммунного ответа на микробы.

Генеративные лимфоидные органы

Основными генеративными лимфоидными органами являются тимус, где развиваются Т-клетки, и костный мозг — место образования всех клеток крови и созревания В-лимфоцитов (см. главу 13).

Периферические лимфоидные органы

Периферические лимфоидные органы состоят из лимфатических узлов, селезенки и лимфоидной ткани кожи и слизистых оболочек. Эти органы предназначены для концентрации антигенов, АПК и лимфоцитов; строение этих органов обеспечивает оптимальное взаимодействие данных клеток и развитие приобретенного иммунного ответа.

Лимфатические узлы представляют собой агрегаты лимфоидной ткани, располагающиеся по ходу лимфатических сосудов по всему организму (рис. 6.6). По мере того как лимфа проходит через лимфатические узлы, находящиеся в них АПК взаимодействуют с микробными антигенами, поступающими через эпителий в ткани и попадающими в лимфу. Кроме того, дендритные клетки захватывают и транспортируют микробные антигены из эпителия по лимфатическим сосудам в лимфатические узлы. Таким образом, антигены микробов, проникающих через эпителий или колонизирующих ткани, накапливаются в дренирующих лимфоузлах.

Селезенка (орган, располагающийся в брюшной полости) выполняет ту же роль в иммунном ответе на антигены, присутствующие в кровотоке, что и лимфоузлы, осуществляющие иммунный ответ на антигены, находящиеся в лимфе. Кровь, поступающая в селезенку, проходит через сеть синусоидов. Дендритные клетки и макрофаги селезенки захватывают антигены из крови, протекающей через селезенку.

Лимфоидная ткань кожи и слизистых оболочек располагается под эпителием кожи, ЖКТ и дыхательных путей соответственно. Клетки этой системы отвечают на воздействие антигенов, проникающих через поврежденный эпителий. Глоточные миндалины и пейеровы бляшки кишечника представляют собой анатомические образования, состоящие из лимфоидной ткани. Одновременно в слизистых оболочках находится более 50% лимфоцитов (что служит отражением большого объема слизистых), и многие из этих клеток являются клетками памяти.

В периферической лимфоидной системе Т- и В-лимфоциты локализируются в разных местах (см. рис. 6.6). В лимфоузлах В-клетки концентрируются в дискретных структурах, называемых *фолликулами*, расположенных на периферии, в корковой области каждого узла. Если В-клетки недавно отвечали на антиген, то в фолликуле появляется *герминативный центр* (или *центр размножения*). Т-лимфоциты сосредоточены в паракортикальной области, прилежащей к фолликулам. Фолликулы содержат дендритные клетки, уча-

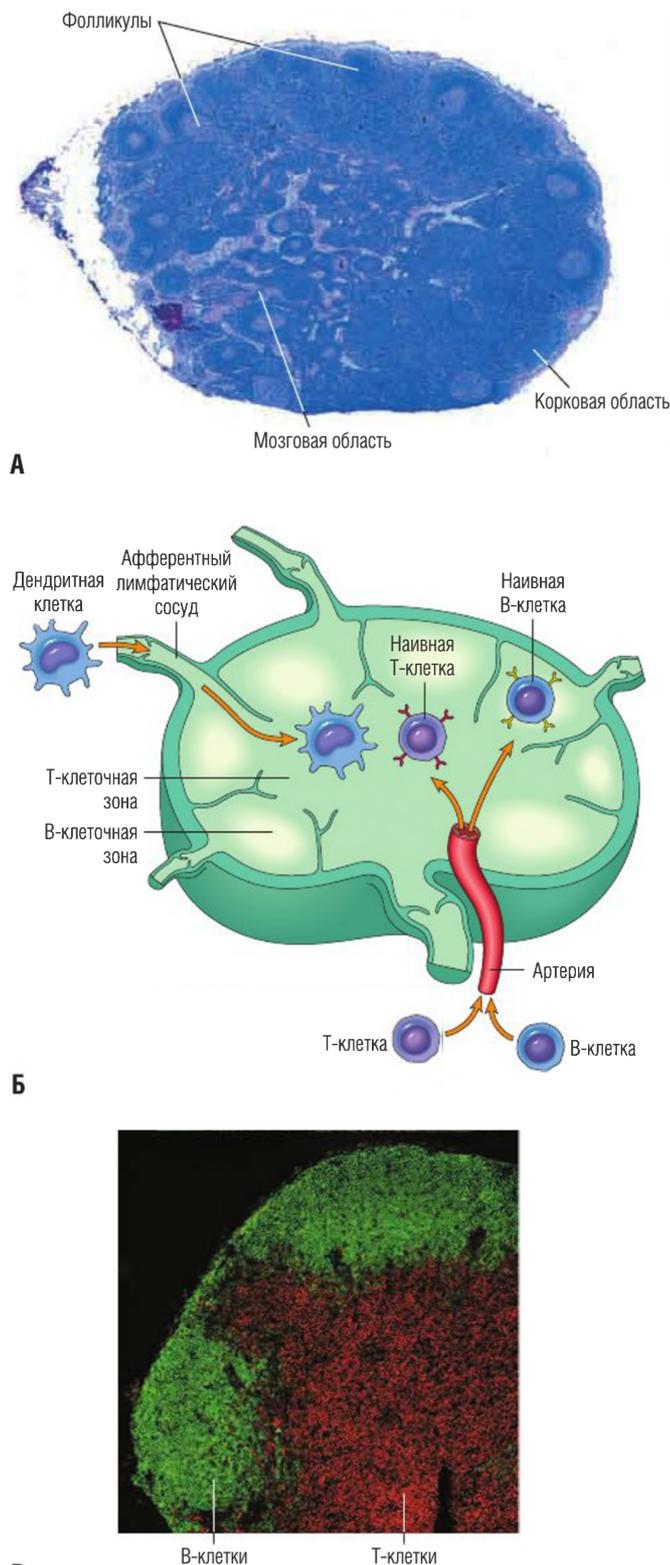


РИС. 6.6 Морфология лимфатического узла. (А) Гистологическая картина лимфоузла. Видны наружная, корковая область, содержащая фолликулы, и внутренняя, мозговая область. (Б) Схема раздельной локализации В- и Т-клеток в разных зонах лимфоузла. (В) Локализация В-клеток (окрашены в зеленый цвет иммунофлуоресцентным методом) и Т-клеток (окрашены в красный цвет) в лимфоузле [предоставлено Drs. Kathryn Pape, Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, MN].

ствующие в активации В-клеток, а в паракортикальной области присутствуют дендритные клетки, презентующие антигены Т-лимфоцитам. В селезенке Т-лимфоциты сконцентрированы в периартериолярных лимфоидных муфтах, окружающих мелкие артериолы, а В-клетки находятся в фолликулах.

Анатомическая организация периферических лимфоидных органов строго регулируется, обеспечивая развитие иммунного ответа [11–13]. Локализацию В- и Т-клеток в лимфоидных фолликулах и паракортикальной области, соответственно, контролируют хемокины, образующиеся в этих анатомических районах. После активизации лимфоцитов антигенами изменяется экспрессия хемокиновых рецепторов. В результате В- и Т-клетки покидают места своего обитания, мигрируют по направлению друг к другу и встречаются в краевых зонах фолликулов, где хелперные Т-клетки взаимодействуют с В-клетками и стимулируют их дифференцировку в антителопродуцирующие клетки.

Рециркуляция лимфоцитов

Лимфоциты постоянно рециркулируют между тканями и поступают в определенные участки. Наивные лимфоциты перемещаются в периферические лимфоидные органы, где происходит иммунный ответ, а эффекторный лимфоциты мигрируют в очаги инфекции и воспаления [14] (рис. 6.7). Процесс рециркуляции лимфоцитов особенно важен для Т-клеток, т.к. эффекторные Т-клетки должны располагаться и элиминировать микробы в очагах инфекции любой локализации. И наоборот, плазматические клетки остаются в лимфоидных органах, поскольку отсутствует необходимость их миграции в очаг инфекции: они секретируют антитела, которые переносятся в отдаленные ткани.

Наивные Т-лимфоциты, покинувшие тимус, мигрируют в лимфатические узлы и проникают в Т-клеточные зоны через специализированные посткапиллярные вены, называемые *венулами с высоким эндотелием* (см. рис. 6.7). В лимфоузле наивная Т-клетка, встретив антиген, который она специфически распознает на поверхности АПК, активируется. В ходе этого процесса изменяется экспрессия молекул адгезии и рецепторов хемокинов клеток. В конечном итоге дифференцированные эффекторные Т-клетки покидают лимфоузлы, поступают в кровоток и мигрируют в ткани, где присутствуют микробы.

Молекулы МНС: система презентации пептидов при приобретенном иммунном ответе

Поскольку молекулы МНС играют фундаментальную роль в распознавании антигенов Т-клетками и ассоциированы со многими аутоиммунными заболеваниями, необходимо дать краткий обзор структуры и функции этих молекул [15].

Молекулы МНС были открыты как продукты генов, вызывающие отторжение трансплантированных органов. Эти молекулы получили свое название, как только стало ясно, что они обуславливают тканевую совместимость между индивидами. Физиологическая

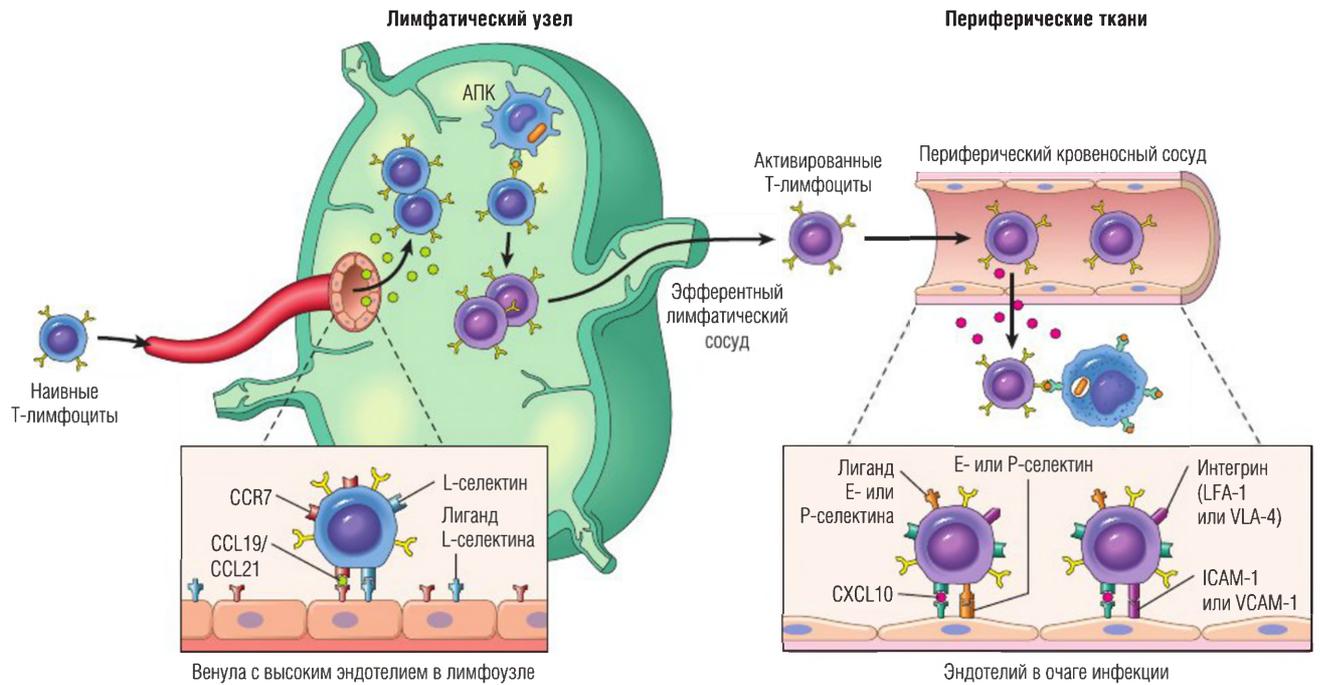


РИС. 6.7 Миграция наивных и эффекторных Т-лимфоцитов. Наивные Т-лимфоциты попадают в лимфоузлы в результате связывания L-селектина и интегрина с их лигандами на венах с высоким эндотелием. Хемокины, экспрессируемые в лимфоузлах (CCL19 и CCL21), связываются с рецепторами (CCR7) наивных Т-клеток, усиливая интегрин-зависимую адгезию и индуцируя миграцию клеток через стенку венул с высоким эндотелием. Активированные Т-лимфоциты, включая эффекторные клетки и клетки памяти, мигрируют в очаги инфекции в периферических тканях, и эта миграция опосредована E- и P-селектинами, интегринами и хемокинами, секретируемыми на участках воспаления (например, CXCL10), которые распознаются рецепторами хемокинов (например, CXCR3), экспрессируемыми активированными Т-клетками. ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1; VCAM-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия 1; АПК — антигенпрезентирующая клетка.

функция молекул МНС заключается в презентации пептидных фрагментов белков для распознавания их антигенспецифическими Т-клетками [16]. У человека гены, кодирующие основные молекулы гистосовместимости, образуют кластер, занимающий небольшой участок в 6-й хромосоме, называемый главным комплексом гистосовместимости. Кодируемые этими генами антигены составляют комплекс *лейкоцитарных антигенов человека* (HLA) (рис. 6.8), названный так потому, что впервые эти антигены были обнаружены на лейкоцитах с помощью специфических антисывороток. Комплекс HLA высокополиморфен, т.е. в популяции существует множество аллелей каждого МНС-гена и каждый индивид наследует одну серию этих аллелей, отличающихся от аллелей большинства других индивидов. Как будет показано далее, это обстоятельство создает существенное препятствие при трансплантации органов.

В зависимости от структуры, клеточного распределения и функций продукты МНС-генов делят на группы.

Молекулы МНС класса I. Экспрессируются всеми ядродержащими клетками и тромбоцитами. Их кодируют три тесно сцепленных локуса — *HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-C* (см. рис. 6.8). Каждая молекула МНС класса I представляет собой гетеродимер, состоящий из полиморфной α -цепи (тяжелая цепь, 44 кДа), нековалентно связанной с неполиморфным пептидом меньшего размера (12 кДа) — β_2 -микроглобулином, который кодируется вне МНС. Внеклеточная область α -цепи раз-

делена на три домена — α_1 , α_2 и α_3 . Исследование кристаллической структуры молекул МНС класса I выявило, что α_1 - и α_2 -домены образуют полость, где связывается пептид [16]. Полиморфные остатки располагаются на боковых сторонах и в области пептидсвязывающей полости; различное их расположение объясняет, почему разные аллели класса I связывают различные пептиды.

Молекулы МНС класса I презентуют пептиды, образующиеся из белков, например вирусные антигены, которые локализуются в цитоплазме и обычно продуцируются внутри клетки. Ассоциированные с молекулами МНС класса I пептиды распознаются лимфоцитами CD8+ (рис. 6.9А). Цитоплазматические белки расщепляются в протеасомах, и пептиды транспортируются в эндоплазматический ретикулум, где они связываются с вновь синтезированными молекулами МНС класса I [17]. Связанные с пептидами молекулы МНС также связываются с β_2 -микроглобулином, образуя стабильный тример, который транспортируется на клеточную поверхность. Неполномерный α_3 -домен молекул МНС класса I имеет участок, связывающийся с молекулой CD8, поэтому комплексы пептид-МНС класса I распознаются Т-клетками CD8+, которые функционируют как цитотоксические Т-лимфоциты (см. рис. 6.9А). В этом взаимодействии TCR распознает комплекс пептид-МНС, а молекула CD8, действуя как корецептор, связывается с тяжелыми цепями класса I. Так цитотоксические Т-лимфоциты CD8+ распознают пептиды, образующиеся из

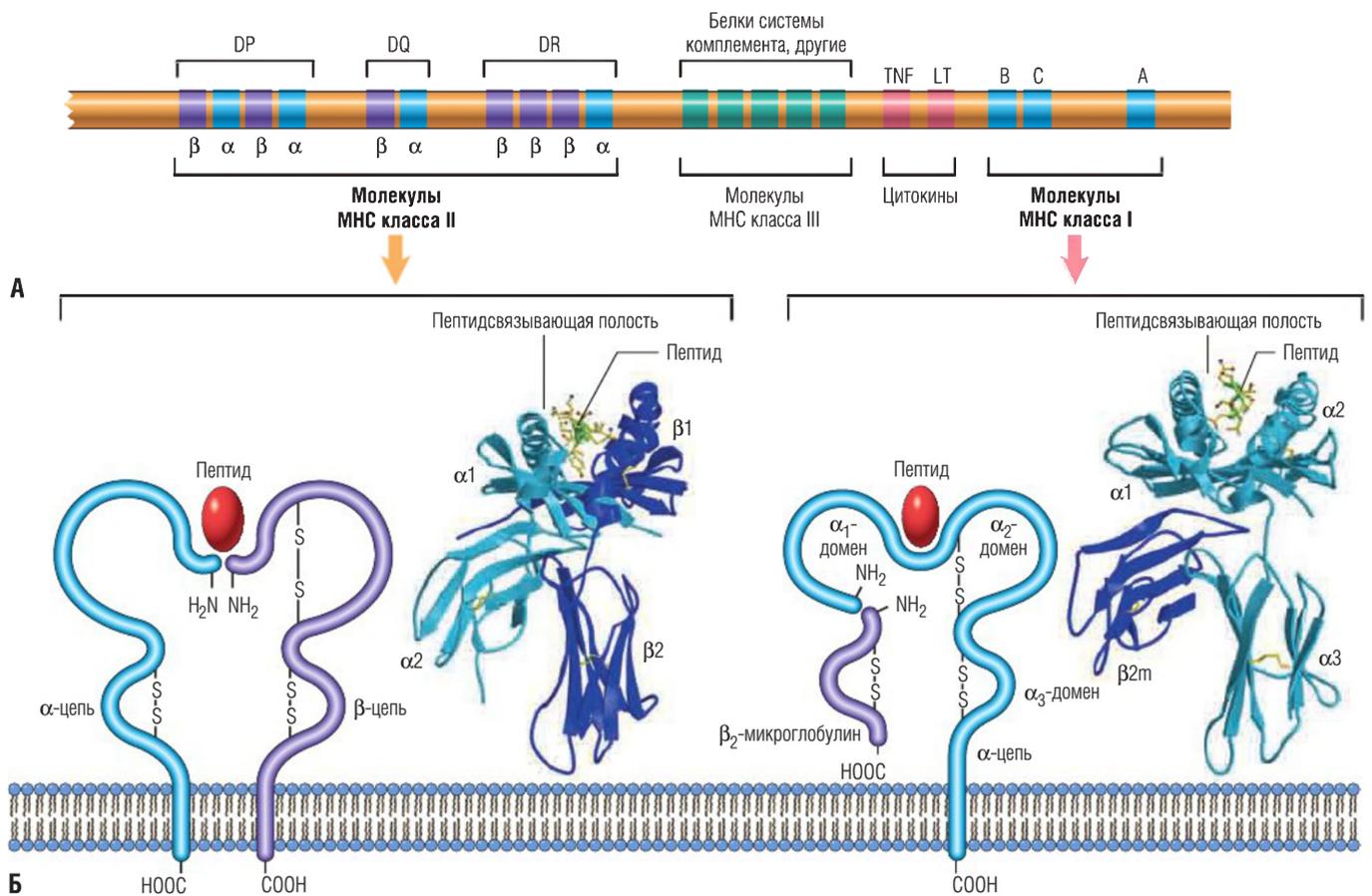


РИС. 6.8 Комплекс HLA и структура молекул HLA. **(А)** Расположение генов комплекса HLA (положение, величина и расстояния между генами даны в произвольном масштабе). Гены, кодирующие различные белки, которые участвуют в процессинге антигена (транспортеры, связанные с процессингом антигена компоненты протеасом и HLA-DM), располагаются в области класса II (не показаны). **(Б)** Схематическое изображение и кристаллическая структура молекул HLA классов I и II. LT — липопротейн; МНС — главный комплекс гистосовместимости; TNF — фактор некроза опухоли [предоставлено Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena, CA].

присутствующих в цитоплазме микробов (обычно вирусов) или в опухолях, и убивают клетки, в которых находятся эти инфекционные патогены или опухолевые клетки. Поскольку Т-клетки CD8⁺ распознают пептиды только в том случае, если они презентированы в составе комплекса с собственными молекулами МНС класса I, то говорят, что Т-клетки CD8⁺ *рестриктированы по МНС класса I*. Поскольку одна из важных функций цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺ заключается в элиминации вирусов, способных инфицировать любые ядродержащие клетки, важно, что все эти клетки экспрессируют молекулы HLA класса I, поэтому находятся под надзором Т-клеток CD8⁺.

Молекулы МНС класса II. Эти молекулы кодируются в области, называемой *HLA-D*, состоящей из трех субрегионов — *HLA-DP*, *HLA-DQ* и *HLA-DR*. Каждая молекула МНС класса II представляет собой гетеродимер и состоит из двух нековалентно связанных цепей, α и β , которые являются полиморфными. Внеклеточная часть обеих цепей содержит два домена: α (α_1 , α_2) и β (β_1 , β_2). Изучение кристаллической структуры молекул МНС класса II показало, что они, подобно молекулам МНС класса I, имеют пептидсвязывающую

полость, открытую наружу [16] (см. рис. 6.8) и образованную α_1 - и β_1 -доменами. В этой части молекулы обнаруживаются наиболее выраженные различия между большинством аллелей класса II. Как и в случае молекул МНС класса I, полиморфизм молекул МНС класса II обусловлен различиями в связывании антигенных пептидов.

Молекулы МНС класса II обычно презентруют антигены микробов, располагающихся внеклеточно, и растворимых белков, интернализированные клетками в везикулы (см. рис. 6.9Б). Поглощенные белки протеолитически расщепляются в эндосомах или лизосомах, и образующиеся пептиды связываются в везикулах с гетеродимерами класса II; сформированные стабильные комплексы пептид–МНС транспортируются на клеточную поверхность. β_2 -домен класса II имеет связывающий участок для молекулы CD4, поэтому комплекс пептид–МНС класса II распознается Т-клетками CD4⁺, функционирующими как хелперные клетки. В этом взаимодействии молекула CD4 действует в качестве корецептора. Поскольку Т-клетки CD4⁺ могут распознавать антигены только в контексте собственных молекул МНС класса II, их называют *рестриктированными по МНС класса II*. В отличие от

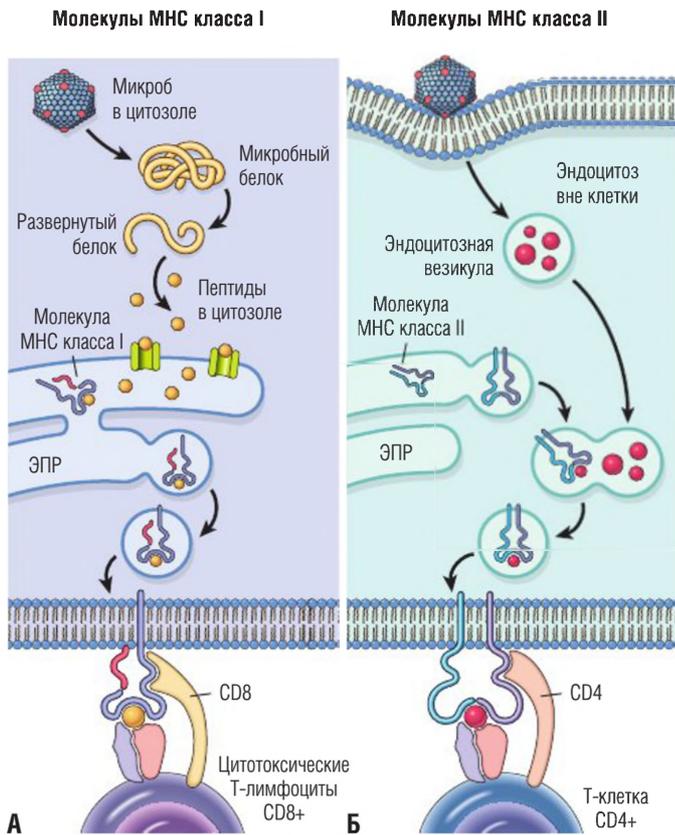


РИС. 6.9 Процессинг антигена и его презентация молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС). **(А)** В случае презентации молекулами МНС класса I пептиды, образующиеся из белков в цитозоле, транспортируются в эндоплазматический ретикулум (ЭПР), где связываются с молекулами МНС класса I. Комплексы пептид–МНС класса I транспортируются на клеточную поверхность и презентуются для распознавания цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8+. **(Б)** В случае презентации молекулами МНС класса II белки попадают в эндоцитозные везикулы и расщепляются на пептиды, которые связываются с молекулами МНС класса II, поступающими в те же самые везикулы. Комплексы пептид–МНС класса II экспрессируются на клеточной поверхности и распознаются Т-клетками CD4+.

молекул МНС класса I молекулы МНС класса II экспрессируют главным образом клетки, презентующие поглощенные антигены и помогающие отвечать Т-клеткам (макрофагам, В-лимфоцитам и дендритным клеткам).

МНС-локус. МНС-локус содержит гены, кодирующие некоторые компоненты системы комплемента и цитокины — TNF и лимфотоксин, а также некоторые белки, не играющие очевидной роли в деятельности иммунной системы. МНС-локус класса II содержит гены, кодирующие многие белки, которые участвуют в процессинге и презентации антигенов, в частности компоненты протеасом, пептидный транспортер и молекулы, подобные классу II, называемые DM, которые способствуют связыванию пептидов с молекулами МНС класса II.

Комбинацию аллелей HLA у каждого индивида называют *гаплотипом HLA*. Всякий индивид наследует по одному набору HLA-генов от каждого родителя, поэтому обычно экспрессирует две различные молекулы каждого локуса. Вследствие полиморфизма HLA-

локусов в популяции существует практически бесчисленное множество комбинаций молекул, и каждый индивид экспрессирует на поверхности своих клеток МНС-профиль, отличающийся от гаплотипов большинства других индивидов. Предполагается, что полиморфизм обеспечивает способность индивиду данного вида презентировать любой микробный пептид и тем самым обеспечить защиту от любой инфекции. Вместе с тем полиморфизм создает ситуацию, когда практически невозможно найти индивидов (за исключением идентичных близнецов), экспрессирующих одинаковые молекулы МНС, поэтому организм этих индивидов распознает трансплантат другого как чужеродный объект, который неизбежно подвергнется атаке со стороны иммунной системы реципиента.

Молекулы МНС играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа Т-клеток, которая осуществляется несколькими путями. Во-первых, поскольку разные антигенные пептиды связываются с различными молекулами МНС, у индивида иммунный ответ на белковый антиген возникает лишь в том случае, когда наследуется ген (или гены), кодирующий те молекулы МНС, которые способны связывать пептиды данного антигена и презентировать их Т-клеткам. Последствия наследования данного МНС-гена (т.е. класса II) зависят от природы антигена, связывающегося с молекулами МНС класса II. Например, если антиген представляет собой пептид из цветочной пыльцы, индивид, экспрессирующий молекулы МНС класса II, способные его связывать, будет генетически предрасположенным к аллергическим реакциям на пыльцу. И наоборот, наследственная способность связывать бактериальный пептид может обусловить резистентность к инфекции за счет продукции протективных антител. Во-вторых, в результате сегрегации цитоплазматических и интернализированных антигенов молекулы МНС обеспечивают индукцию адекватного иммунного ответа на различные микробы: действие цитотоксических Т-лимфоцитов на цитоплазматические микробы, а антител и макрофагов (для активации и тех и других нужны хелперные Т-клетки) — на микробы, располагающиеся внеклеточно.

Связь заболеваний с типами HLA

Различные заболевания ассоциируются с наследованием определенных аллелей HLA (табл. 6.1) [18]. Наиболее выражена связь анкилозирующего спондилита с *HLA-B27*. У индивидов, наследующих этот аллель HLA класса I, относительный риск развития этого заболевания в 90 раз больше по сравнению с лицами без *HLA-B27*. Заболевания, ассоциирующиеся с *HLA*-локусом, можно объединить в следующие категории:

- *воспалительные заболевания*, включая анкилозирующий спондилит и некоторые постинфекционные артропатии; все они ассоциируются с *HLA-B27*;
- *аутоиммунные заболевания*, включая аутоиммунные эндокринопатии, ассоциируются главным образом с аллелями *DR*-локуса;

ТАБЛИЦА 6.1 Связь аллелей HLA с воспалительными заболеваниями

Заболевание	Аллель HLA	Относительный риск (%)
Анкилозирующий спондилит	B27	90–100
Постгонококковый артрит	B27	14
Острый передний увеит	B27	14
Ревматоидный артрит	DR4	4
Хронический активный гепатит	DR3	13
Первичный синдром Шегрена	DR3	9
Сахарный диабет типа I	DR3	5
	DR4	6
	DR3/DR4	20

HLA — лейкоцитарные антигены человека.

- наследуемые нарушения метаболизма, например дефицит 21-гидроксилазы (*HLA-BW47*) и наследственный гемохроматоз (*HLA-A*).

Механизмы, лежащие в основе этих связей, еще не вполне понятны. При иммунологических и воспалительных заболеваниях наследование определенных аллелей HLA, вероятно, влияет на ответ Т-клеток, однако трудно установить, как это происходит. При некоторых заболеваниях (например, при дефиците 21-гидроксилазы) имеет место сцепление, поскольку ассоциированный с заболеванием ген, в данном случае ген 21-гидроксилазы, картируется в комплексе HLA. Подобным образом при наследственном гемохроматозе мутантный ген *HFE* картируется внутри *HLA*-локуса. Белок *HFE* структурно напоминает молекулы МНС, однако его функция состоит в регуляции транспорта железа (см. главу 18).

Цитокины: молекулы-посредники иммунной системы

Индукция и регуляция иммунного ответа связаны с множественными взаимодействиями лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, других клеток воспаления (в частности, нейтрофилов) и эндотелиальных клеток. Некоторые из этих взаимодействий происходят путем клеточного контакта, однако многие взаимодействия, как и эффекторные функции лейкоцитов, опосредованы секретлируемыми, действующими на коротком расстоянии медиаторами — цитокинами. Цитокины, осуществляющие связь между лейкоцитами, называют *интерлейкинами*. Большинство цитокинов обладает широким спектром эффектов, некоторые из цитокинов продуцируются клетками различных типов. Цитокины относят к разным функциональным классам, многие из них принадлежат к нескольким:

- цитокины врожденного иммунитета быстро образуются в ответ на микробы и другие стимулы; в основном их продуцируют макрофаги, дендритные клетки и НК-клетки; эти цитокины

обеспечивают воспаление и противовирусную защиту; к ним относят TNF, IL-1, IL-2, IL-12, IFN типа I, IFN- γ и хемокины (см. главу 2);

- цитокины приобретенного иммунитета образуются главным образом Т-лимфоцитами CD4⁺ в ответ на антиген и другие сигналы; эти цитокины стимулируют пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов и активируют эффекторные клетки. Основными в этом классе являются IL-2, IL-4, IL-5, IL-17 и IFN- γ (об их роли в иммунном ответе см. далее);
- некоторые цитокины стимулируют кроветворение и несут название *колониестимулирующих факторов*, т.к. способны стимулировать образование колоний клеток крови из клеток-предшественников костного мозга (см. главу 13). Функции этих цитокинов состоят в увеличении числа лейкоцитов во время иммунного и воспалительного ответов и восполнении численности убывающих в ходе этих ответов клеток.

Цитокины применяют с различными терапевтическими целями. Подавление продукции или действия цитокинов легло в основу методов устранения болезнетворных эффектов воспаления и предупреждения повреждения тканей в результате нежелательных иммунных реакций. Например, у больных ревматоидным артритом очень эффективны антагонисты TNF, что является примером рационально разработанной терапии с учетом молекулярной мишени действия. С другой стороны, для иммунотерапии (усиления иммунитета против опухолей или микробных инфекций) могут быть использованы рекомбинантные цитокины.

АКТИВАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ И ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Любой приобретенный иммунный ответ развивается поэтапно: распознавание антигена, активация пролиферации специфических лимфоцитов и их дифференцировка в эффекторные клетки и клетки памяти, элиминация антигена и затухание иммунного ответа с образованием долгоживущих клеток памяти. Основные процессы, происходящие на каждом этапе, рассмотрены далее. Общие принципы применимы как к защитному иммунному ответу на микробы, так и к патологическим иммунным реакциям, повреждающим организм.

Презентация и распознавание антигенов

Лимфоциты, специфические ко множеству антигенов, присутствуют до встречи с антигеном, однако при его воздействии происходят селекция специфических клеток и их активация. Эта фундаментальная концепция носит название *гипотеза клональной селекции*. Соответственно этой гипотезе антиген-специфические клоны лимфоцитов появляются до воздействия антигена и независимо от него. Клетки одного клона имеют идентичные антигенные рецепторы, которые отличаются от рецепторов всех других клонов. Установлено, что существует $\approx 10^7$ – 10^9 различных специфичностей

в общем пуле, состоящем у взрослых индивидов из $\approx 10^{12}$ лимфоцитов. Таким образом, система приобретенного иммунитета может распознать по крайней мере 10^{12} антигенов. Отсюда следует, что число лимфоцитов, специфических для любого из антигенов, очень невелико — 1 на 10^5 – 10^6 клеток. Чтобы столь малое число лимфоцитов могло встретиться с антигеном на каком-либо участке организма, иммунная система снабжена специализированными механизмами захвата антигенов и их представления лимфоцитам. Дендритные клетки, локализованные в эпителии и различных тканях, захватывают микробы и их белковые антигены и переносят их в дренирующие лимфоузлы (рис. 6.10) [19]. Здесь антигены процессируются и презентуются в комплексе с молекулами МНС на клеточной поверхности (см. рис. 6.9).

В-лимфоциты используют свои антигенные рецепторы (мембраносвязанные молекулы антител) для распознавания антигенов различных химических типов, включая белки, полисахариды и липиды.

Одновременно с распознаванием Т- и В-лимфоцитами микробных антигенов происходит активация врожденного иммунного ответа. В случае иммунизации белковым антигеном врожденный иммунный ответ индуцирует адъювант, вводимый вместе с антигеном. Во время врожденного иммунного ответа микробы активируют экспрессию АПК молекул, называемых *костимуляторами*, и секрецию цитокинов, стимулирующих пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов. Основными костимуляторами Т-клеток служат белки В7 (CD80 и CD86), которые экспрессируются АПК; эти белки распознают рецептор CD28 наивных Т-клеток [20]. Таким образом, антиген (сигнал 1) и костимулирующие молекулы, продуцируемые в течение врожденного иммунного ответа (сигнал 2), функционируют совместно, активируя антиген-специфические лимфоциты (см. рис. 6.3). Запускаемый микробами сигнал 2 свидетельствует, что приобретенный иммунный ответ индуцируют микробы, а не безвредные вещества. В случае иммунного ответа на опухоли и трансплантаты сигнал 2 могут индуцировать вещества, высвобождаемые из некротических клеток.

Реакции и функции Т- и В-лимфоцитов существенно различаются, поэтому лучше всего рассматривать их отдельно.

Клеточный иммунитет: активация Т-лимфоцитов и элиминация внутриклеточных микробов

Наивные Т-лимфоциты активируются антигеном и костимуляторами в периферических лимфоидных органах, пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки, которые мигрируют в любой участок организма, где присутствует антиген (см. рис. 6.10). Одной из наиболее ранних реакций хелперных Т-клеток CD4+ является секреция цитокина IL-2 и экспрессия его высокоаффинных рецепторов. IL-2 представляет собой фактор роста, который действует на эти Т-лимфоциты и стимулирует их пролиферацию, при-

водя к повышению числа антиген-специфических лимфоцитов. Функции хелперных Т-клеток опосредованы комбинированным действием лиганда CD40 (CD40L) и цитокинов. После распознавания антигенов, презентированных макрофагами или В-лимфоцитами, хелперные Т-клетки CD4+ экспрессируют CD40L, взаимодействующий с CD40 на макрофагах или В-клетках и активирующий их.

Некоторые из потомков размножившихся Т-клеток дифференцируются в эффекторные клетки, секретирующие различные наборы цитокинов и тем самым выполняющие различные функции (рис. 6.11) [21]. Лучше всего исследованы субпопуляции T_H1 -клеток и T_H2 -клеток — дифференцированных хелперных Т-клеток CD4+. T_H1 -клетки секретируют цитокин IFN- γ , сильный активатор макрофагов. Сочетание процессов активации, опосредованных CD40 и IFN- γ , приводит к индукции микробицидных веществ в макрофагах, разрушающих поглощенные ими микробы. T_H2 -клетки образуют IL-4, который стимулирует дифференцировку В-клеток в секретирующие IgE плазматические клетки, и IL-5, активирующий эозинофилы. Эозинофилы и тучные клетки связываются с покрытыми IgE патогенами (например, с паразитическими гельминтами) и элиминируют паразитов. Третья субпопуляция Т-клеток CD4+, открытая недавно, получила название «субпопуляция T_H17 -клеток», поскольку эти клетки продуцируют цитокин IL-17 [22, 23]. Эти клетки характеризуются выраженной способностью мобилизовать нейтрофилы и моноциты и тем самым играют главную роль в некоторых воспалительных заболеваниях. Также клетки осуществляют защиту от некоторых инфекций, вызываемых бактериями и грибами, при которых существенное значение имеет нейтрофильное воспаление. Образование и функции этих субпопуляций Т-клеток подробнее будут рассмотрены при обсуждении реакции гиперчувствительности.

Активированные лимфоциты CD8+ дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты, которые уничтожают клетки, содержащие микробы. Разрушая инфицированные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты устранивают резервуар инфекции.

Гуморальный иммунитет: активация В-лимфоцитов и элиминация микробов, располагающихся внеклеточно

В результате активации В-лимфоциты пролиферируют и дифференцируются в плазматические клетки, которые секретируют антитела различных классов, обладающие разными функциями (рис. 6.12). Для молекул многих полисахаридных и липидных антигенов характерно присутствие многочисленных идентичных *эпитопов* (*антигенных детерминант*), способных связываться с многими антигенными рецепторами В-клетки и инициировать процесс активации В-клеток. Типичные глобулярные белковые антигены лишены способности связываться со многими антигенными рецепторами, и для полноценного ответа В-клеток на белковые антигены нужно участие хелперных Т-клеток CD4+ [24]. В-клетки поглощают

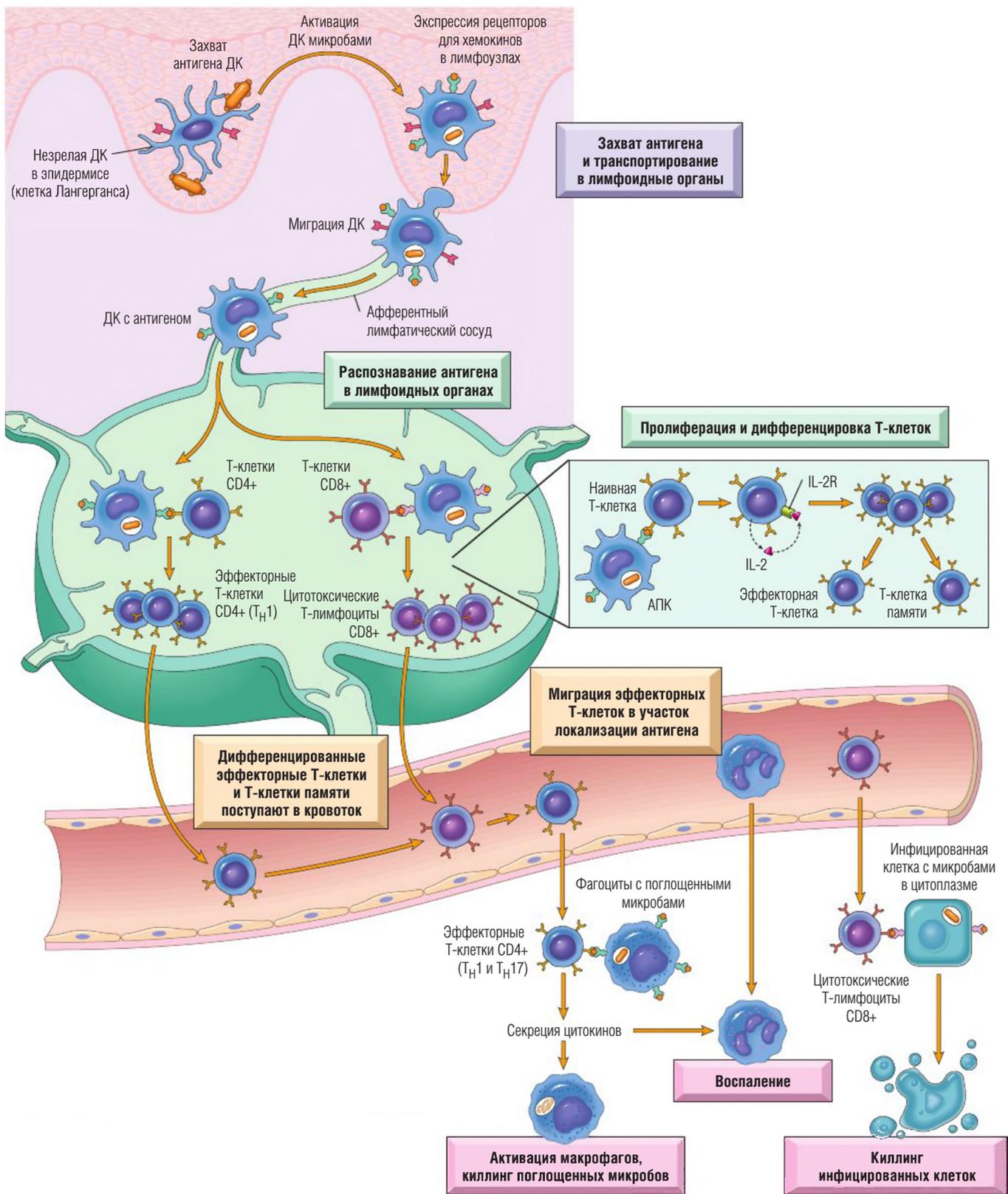
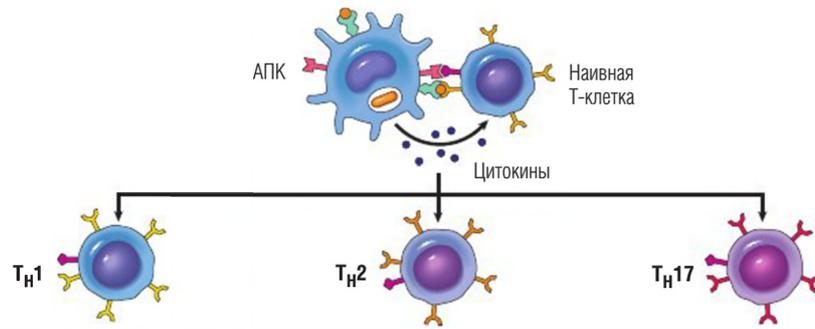


РИС. 6.10 Клеточно-опосредованный иммунитет. Дендритные клетки (ДК) захватывают микробные антигены в эпителии и тканях и транспортируют их в лимфоузлы. В течение этого процесса ДК созревают и экспрессируют на высоком уровне молекулы МНС и костимуляторы. Наивные Т-клетки распознают ассоциированные с МНС пептидные антигены, презентированные ДК. Т-клетки активируются, пролиферируют и дифференцируются в эффекторные Т-клетки и Т-клетки памяти, мигрирующие в очаг инфекции и выполняющие разнообразные функции. Эффекторные Т-клетки CD4+ субпопуляции Т_H1 распознают антигены микробов, поглощенных фагоцитами, активируют их и индуцируют воспаление. Цитотоксические Т-лимфоциты CD8+ убивают инфицированные клетки, содержащие микробы в цитоплазме. На рисунке не показаны Т_H2-клетки, имеющие особое значение в защите от гельминтов. Некоторые активированные Т-клетки дифференцируются в долгоживущие Т-клетки памяти. Т_H — хелперные Т-клетки; АПК — антиген-презентирующая клетка.



Секретируемые цитокины	IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17, IL-22, хемокины
Цитокины, индуцирующие эти субпопуляции	IFN- γ , IL-12	IL-4	TGF- β , IL-6, IL-1, IL-23
Иммунные реакции	Активация макрофагов, стимуляция продукции IgG-антител	Стимуляция продукции IgE, активация тучных клеток и эозинофилов	Мобилизация нейтрофилов и моноцитов
Защита от	Внутриклеточных микробов	Паразитических гельминтов	Располагающихся внеклеточно бактерий, грибов
Роль в патологии	Иммуноопосредованные хронические воспалительные заболевания (часто аутоиммунные)	Аллергические болезни	Иммуноопосредованные хронические воспалительные заболевания (часто аутоиммунные)

РИС. 6.11 Субпопуляции хелперных T-клеток (T_H). В ответ на стимуляцию (осуществляемую главным образом цитокинами) во время распознавания антигена наивные T-клетки $CD4^+$ могут дифференцироваться в популяции эффекторных клеток, продуцирующих различные наборы цитокинов и выполняющих разные функции. На рисунке в суммарном виде представлены основные иммунные реакции, вызываемые каждой субпопуляцией, и их роль в защите организма и при иммунологических заболеваниях. IFN — интерферон; Ig — иммуноглобулин; IL — интерлейкин; TGF — трансформирующий фактор роста; АПК — антигенпрезентирующая клетка.

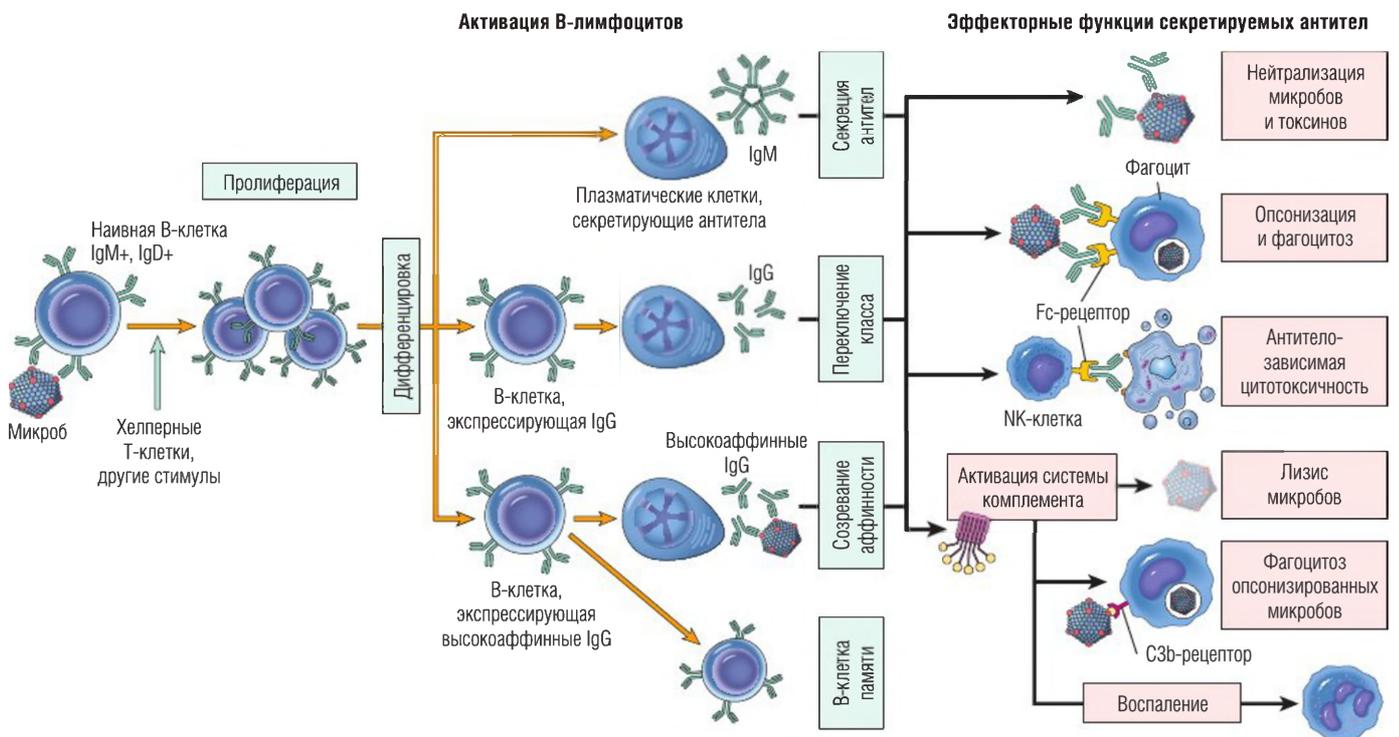


РИС. 6.12 Гуморальный иммунитет. Наивные В-клетки распознают антигены, и под влиянием хелперных T-клеток и других стимулов (не показаны) активируются, пролиферируют и дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие антитела. В некоторых из активированных В-клеток происходит переключение класса тяжелых цепей и созревание аффинности, а некоторые становятся долгоживущими клетками памяти. Антитела, содержащие тяжелые цепи различных классов, выполняют разные эффекторные функции. Ig — иммуноглобулин; NK-клетка — естественная клетка-киллер.

белковые антигены, которые поступают в везикулы и разрушаются в них. Образующиеся после связывания с молекулами МНС пептиды распознаются хелперными Т-клетками, которые экспрессируют CD40L и секретируют цитокины, активирующие В-клетки.

Каждая плазматическая клетка секретирует антитела, имеющие антигенсвязывающие участки, идентичные таковым у антител, присутствующих на клеточной поверхности (В-клеточных рецепторов) и распознающих антиген в первую очередь. Полисахариды и липиды стимулируют продукцию антител, относящихся главным образом к IgM. Белковые антигены с помощью хелперных Т-клеток, активированных посредством CD40L и цитокинов, индуцируют образование антител различных классов, или изотипов, иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgE). К цитокинам, индуцирующим переключение класса, относятся IFN- γ и IL-4. Хелперные Т-клетки также стимулируют продукцию антител с высокой аффинностью к антигену. Этот процесс, называемый *созреванием аффинности*, повышает качество гуморального иммунного ответа. Переключение класса и созревание аффинности происходят главным образом в герминативных центрах, образуемых пролиферирующими В-клетками, особенно в случае зависящего от хелперных Т-клеток ответа на белковые антигены.

Гуморальный иммунный ответ обуславливает гибель микробов различными путями (см. рис. 6.12). Антитела связываются с микробами, нейтрализуя их, т.е. лишая возможности инфицировать клетки. IgG-антитела опсонизируют микробы, делая их мишенью для фагоцитоза, т.к. фагоциты (нейтрофилы и макрофаги) экспрессируют рецепторы для Fc-фрагмента молекулы IgG. IgG и IgM активируют систему комплемента по классическому пути, и компоненты системы комплемента способствуют фагоцитозу и разрушению микробов. Продукцию большинства опсонизирующих и комплементсвязывающих IgG-антител стимулируют хелперные T_H1-клетки, отвечающие на многие бактерии и вирусы; так запускается защитный ответ на большинство бактерий и вирусов. Некоторые антитела выполняют особые функции в определенных анатомических районах. Эпителий слизистых оболочек секретирует IgA-антитела, нейтрализующие микробы в просвете дыхательных путей и ЖКТ (а также в других органах, покрытых слизистой оболочкой). IgG активно транспортируется через плаценту и защищает новорожденного, пока не созреет его собственная иммунная система. IgE и эозинофилы взаимодействуют, уничтожая паразитов, в основном за счет высвобождения содержимого гранул эозинофилов, токсичного для гельминтов. T_H2-клетки секретируют цитокины, стимулирующие продукцию IgE и активирующие эозинофилы, таким образом, ответ на гельминты осуществляется под контролем T_H2-клеток.

Период полужизни большинства циркулирующих IgG-антител составляет ≈ 3 нед. Некоторые плазматические клетки, секретирующие антитела, мигрируют в костный мозг и живут там годами, продолжая продуцировать небольшое количество антител.

Затухание иммунного ответа и иммунологическая память

Большая часть эффекторных лимфоцитов, индуцированных инфекционным патогеном, погибает путем апоптоза после элиминации микробов. Таким образом, иммунная система возвращается в исходное состояние покоя. В результате инициальной активации лимфоцитов образуются *долгоживущие клетки памяти*, способные жить годами после инфекции. Клетки памяти представляют собой расширенный пул антиген-специфических лимфоцитов (более многочисленный, чем пул наивных клеток, специфических к любому антигену и присутствующих до встречи с ним), которые реагируют быстрее и более эффективно при повторной встрече с данным антигеном, чем наивные клетки [25]. Именно генерация клеток памяти является важнейшей задачей вакцинации. Характеристики важнейших положений иммунологии создают основу для изучения заболеваний иммунной системы. Далее будут рассмотрены реакции гиперчувствительности (расстройства, обусловленные чрезмерной активностью иммунной системы), реакции отторжения трансплантата и иммунодефицитные заболевания, связанные с дефектами иммунной системы. В заключение будет описан амилоидоз — заболевание, часто ассоциированное с иммунными и воспалительными болезнями.

Гиперчувствительность и аутоиммунные заболевания

МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Индивидов, которые уже подвергались воздействию антигена, называют *сенсibilизированными*. Иногда повторное воздействие того же антигена вызывает патологическую реакцию; такие реакции называют *реакциями гиперчувствительности*, т.е. избыточного ответа на антиген. Существует несколько важных общих признаков гиперчувствительности:

- *гиперчувствительность может быть вызвана как экзогенными, так и эндогенными антигенами.* Окружающая человека среда изобилует веществами, способными индуцировать иммунный ответ. Экзогенными антигенами могут быть цветочная пыльца и пища, лекарственные средства, микробы, различные химические вещества и некоторые продукты крови, используемые в клинической практике. Иммунный ответ на эти экзогенные антигены может принимать различные формы, начиная с дискомфорта (например, кожного зуда) и заканчивая потенциально опасными для жизни расстройствами (например, бронхиальной астмой и анафилаксией). Патологические иммунные реакции также могут быть вызваны эндогенными тканевыми антигенами. Иммунный ответ на аутологичные антигены, или аутоантигены, лежит в основе аутоиммунных заболеваний;

- развитие гиперчувствительности (как аллергических, так и аутоиммунных расстройств) часто ассоциировано с наследованием особых генов предрасположенности. Это могут быть HLA-гены и многие не-HLA-гены. Примеры будут приведены далее при описании соответствующих болезней;
- гиперчувствительность отражает наличие дисбаланса между эффекторными механизмами иммунного ответа и механизмами регуляции, ограничивающими такой ответ в нормальных пределах. Этот признак будет описан далее при рассмотрении аутоиммунитета.

Болезни, патогенез которых тесно связан с гиперчувствительностью, можно классифицировать, взяв за основу иммунные механизмы, опосредующие эти заболевания (табл. 6.2). Данная классификация имеет большее значение, поскольку позволяет различать механизмы, посредством которых иммунный ответ приводит к повреждению тканей, а также сопровождающие его патологические и клинические проявления. Однако все больше данных свидетельствуют о том, что при любом типе гиперчувствительности могут быть задействованы многие механизмы.

Основные типы реакций гиперчувствительности:

- гиперчувствительность типа I (гиперчувствительность немедленного типа) — иммунный ответ опосредован T_H2-клетками, IgE-антителами и тучными клетками; высвобождаются медиато-

ры, действующие на сосуды и гладкие мышцы, и провоспалительные цитокины, мобилизующие клетки воспаления;

- гиперчувствительность типа II (гиперчувствительность, опосредованная антителами) — секретируемые IgG- и IgM-антитела непосредственно участвуют в повреждении клеток, усиливая их фагоцитоз или лизис, а также в поражении тканей, индуцируя воспаление. Антитела способны нарушать функции клеток и вызывать заболевание, не повреждая ткани;
- гиперчувствительность типа III (гиперчувствительность, опосредованная иммунными комплексами) — IgG- и IgM-антитела обычно связывают антигены в кровотоке, комплексы антиген–антитело откладываются в тканях, индуцируя воспаление. Рекрутируемые лейкоциты (нейтрофилы и моноциты) повреждают ткани в результате высвобождения лизосомных ферментов и образования токсичных свободных радикалов;
- гиперчувствительность типа IV (клеточно-опосредованная гиперчувствительность) — сенсibilизированные T-лимфоциты (цитотоксические T-лимфоциты, T_H1-клетки и T_H17-клетки) вызывают повреждение клеток и тканей.

Гиперчувствительность типа I

Гиперчувствительность типа I (немедленного типа) представляет собой быстро развивающуюся иммунологическую реакцию (в течение нескольких минут)

ТАБЛИЦА 6.2 Иммунные механизмы, опосредующие реакции гиперчувствительности

Тип реакции гиперчувствительности	Прототипичное расстройство	Иммунные механизмы	Патологические проявления
I (гиперчувствительность немедленного типа)	Анафилаксия; аллергии; бронхиальная астма (атопические формы)	Продукция IgE-антител и их фиксация на тучных клетках → немедленное высвобождение вазоактивных аминов и других медиаторов из тучных клеток; позднее мобилизация воспалительных клеток	Вазодилатация, отек, сокращение гладких мышц, продукция слизи, повреждение тканей, воспаление
II (гиперчувствительность, опосредованная антителами)	Аутоиммунная гемолитическая анемия; синдром Гудпасчера	Продукция IgG, IgM → связывание с антигеном клеток-мишеней или тканей → фагоцитоз или лизис клеток-мишеней активированной системой комплемента или через Fc-рецепторы; мобилизация лейкоцитов	Фагоцитоз и лизис клеток, воспаление, при некоторых заболеваниях функциональные расстройства без повреждения клеток или тканей
III (гиперчувствительность, опосредованная иммунными комплексами)	Системная красная волчанка; некоторые формы гломерулонефрита; сывороточная болезнь; реакция Артюса	Отложение комплексов антиген–антитело → активация системы комплемента → мобилизация лейкоцитов компонентами системы комплемента и Fc-рецепторами → высвобождение ферментов и других токсичных молекул	Воспаление, некротизирующий васкулит (фибриноидный некроз)
IV (клеточно-опосредованная гиперчувствительность)	Контактный дерматит; рассеянный склероз; сахарный диабет типа I; ревматоидный артрит; воспалительное заболевание кишечника; туберкулез	Сенсibilизированные T-лимфоциты → (1) высвобождение цитокинов → воспаление и активация макрофагов; (2) опосредованная T-клетками цитотоксичность	Периваскулярные клеточные инфильтраты, отек, образование гранулем, разрушение клеток

Ig — иммуноглобулин.

после взаимодействия антигена с антителами, связанными с тучными клетками, у индивидов, сенсibilизированных антигеном [26]. Эти реакции часто называют *аллергией*, а антигены, вызывающие ее, — *аллергенами*. Гиперчувствительность типа I может проявляться как системное расстройство или быть местной реакцией.

Системное расстройство обычно возникает вслед за инъекцией антигена сенсibilизированному индивиду. Иногда в течение нескольких минут пациент впадает в состояние шока, который может быть фатальным. Местные реакции разнообразны и варьируют в зависимости от входных ворот антигена: от локальной кожной припухлости (кожная аллергия, крапивница), выделений из носа и конъюнктивы (аллергические ринит и конъюнктивит) до септической лихорадки, бронхиальной астмы или аллергического гастроэнтерита (пищевая аллергия).

Многие *местные реакции* гиперчувствительности типа I имеют две хорошо выраженные фазы (рис. 6.13). *Немедленная, или инициальная, фаза* характеризуется вазодилатацией, повышением сосудистой проницаемости и, в зависимости от локализации, спазмом гладких мышц или секрецией слизи. Эти явления обычно наблюдаются через 5–30 мин после воздействия аллергена и, как правило, уменьшаются через 60 мин. Однако во многих случаях (например, при аллергическом рините и бронхиальной астме) через 2–24 час наступает *поздняя фаза* без дополнительного воздействия антигена, которая может длиться несколько суток. Эта фаза характеризуется инфильтрацией тканей эозинофилами, нейтрофилами, базофилами, моноцитами и Т-клетками CD4⁺, а также разрушением тканей (обычно повреждением эпителиальных клеток слизистых оболочек).

Большинство реакций гиперчувствительности типа I опосредовано зависимой от IgE-антител активацией тучных клеток и других лейкоцитов (рис. 6.14).

Поскольку тучные клетки играют центральную роль в развитии гиперчувствительности типа I, следует сначала охарактеризовать некоторые их важные свойства [27]. Тучные клетки имеют костномозговое происхождение и широко распространены в тканях. Большое количество тучных клеток присутствует вблизи кровеносных сосудов, нервов и в субэпителиальных тканях; это объясняет, почему местные реакции гиперчувствительности типа I часто наблюдаются в этих местах. Тучные клетки содержат мембраносвязанные цитоплазматические гранулы, в которых находятся разнообразные биологически активные медиаторы. Гранулы также содержат кислые протеогликаны, связывающие основные красители, например толуидиновый синий. Тучные клетки (и базофилы) активируются в результате перекрестного связывания высокоаффинных Fc-рецепторов IgE. Кроме того, тучные клетки могут активировать такие стимулы, как компоненты системы комплемента C5a и C3a (называемые *анафилатоксинами*, т.к. они вызывают реакции, сходные с анафилаксией), действующие посредством связывания с рецепторами на мембране тучных клеток. Секретию тучных клеток повышают некоторые хемокины (в частности, IL-8), лекарственные средства (например, кодеин и морфин, аденозин, меллитин, присутствующий в пчелином яде) и физические факторы (тепло, холод, солнечный свет).

Базофилы во многом сходны с тучными клетками, включая присутствие Fc-рецепторов для IgE на поверхности клеток и цитоплазматических гранул. Однако в отличие от тучных клеток базофилы в обычных условиях в тканях отсутствуют, а циркулируют в кровотоке в крайне малом количестве. (Большинство аллергических реакций происходит в тканях, и роль базофилов в этих процессах изучена менее детально, чем роль тучных клеток.) Подобно другим гранулоцитам, базофилы могут мигрировать в очаг воспаления.

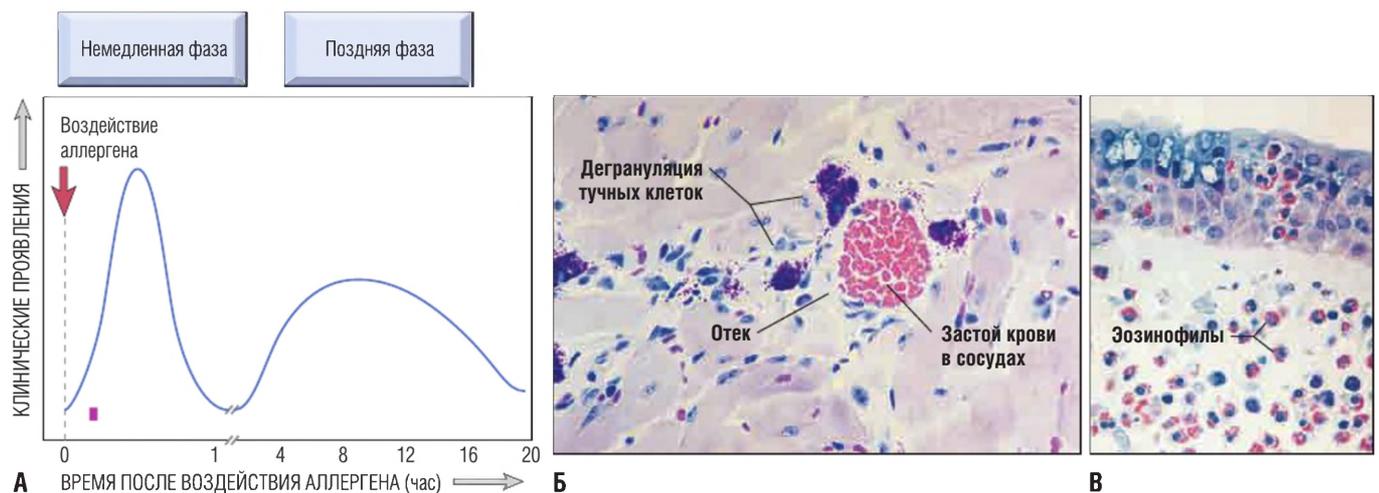


РИС. 6.13 Гиперчувствительность типа I. (А) Кинетика немедленной и поздней фаз реакции. Немедленная фаза — это реакция клеток гладких мышц и сосудов на аллерген через несколько минут после его воздействия на сенсibilизированного индивида; поздняя фаза развивается через 2–24 час. (Б, В) Морфология немедленной фазы характеризуется расширением сосудов, застоем крови и отеком (Б); морфология поздней фазы — воспалительным инфильтратом, богатым эозинофилами, нейтрофилами и Т-клетками (В) [предоставлено Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

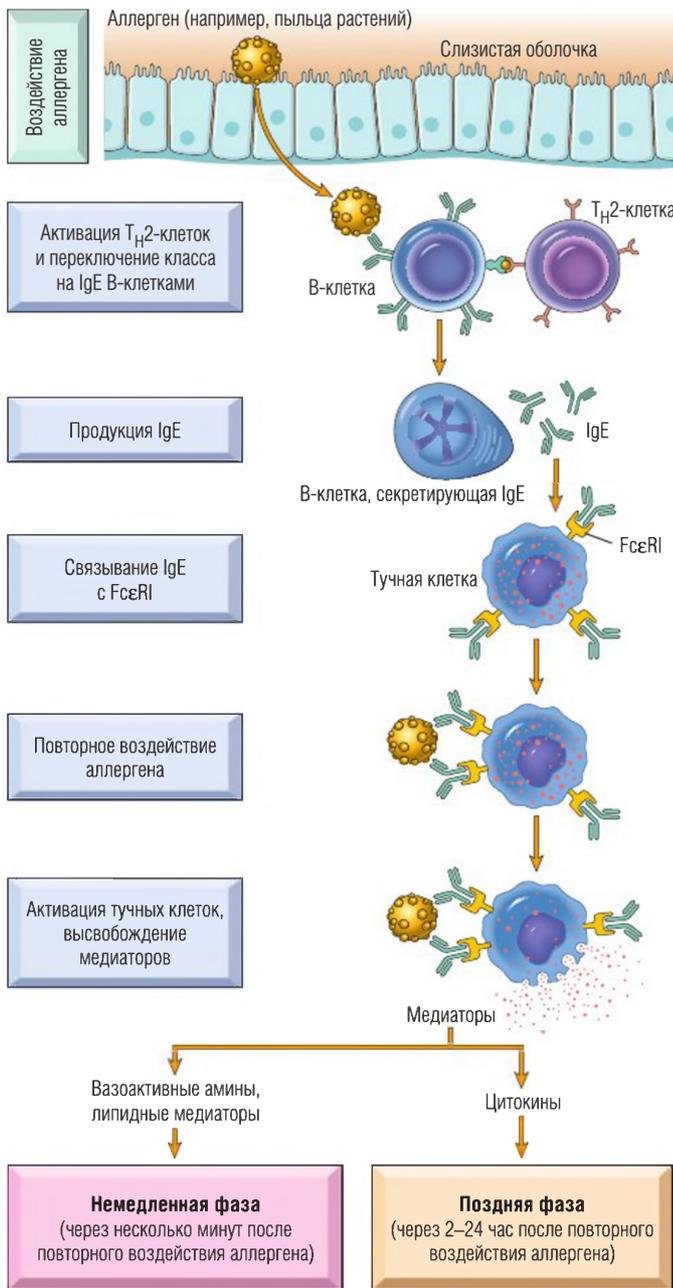


РИС. 6.14 Последовательность процессов при гиперчувствительности типа I. Реакцию гиперчувствительности типа I инициирует введение аллергена, стимулирующего ответ T_H2 -клеток и продукцию иммуноглобулина E (IgE) у генетически чувствительных индивидов. IgE связываются с Fcε-рецепторами (FcεRI) на тучных клетках, и последующее воздействие аллергена активирует тучные клетки, которые секретируют медиаторы, ответственные за патологические проявления немедленной и поздней фаз.

T_H2 -клетки играют главную роль в инициации и развитии реакций гиперчувствительности типа I, стимулируя продукцию IgE и способствуя воспалению [28, 29]. Первым этапом в генерации T_H2 -клеток является презентация антигена хелперным T-клеткам CD4+, вероятно, дендритными клетками, захватывающими антиген в месте его проникновения. В ответ на антиген и другие стимулы, включающие цитокины

(например, IL-4), продуцируемые местно, T-лимфоциты дифференцируются в T_H2 -клетки. При последующей встрече с антигеном новообразованные T_H2 -клетки секретируют ряд цитокинов. Типичными для этой субпопуляции цитокинами являются IL-4, IL-5 и IL-13. IL-4 действует на В-клетки, стимулируя переключение класса на IgE и способствуя появлению дополнительных T_H2 -клеток. IL-5 участвует в развитии и активации эозинофилов, которые, как будет показано далее, представляют собой важные эффекторы гиперчувствительности типа I. IL-13 усиливает продукцию IgE и действует на эпителиальные клетки, стимулируя секрецию слизи. Кроме того, T_H2 -клетки (помимо тучных и эпителиальных клеток) продуцируют хемокины, привлекающие дополнительное количество T_H2 -клеток и других лейкоцитов в место реакции [28].

Тучные клетки и базофилы экспрессируют высокоаффинный рецептор FcεRI, специфический к Fc-фрагменту IgE и поэтому avidно связывающийся с IgE-антителами. Когда тучная клетка, несущая IgE-антитела, подвергается воздействию специфического аллергена, происходит серия реакций, приводящих к высвобождению целого арсенала высокоактивных медиаторов, ответственных за клинические проявления реакций гиперчувствительности типа I. На первом этапе антиген (аллерген) связывается с IgE-антителами, уже фиксированными на поверхности тучных клеток. Поливалентные антигены связываются между собой и перекрестно связывают соседние IgE-антитела и, соответственно, Fc-рецепторы IgE. Такое перекрестное связывание Fcε-рецепторов активирует пути передачи сигналов, посылаемых цитоплазматическим компонентом рецепторов. Эти сигналы вызывают дегрануляцию тучных клеток с высвобождением преформированных (первичных) медиаторов, хранившихся в гранулах, а также синтез *de novo* и высвобождение вторичных медиаторов, включая липидные продукты и цитокины (рис. 6.15). Эти медиаторы ответственны за инициальные, иногда возникающие внезапно симптомы гиперчувствительности типа I; они также инициируют процессы, приводящие к развитию реакции поздней фазы [26].

Преформированные медиаторы. Медиаторы, уже содержащиеся в гранулах тучных клеток, высвобождаются в первую очередь. Эти медиаторы можно подразделить на:

- **вазоактивные амины.** Наиболее важным из них является гистамин, который вызывает интенсивное сокращение гладких мышц, повышает сосудистую проницаемость и увеличивает секрецию слизи железами слизистой оболочки носа, бронхов и желудка;
- **ферменты.** Они содержатся в матриксе гранул и включают нейтральные протеазы (химазу, триптазу) и различные кислые гидролазы. Ферменты повреждают ткани и приводят к образованию кининов и активированных компонентов системы комплемента (например, C3a), действуя на белки-предшественники;

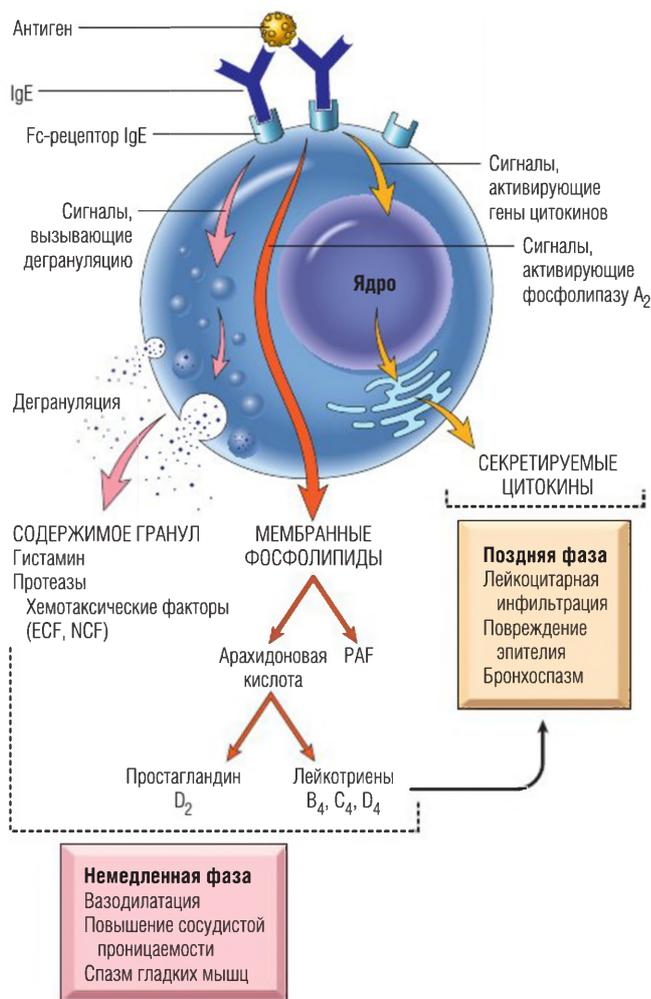


РИС. 6.15 Медиаторы тучных клеток. При активации тучные клетки высвобождают медиаторы различных классов, ответственные за немедленную фазу и позднюю фазу реакции. ECF и NCF не определены биохимически. ECF — эозинофильный хемотаксический фактор; Ig — иммуноглобулин; NCF — нейтрофильный хемотаксический фактор; РАФ — фактор активации тромбоцитов.

- **протеогликаны.** К ним относятся гепарин, хорошо известный антикоагулянт, и хондроитинсульфат. Протеогликаны нужны для «упаковки» и сохранения аминов в гранулах.

Липидные медиаторы. Основные липидные медиаторы синтезируются в результате последовательных реакций на мембранах тучных клеток. Эти реакции приводят к активации фосфолипазы A₂ — фермента, ответственного за образование из фосфолипидов мембраны арахидоновой кислоты. Из этого исходного соединения под влиянием 5-липоксигеназы и циклооксигеназы образуются лейкотриены и простагландины (см. главу 2):

- **лейкотриены.** Лейкотриены C₄ и D₄ являются наиболее сильнодействующими вазоактивными и спазмогенными агентами. По показателям повышения сосудистой проницаемости и сокращения гладких мышц бронхов они в несколько

тысяч раз более активны, чем гистамин (в расчете на молярность). Лейкотриен B₄ обладает выраженными хемотаксическими свойствами в отношении нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов;

- **простагландин D₂.** Этот медиатор образуется в тучных клетках в наибольшем количестве по циклооксигеназному пути и вызывает интенсивный бронхоспазм, а также повышенную секрецию слизи;
- **РАФ (см. главу 2).** Этот фактор образуют некоторые популяции тучных клеток. Он активирует агрегацию тромбоцитов, вызывает высвобождение гистамина, бронхоспазм, повышает сосудистую проницаемость и увеличивает вазодилатацию. Кроме того, он хемотаксичен для нейтрофилов и эозинофилов, а в больших концентрациях активирует клетки воспаления, вызывая их дегрануляцию. Хотя продукцию РАФ также индуцирует фосфолипаза A₂, он не является продуктом метаболизма арахидоновой кислоты.

Цитокины. Тучные клетки служат источником многих цитокинов, которые играют важную роль на различных стадиях реакций гиперчувствительности типа I. К таким цитокинам относятся TNF, IL-1 и хемокины, способствующие рекрутированию лейкоцитов (типичный процесс для поздней фазы), IL-4, усиливающий ответ T_H2-клеток, и многие другие. Клетки воспаления, рекрутируемые TNF и хемокинами тучных клеток, представляют собой дополнительный источник цитокинов и высвобождающих гистамин факторов, обуславливающих дальнейшую дегрануляцию тучных клеток.

Развитие реакций гиперчувствительности типа I зависит от координированного действия разнообразных хемотаксических, вазоактивных и спазмогенных соединений (табл. 6.3). Некоторые из них, в частности гистамин и лейкотриены, быстро высвобождаются из sensibilized тучных клеток и ответственны за интенсивную немедленную фазу, характеризующуюся отеком, секрецией слизи и спазмом гладких мышц. Другие, представленные цитокинами, обуславливают позднюю фазу в результате рекрутирования дополнительных лейкоцитов. Эти клетки воспаления не только высвобождают еще некоторое количество медиаторов (включая цитокины), но и приводит к повреждению эпителиальных клеток. Сами эпителиальные клетки также могут продуцировать медиаторы, в частности хемокины.

Среди клеток, мобилизуемых в позднюю фазу, особенно важны *эозинофилы* [30]. Они рекрутируются в участки реакции гиперчувствительности типа I хемокинами (например, эотаксином), продуцируемыми эпителиальными клетками, T_H2-клетками и тучными клетками. Выживанию эозинофилов в тканях способствуют IL-3, IL-5 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. IL-5 является наиболее сильным активирующим эозинофилы цитокином из числа известных. Эозинофилы высвобождают

ТАБЛИЦА 6.3 Действие медиаторов тучных клеток при реакции гиперчувствительности типа I

Действие	Медиаторы
Вазодилатация, повышение сосудистой проницаемости	Гистамин PAF Лейкотриены C ₄ , D ₄ , E ₄ Нейтральные протеазы, активирующие систему комплемента и кинины Простагландин D ₂
Спазм гладких мышц	Лейкотриены C ₄ , D ₄ , E ₄ Гистамин Простагландины PAF
Клеточная инфильтрация	Цитокины (например, хемокины, TNF) Лейкотриен B ₄ Эозинофильный и нейтрофильный хемотаксические факторы (биохимически не определены)

PAF — фактор активации тромбоцитов; TNF — фактор некроза опухоли.

протеолитические ферменты, а также два уникальных белка — главный основной белок и эозинофильный катионный белок, токсичные для эпителиальных клеток. Активированные эозинофилы и другие лейкоциты также продуцируют лейкотриен C₄ и PAF и непосредственно стимулируют высвобождение медиаторов тучными клетками. Таким образом, рекрутированные клетки амплифицируют и поддерживают воспалительную реакцию, не нуждаясь в дополнительном воздействии соответствующего антигена. В настоящее время считают, что поздняя фаза служит основной причиной симптомов при некоторых расстройствах, связанных с гиперчувствительностью типа I, например при аллергической бронхиальной астме. Для лечения этих заболеваний необходимо применение противовоспалительных лекарственных средств широкого спектра действия, в частности стероидов.

Предрасположенность к реакциям гиперчувствительности типа I генетически детерминирована. Термин *атопия* означает предрасположенность к развитию локализованных реакций гиперчувствительности типа I на разнообразные вдыхаемые или принимаемые с пищей антигены. У индивидов с атопией обнаруживаются более высокий уровень IgE в сыворотке и большее число IL-4-продуцирующих T_H2-клеток, чем в общей популяции. Такие индивиды в 50% случаев имеют аллергию в семейном анамнезе. Основы наследственной предрасположенности неясны, однако исследования, проведенные с участием пациентов с астмой, указывают на сцепление с некоторыми генными локусами [31]. Гены-кандидаты были картированы на хромосоме 5q31, где локализованы гены, кодирующие цитокины IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Этот локус привлекает большое внимание, поскольку хорошо известна роль многих из этих цитокинов в реакции, однако непонятно, как влияет ассоциированный с заболеванием полиморфизм на биологию цитокинов. Отмечено также сцепление с 6p в непосредственной близости к комплексу HLA, указывающее на то, что наследование определенных аллелей HLA определяет реактивность к некоторым аллергенам.

Значительная часть реакций гиперчувствительности типа I возникает в результате воздействия экстремальных температур и физических нагрузок, без участия T_H2-клеток и IgE-антител. Иногда такие реакции называют *неатопической аллергией*. Предполагается, что в подобных случаях тучные клетки обладают аномальной чувствительностью к активации различными неиммунными стимулами.

Последнее, о чем необходимо упомянуть при обсуждении общих вопросов патологии, связанных с гиперчувствительностью типа I, — это повышение частоты таких расстройств в развитых странах. Возможно, это связано со снижением частоты инфекционных заболеваний в ранний период жизни. Подобные наблюдения привели к предположению, называемому *гигиенической гипотезой*, что снижение микробного воздействия перестраивает иммунную систему таким образом, что на часто встречающиеся антигены окружающей среды быстрее развивается ответ T_H2-клеток. Однако эта гипотеза не подтверждена и механизмы наблюдаемого явления не установлены.

Таким образом, гиперчувствительность типа I представляет собой комплексное расстройство, возникающее в результате опосредованной IgE стимуляцией тучных клеток и последующим накоплением клеток воспаления в местах скопления антигена. Эти процессы регулируются главным образом индукцией T_H2-клеток, которые стимулируют продукцию IgE-антител (способствующих активации тучных клеток), вызывают скопление клеток воспаления (особенно эозинофилов) и секрецию слизи. Клинические признаки наблюдаются в результате высвобождения медиаторов тучными клетками и воспаления с присутствием большого количества эозинофилов.

Рассмотрим некоторые важные примеры IgE-опосредованных заболеваний.

Системная анафилаксия

Системная анафилаксия характеризуется сосудистым шоком, распространенным отеком и затрудненным дыханием. Она может возникнуть у сенсibilизированных индивидов во время пребывания в больнице

после введения чужеродных белков (например, антисывороток), гормонов, ферментов, полисахаридов и лекарственных средств (например, пенициллина), а в домашних условиях после приема пищи, содержащей аллергены (арахиса¹, моллюсков), или после укуса ядовитых насекомых (пчел и др.) [32]. Анафилаксию могут вызвать даже крайне малые дозы антигена, например минимальные количества, используемые для кожного тестирования различных форм аллергии. В течение нескольких минут после экспозиции появляются зуд, крапивница и кожная эритема, а вскоре после этого происходят резкое сокращение бронхиол и респираторный дистресс-синдром. Отек гортани затрудняет дыхание. Могут возникнуть рвота, спастические боли в животе, диарея и обструкция гортани, пациент может впасть в шок и даже умереть в течение часа. Риск развития анафилаксии необходимо учитывать при введении определенных терапевтических агентов. Хотя пациентов, имеющих такого рода риск, обычно идентифицируют по наличию аллергии в анамнезе, отсутствие таких данных не исключает возможности возникновения анафилактической реакции.

Местные реакции

Около 10–20% индивидов в популяции страдают аллергией, включая локальные реакции на распространенные аллергены окружающей среды — пыльцу растений, перхоть животных, домашнюю пыль, пищу и т.п. В результате возникают крапивница, ангионевротический отек, аллергический ринит (сенная лихорадка) и бронхиальная астма.

Гиперчувствительность типа II

Гиперчувствительность типа II (гиперчувствительность, опосредованная антителами) вызывают антитела, реагирующие с антигеном, который присутствует на поверхности клеток или в ВКМ. Антигенные детерминанты могут принадлежать клеточной мембране либо матриксу или относиться к экзогенному антигену, например метаболиту лекарственного средства, адсорбированному на поверхности клетки или матрикса. В обоих случаях реакция гиперчувствительности типа II возникает в результате связывания антител с нормальными или измененными антигенами клеточной поверхности. Антитело-зависимый механизм, вызывающий поражение тканей и заболевание, показан на рис. 6.16 и описан далее.

Опсонизация и фагоцитоз

Уничтожение клеток, покрытых антителами, в значительной степени обусловлено фагоцитозом. Клетки, опсонизированные IgG-антителами, распознаются Fc-рецепторами фагоцитов, специфическими к фрагментам Fc некоторых подклассов IgG. Кроме того, IgM- или IgG-антитела, откладываясь на поверхности клеток, могут активировать систему комплемента по

классическому пути. В результате образуются побочные продукты, в основном C3b и C4b, которые откладываются на поверхности клеток и распознаются фагоцитами, экспрессирующими рецепторы для этих белков. Конечным результатом является фагоцитоз опсонизированных клеток и их разрушение (см. рис. 6.16А). Активация системы комплемента на клетках приводит также к образованию мембраноатакующего комплекса, нарушающего целостность мембраны путем «просверливания отверстий» через липидный бислой, что вызывает осмотический лизис клеток. Возможно, такой механизм разрушения клеток эффективен лишь в том случае, когда клетки имеют тонкую клеточную стенку, как, например, у бактерий *Neisseria* spp.

Опосредованное антителами разрушение клеток может происходить в результате другого процесса — антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Клетки, покрытые IgG-антителами в низкой концентрации, уничтожаются различными эффекторными клетками, которые связываются с клетками-мишенями своими рецепторами для Fc-фрагмента IgG, и клеточный лизис осуществляется в отсутствие фагоцитоза. Антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность опосредует моноциты, нейтрофилы и НК-клетки. Ее роль при заболеваниях, вызванных гиперчувствительностью, неясна.

В клинических условиях опосредованные антителами разрушение и фагоцитоз клеток встречаются при: (1) *трансфузионных реакциях*, когда клетки несовместимого донора реагируют с преформированными опсонизирующими антителами реципиента; (2) *фетальном эритроblastозе (гемолитической болезни новорожденных)*, когда существуют антигенные различия у беременной и плода и антитела (класса IgG) женщины проникают через плаценту в плод, что вызывает разрушение его эритроцитов; (3) *аутоиммунной гемолитической анемии, агранулоцитозе и тромбоцитопении* у индивидов, продуцирующих антитела к собственным клеткам крови, которые затем разрушаются; (4) *реакции на некоторые лекарственные средства*, когда они действуют как гаптен, связываясь с поверхностными молекулами эритроцитов; образуются антитела к комплексу лекарственное средство-белок мембраны.

Воспаление

Если антитела откладываются в таких тканях, как базальные мембраны и ВКМ, повреждение обусловлено воспалением. Антитела активируют систему комплемента, и образуются продукты, в т.ч. хемотаксические агенты (главным образом C5a), направляющие миграцию полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитов, и анафилатоксины (C3a и C5a), повышающие сосудистую проницаемость (см. рис. 6.16Б). Лейкоциты активируются своими C3b- и Fc-рецепторами. Это ведет к высвобождению или образованию различных провоспалительных агентов, в т.ч. простагландинов, сосудорасширяющих пептидов и хемотаксических веществ. Активация лейкоцитов приводит к

¹ Принимая во внимание риск тяжелых аллергических реакций на очень небольшие количества арахиса, конгресс США рассматривает законопроект, запрещающий использование закусок, содержащих арахис, в самолетах, совершающих коммерческие рейсы.

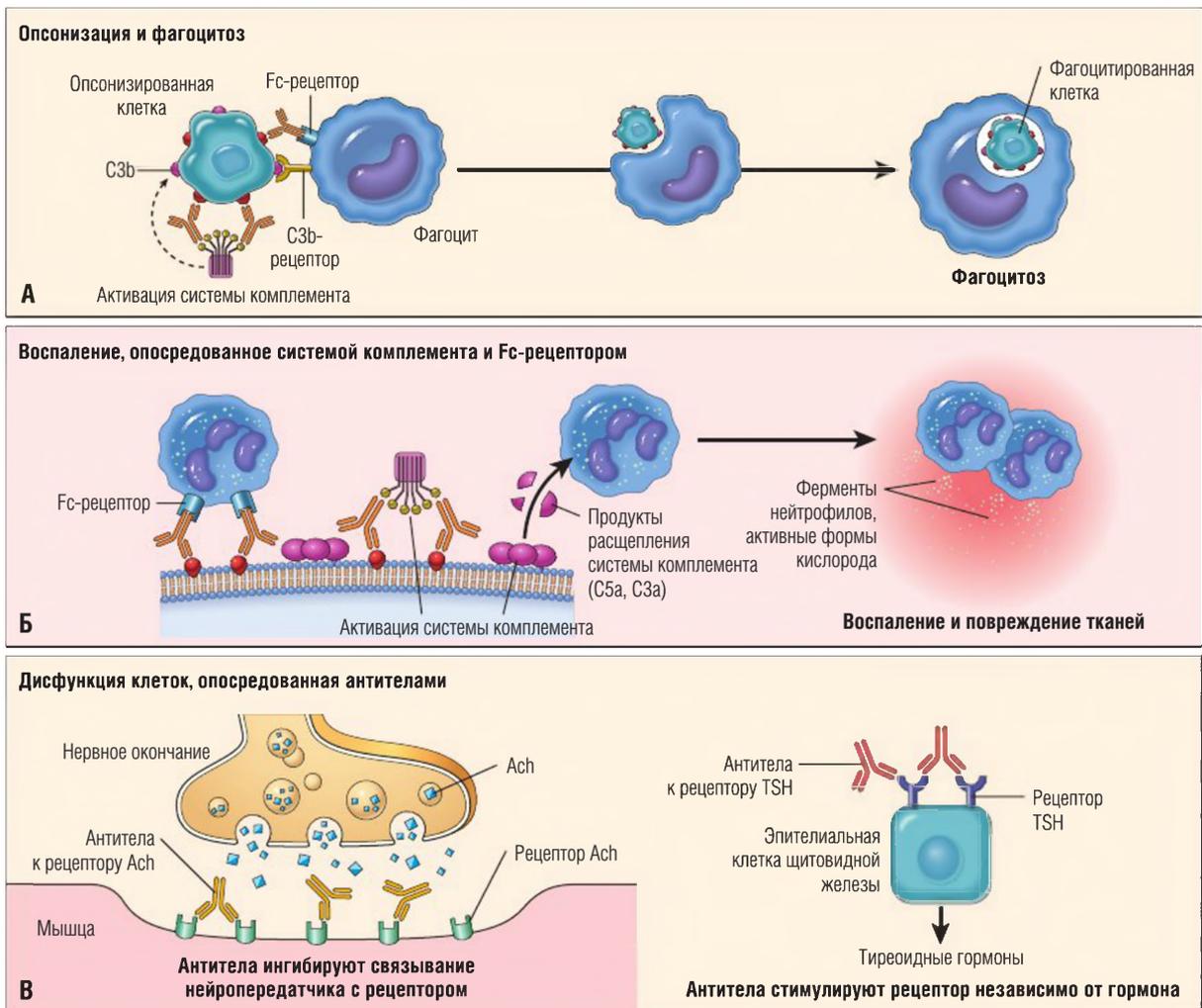


РИС. 6.16 Механизмы повреждений, опосредованных антителами. **(А)** Опсонизация клеток антителами и компонентами системы комплемента и поглощение фагоцитами. **(Б)** Воспаление, индуцированное связыванием антител с Fc-рецепторами и продуктами расщепления компонентов системы комплемента. **(В)** Антирецепторные антитела нарушают нормальную функцию рецепторов. В этих примерах антитела к рецептору ацетилхолина (ACh) нарушают нервно-мышечную передачу при миастении гравис, а антитела к рецептору тиреотропного гормона (TSH) активируют клетки щитовидной железы при болезни Грейвса.

продукции других повреждающих ткани агентов, например лизосомных ферментов, к числу которых относятся протеазы, способные расщеплять (переваривать) базальные мембраны, коллаген, эластин и хрящ, а также АФК. Ранее считали, что система комплемента является основным медиатором индуцированного антителами воспаления, однако при исследованиях нокаутных мышей с отсутствием Fc-рецепторов было выявлено резкое снижение интенсивности этих реакций. В настоящее время полагают, что воспаление при заболеваниях, опосредованных антителами (а также иммунными комплексами), обусловлено реакциями, зависимыми как от системы комплемента, так и от Fc-рецепторов [33].

Вызываемое антителами воспаление представляет собой механизм, ответственный за повреждение тканей при некоторых формах гломерулонефрита, реакции отторжения трансплантата и других расстройствах (табл. 6.4).

Дисфункция клеток

В некоторых случаях антитела к рецепторам клеточной поверхности, нарушают функции клеток, но не повреждая их и не вызывая воспаления (см. рис. 6.16B). Так, при *миастении гравис* антитела, реагирующие с рецепторами ацетилхолина в концевых моторных пластинках скелетных мышц, блокируют нервно-мышечную передачу, вызывая мышечную слабость. Обратный эффект (т.е. опосредованная антителами стимуляция функций клеток) составляет основу *болезни Грейвса*. При этом расстройстве антитела к рецепторам тиреотропного гормона, присутствующим на эпителиальных клетках щитовидной железы, стимулируют их, что приводит к гипертиреозу.

Гиперчувствительность типа III

Гиперчувствительность типа III опосредована иммунными комплексами. Повреждение ткани происходит главным образом вследствие воспаления, вы-

ТАБЛИЦА 6.4 Примеры заболеваний, опосредованных реакцией гиперчувствительности типа II

Заболевание	Антигены-мишени	Механизмы заболевания	Клинико-патологические проявления
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Белки мембраны эритроцитов (Rh-антигены групп крови, антиген I)	Опсонизация и фагоцитоз эритроцитов	Гемолиз, анемия
Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура	Белки мембраны тромбоцитов (интегрин GpIIb/IIIa)	Опсонизация и фагоцитоз тромбоцитов	Кровотечение
Пузырчатка обыкновенная	Белки в межклеточных соединениях эпидермальных клеток (эпидермальный кадгерин)	Опосредованная антителами активация протеаз, разрыв межклеточных связей	Кожные пузыри (буллы)
Васкулит, вызываемый ANCA	Белки гранул нейтрофилов, предположительно высвобождающиеся из активированных нейтрофилов	Дегрануляция нейтрофилов и воспаление	Васкулит
Синдром Гудпасчера	Неколлагеновый белок в базальной мембране почечных клубочков и альвеол легких	Воспаление, опосредованное системой комплемента и Fc-рецепторами	Нефрит, геморрагии в легких
Острая ревматическая лихорадка	Антиген клеточной стенки стрептококков; антитела перекрестно реагируют с антигеном миокарда	Воспаление, активация макрофагов	Миокардит, артрит
Миастения гравис	Рецептор ацетилхолина	Антитела ингибируют связывание ацетилхолина, снижают экспрессию рецепторов	Мышечная слабость, паралич
Болезнь Грейвса	Рецептор TSH	Опосредованная антителами стимуляция рецепторов TSH	Гипертиреоз
Инсулинорезистентный диабет	Рецептор инсулина	Антитела ингибируют связывание инсулина	Гипергликемия, кетоацидоз
Пернициозная анемия	Внутренний фактор париетальных клеток желудка	Нейтрализация внутреннего фактора, сниженная абсорбция витамина B ₁₂	Нарушенный эритропоэз, анемия

ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; TSH — тиреотропный гормон.

зывается комплексами антиген–антитело в местах их скопления. Патологическая реакция инициируется, когда антиген связывается с антителами в кровотоке, образуя циркулирующие иммунные комплексы, затем эти комплексы обычно откладываются в сосудистую стенку [34]. Иногда комплексы образуются вне сосудов, на участках, где антиген уже присутствует (так называемые иммунные комплексы *in situ*). Антигены, образующие иммунные комплексы, могут быть *экзогенными* (например, вводимые чужеродные белки либо белки, образуемые микробами) или *эндогенными* (если организм продуцирует антитела к аутоантигенам). Примеры заболеваний, вызываемых иммунными комплексами, и соответствующих антигенов приведены в табл. 6.5. Заболевания могут быть *системными*, если иммунные комплексы формируются в кровотоке и откладываются во многих органах, или *локализованными*, если комплексы откладываются или образуются в определенных органах, например в почках (гломерулонефрит), суставах (артрит) или мелких кровеносных сосудах кожи.

Системные болезни иммунных комплексов

Прототипом системной болезни иммунных комплексов служит острая сывороточная болезнь. Когда-то она была частым следствием введения большого количества чужеродной сыворотки (например, сыворотки иммунизированных лошадей, используемой для защиты от дифтерии). В настоящее время это заболевание встречается редко, однако оно дало нам много полезных сведений о системных болезнях иммунных комплексов.

В патогенезе этих заболеваний выделяют три фазы: (1) образование комплексов антиген–антитело в циркулирующей крови; (2) отложение иммунных комплексов в различных тканях; (3) развитие воспалительной реакции в местах отложения иммунных комплексов и повреждение тканей (рис. 6.17).

Образование комплексов антиген–антитело. Введение белкового антигена вызывает иммунный ответ, проявляющийся образованием антител обычно через 1 нед после введения белка. Эти антитела секретируются в кровь, где реагируют с антигеном, все еще при-

ТАБЛИЦА 6.5 Примеры заболеваний, опосредованных реакцией гиперчувствительности типа III

Заболевание	Антигены	Клинико-патологические проявления
Системная красная волчанка	Ядерные антигены	Нефрит, поражения кожи, артрит и др.
Постстрептококковый гломерулонефрит	Антиген(ы) клеточной стенки стрептококков; могут присутствовать в базальной мембране клубочков	Нефрит
Узелковый полиартериит	В некоторых случаях антигены вируса гепатита В	Системный васкулит
Реактивный артрит	Бактериальные антигены (например, <i>Yersinia</i>)	Острый артрит
Сывороточная болезнь	Различные белки, например белки чужеродной сыворотки (лошадиный антигемоглобин, глобулин)	Артрит, васкулит, нефрит
Реакция Артюса (экспериментальная)	Различные чужеродные белки	Кожный васкулит

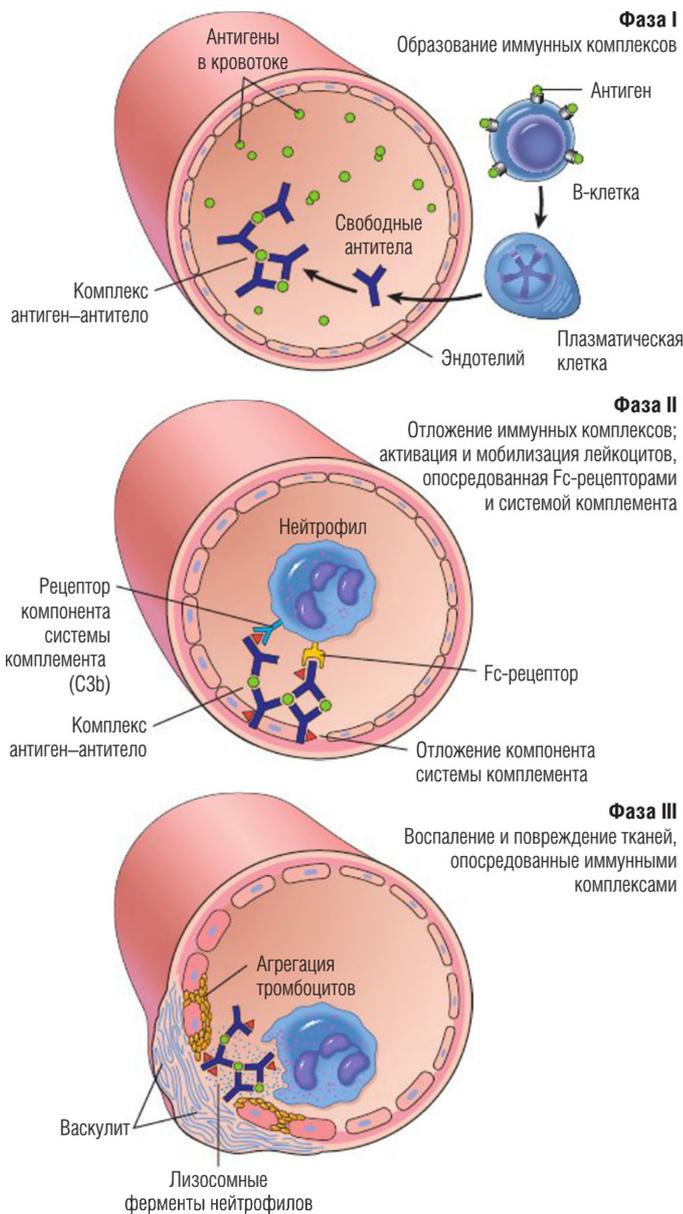


РИС. 6.17 Патогенез системного заболевания, опосредованного иммунными комплексами (гиперчувствительность типа III). Показаны три последовательные фазы развития болезней иммунных комплексов.

существующим в кровотоке, и образуют комплексы антиген-антитело.

Отложение иммунных комплексов. Во время следующей фазы циркулирующие комплексы антиген-антитело откладываются в различных тканях. Факторы, определяющие, приведет ли образование иммунных комплексов к их отложению в тканях и развитию заболевания, выяснены не полностью, однако, по-видимому, значительное влияние оказывают свойства комплексов и местные сосудистые изменения.

В целом комплексы средней величины, образовавшиеся при слабом избытке антигена, наиболее патогенны. Органы, где кровь фильтруется под большим давлением с образованием других жидкостей, подобно моче и синовиальной жидкости, являются благоприятным местом для отложения иммунных комплексов, поэтому они часто откладываются в почечных клубочках и суставах [35].

Воспалительная реакция в местах отложения иммунных комплексов. После отложения в тканях иммунные комплексы инициируют воспалительную реакцию (третья фаза). В течение этой фазы (наступающей через ≈ 10 дней после введения антигена) появляются клинические признаки — лихорадка, уртикария, артралгия (боли в суставах), увеличение лимфатических узлов и протеинурия. Независимо от места отложения иммунных комплексов повреждения тканей сходны. Механизмы воспаления и поражения были обсуждены ранее, при описании опосредуемых антителами повреждений. Если поражаются кровеносные сосуды, заболевание называют *васкулитом*, почки — *гломерулонефритом*, суставы — *артритом* и т.д.

Очевидно, что связывающие компоненты системы комплемента антитела (т.е. IgG и IgM) и антитела, которые связываются с Fc-рецепторами лимфоцитов (некоторые подклассы IgG), индуцируют патологические проявления болезней иммунных комплексов. Участие системы комплемента в поражении тканей подтверждается тем, что во время активной фазы заболевания потребление компонентов системы комплемента ведет к снижению уровня C3 в сыворотке. В некоторых случаях по уровню C3 в сыворотке действительно можно судить об активности заболевания.

Морфология. Важнейшее морфологическое проявление болезней иммунных комплексов — острый некротизирующий васкулит с некрозом сосудистой стенки и интенсивной нейтрофильной инфильтрацией (рис. 6.18). Некротическая ткань и отложения иммунных комплексов, компонентов системы комплемента и белков плазмы образуют аморфные эозинофильные отложения, замещающие расположенные под ними клетки; эта картина получила название *фибриноидного некроза*. Если отложения присутствуют в почках, при иммунофлуоресцентной микроскопии иммунные комплексы могут выглядеть как комковатые зернистые отложения иммуноглобулина и компонентов системы комплемента, а при электронной микроскопии — как электронноплотные отложения вдоль базальной мембраны клубочков (см. рис. 6.30, 6.31).

Если болезнь развивается в результате однократно-го массивного воздействия антигена (например, острая сывороточная болезнь и, возможно, постстрептококковый гломерулонефрит), повреждения могут исчезнуть вследствие катаболизма иммунных комплексов. Хроническая форма сывороточной болезни развивается при повторном или продолжительном воздействии антигена. Это происходит при некоторых заболеваниях, например системной красной волчанке (СКВ), ассоциированной с постоянной продукцией антител к аутоантигенам. Однако при многих заболеваниях морфологические изменения и другие признаки указывают на отложение иммунных комплексов, но индуцирующие этот процесс антигены остаются неизвестными. К этой категории заболеваний относят мембранозный гломерулонефрит, многие случаи узелкового полиартериита и некоторые другие васкулиты.

Местная реакция иммунных комплексов

Местная реакция иммунных комплексов (реакция Артюса) — это локализованный участок некроза ткани, обычно кожи, вследствие острого васкулита, индуцированного иммунными комплексами. Эту реакцию можно вызвать с помощью внутрикожной инъекции антигена предварительно иммунизированным экспе-

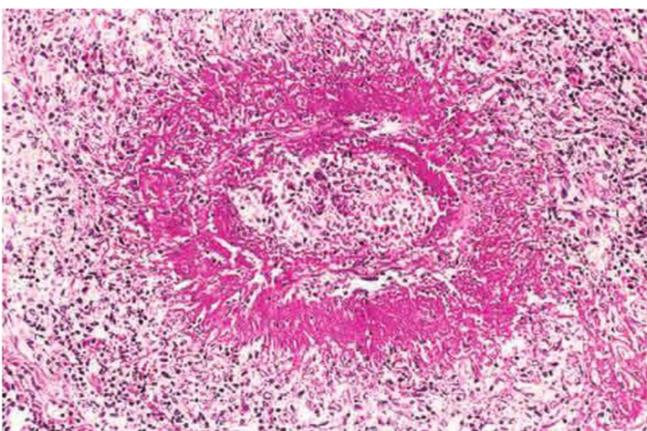


РИС. 6.18 Васкулит, вызванный отложением иммунных комплексов. Некротическая стенка сосуда замещается мутным розовым фибриноидным материалом [предоставлено Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

риментальным животным с циркулирующими антителами к данному антигену. Как только антиген диффундирует в сосудистую стенку, он связывается с преформированными антителами и образуются крупные иммунные комплексы местно. Эти комплексы осаждаются в сосудистой стенке и вызывают фибриноидный некроз; присоединяющийся тромбоз усугубляет ишемическое повреждение.

Гиперчувствительность типа IV

Гиперчувствительность типа IV (клеточно-опосредованную гиперчувствительность) вызывают активированные антигеном (сенсibilизированные) Т-лимфоциты, включая клетки CD4+ и CD8+ (рис. 6.19). Опосредованная Т-клетками CD4+ гиперчувствительность, индуцированная антигенами окружающей среды или аутоантигенами, может быть причиной хронического воспалительного заболевания. В настоящее время известно, что многие аутоиммунные болезни возникают в результате воспалительной реакции, вызываемой Т-клетками CD4+ (табл. 6.6). При некоторых аутоиммунных болезнях, обусловленных Т-клетками, определенную роль также могут играть Т-клетки CD8+, а в случае вирусных инфекций в опосредованных Т-клетками реакциях Т-лимфоциты CD8+ могут оказаться доминирующими эффекторными клетками.

Реакции Т-клеток CD4+: гиперчувствительность замедленного типа и иммунное воспаление

Воспалительные реакции, вызываемые Т-клетками CD4+, первоначально были охарактеризованы как *гиперчувствительность замедленного типа* на введенные экзогенные антигены. Те же иммунологические процессы ответственны за реакции хронического воспаления на аутоантиген. Поскольку при такой воспалительной реакции центральную роль играет система приобретенного иммунитета, иногда эту реакцию называют *иммунным воспалением*. Т_H1-клетки и Т_H17-клетки вносят свой вклад в органоспецифические заболевания, для которых воспаление является важным элементом патологии [36]. При воспалительной реакции, ассоциированной с Т_H1-клетками, немалую роль играют активированные макрофаги, тогда как в случае воспаления, индуцированного Т_H17-клетками, доминирует нейтрофильный компонент.

Клеточные процессы при опосредованной Т-клетками гиперчувствительности включают серию реакций, в которых существенная роль принадлежит цитокинам. Эти реакции имеют несколько стадий.

Пролиферация и дифференцировка Т-клеток CD4+. Наивные Т-клетки CD4+ распознают пептиды, презентированные дендритными клетками, и секретируют IL-2, который функционирует как аутокринный фактор роста, стимулирующий пролиферацию антиген-реактивных Т-клеток. Последующую дифференцировку стимулированных антигеном Т-клеток в Т_H1-клетки или Т_H17-клетки индуцируют цитокины, продуцируемые АПК во время активации Т-клеток (см. рис. 6.19) [36].

В некоторых случаях АПК (дендритные клетки и макрофаги) образуют IL-12, индуцирующий диффе-

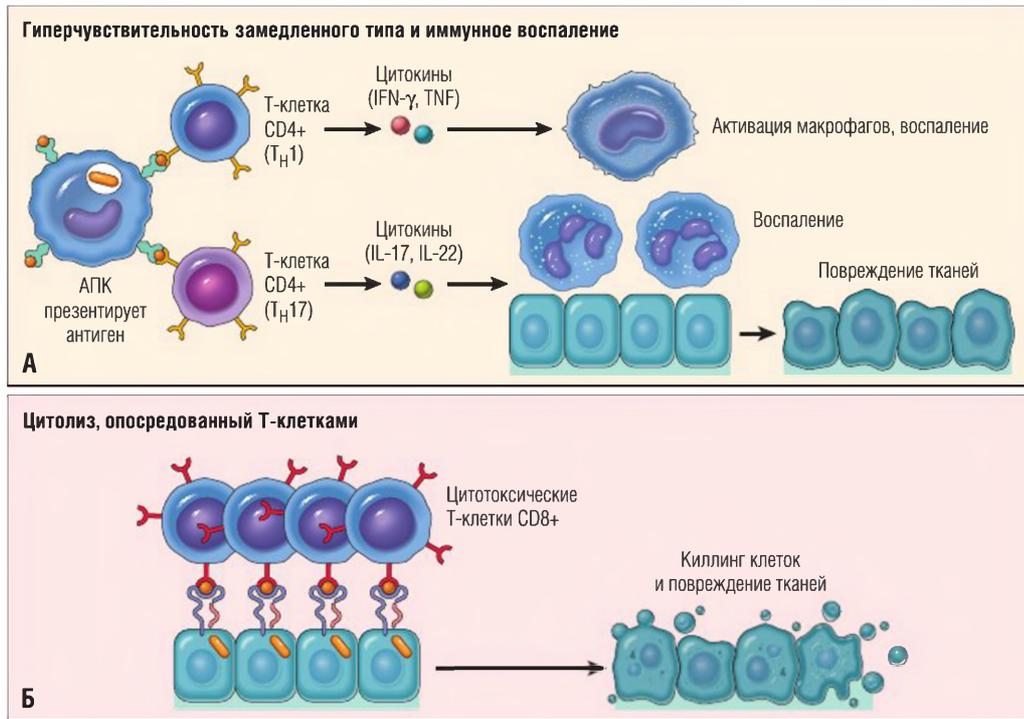


РИС. 6.19 Механизмы реакций гиперчувствительности типа IV, опосредованных Т-клетками. **(А)** В реакциях гиперчувствительности замедленного типа Т_H1-клетки CD4+ (а иногда Т-клетки CD8+, не показаны) отвечают на тканевые антигены секрецией цитокинов, которые стимулируют воспаление и активируют фагоцитоз, приводя к повреждениям тканей. Т_H17-клетки CD4+ способствуют воспалению, мобилизуя нейтрофилы (в меньшей степени моноциты). **(Б)** При некоторых заболеваниях цитотоксические Т-клетки CD8+ непосредственно убивают клетки тканей. IFN — интерферон; IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли; АПК — антигенпрезентирующая клетка.

ТАБЛИЦА 6.6 Примеры заболеваний, опосредованных реакцией гиперчувствительности типа IV		
Заболевание	Специфичность патогенных Т-клеток	Клинико-патологические проявления
Сахарный диабет типа I	Антигены β-клеток островков поджелудочной железы (инсулин, декарбоксилаза глутаминовой кислоты и др.)	Инсулит (хроническое воспаление ткани островков), деструкция β-клеток; сахарный диабет
Рассеянный склероз	Белковые антигены миелина ЦНС (основной белок миелина, протеолипидный белок)	Демиелинизация в ЦНС с периваскулярным воспалением; паралич, поражения глаз
Ревматоидный артрит	Неизвестный антиген синовиальной оболочки суставов (коллаген типа II?); роль антител?	Хронический артрит с воспалением, разрушением суставного хряща и костей
Болезнь Крона	Неизвестный антиген; роль условно-патогенных бактерий	Хроническое воспаление кишечника, непроходимость
Периферическая нейропатия; синдром Гийена–Барре	Белковый антиген миелина периферических нервов	Неврит, паралич
Контактная чувствительность (дерматит)	Различные антигены внешней среды (например, яд сумаха укореняющегося)	Кожное воспаление с волдырями

ЦНС — центральная нервная система.

ренцировку Т-клеток CD4+ в субпопуляцию Т_H1-клеток. IFN-γ, продуцируемый этими эффекторными клетками, стимулирует дальнейшее развитие Т_H1-клеток, тем самым усиливая реакцию. Если АПК образуют воспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и IL-23 (близкородственный IL-12), они все вместе с TGF-β (продуцируемым клетками многих типов) стимулируют дифференцировку Т-клеток в субпопуляцию Т_H17-клеток. Некоторые из дифференцированных

эффекторных клеток поступают в кровотоки и могут оставаться в пуле Т-клеток памяти в течение длительного срока, иногда исчисляемого годами.

Иммунный ответ дифференцированных эффекторных Т-клеток. При повторном воздействии антигена предварительно активированные Т-клетки распознают его после презентации АПК и отвечают на него. Т_H1-клетки секретируют цитокины, в основном IFN-γ, ответственные за многие проявления гиперчув-

ствительности замедленного типа. Активированные IFN- γ макрофаги претерпевают ряд изменений: заметно возрастает способность макрофагов к фагоцитозу и киллингу микроорганизмов; увеличивается число молекул МНС класса II, экспрессируемых на поверхности макрофагов, и тем самым повышается эффективность дальнейшей презентации антигена; макрофаги секретируют TNF, IL-1 и хемокины, способствующие воспалению (см. главу 2); наконец, макрофаги продуцируют дополнительное количество IL-12, усиливая ответ T_H1 -клеток. Таким образом, активированные макрофаги служат инструментом элиминации патогенного антигена; если активация продолжается, воспаление не прекращается и происходит поражение тканей.

T_H17 -клетки активируются некоторыми микробными антигенами и аутоантигенами при аутоиммунных заболеваниях. Активированные T_H17 -клетки секретируют IL-17, IL-22, хемокины и другие цитокины. Цитокины вовлекают в реакцию нейтрофилы и моноциты, тем самым способствуя воспалению. T_H17 -клетки также продуцируют IL-21, усиливающий ответ.

Классическим примером гиперчувствительности замедленного типа служит туберкулиновая реакция, возникающая при внутрикожном введении *очищенного деривата белка* (называемого также *туберкулином*), содержащего белок антигена туберкулезных микобактерий. У предварительно сенсибилизированных индивидов через 8–12 час в месте введения возникают покраснение и уплотнение тканей, достигающие максимума спустя 24–72 час, после чего эти проявления медленно исчезают. Морфологически гиперчувствительность замедленного типа характеризуется накоплением мононуклеарных клеток, в основном Т-клеток CD4+ и макрофагов, образующих вокруг венул периваскулярные скопления (рис. 6.20). При полностью развившейся реакции обнаруживают заметную гипертрофию эндотелия, отражающую опосредованную цитокинами активацию эндотелиальных клеток.

В случае антигенов, которые персистируют длительное время и не подвергаются разрушению (например, туберкулезных микобактерий, колонизирующих легкие или другие ткани), в периваскулярном инфильтрате в течение 2–3 нед доминируют макрофаги. Активированные макрофаги часто претерпевают морфологическую трансформацию, превращаясь во внешне сходные с эпителием клетки — *эпителиоидные клетки*. Микроскопическую агрегацию эпителиоидных клеток, обычно окруженных кольцом, состоящим из лимфоцитов, называют *гранулемой* (рис. 6.21). Эта форма воспаления, называемая *гранулематозным воспалением* (см. главу 2), обычно ассоциирована с интенсивной активацией Т-клеток, сопровождающейся продукцией цитокинов (рис. 6.22). Такое воспаление также может быть вызвано инородными телами, активирующими макрофаги, в отсутствие приобретенного иммунного ответа.

Контактный дерматит представляет собой типичный пример повреждения тканей, вызываемого реакцией гиперчувствительности замедленного типа. Он может возникнуть вследствие контакта с урушиолом,

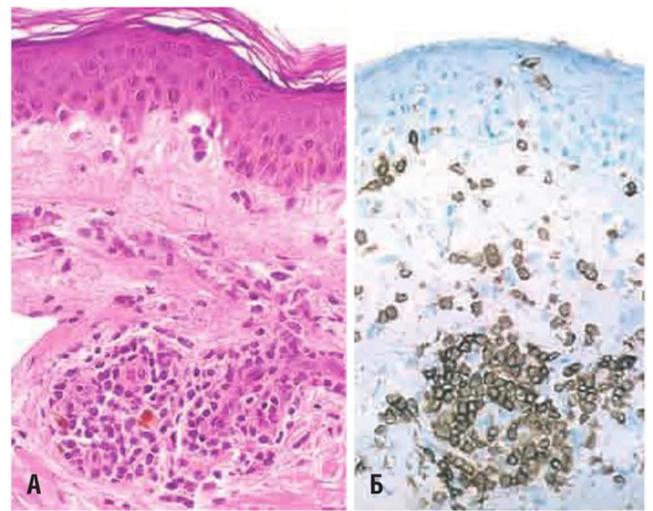


РИС. 6.20 Реакция гиперчувствительности замедленного типа в коже. (А) Периваскулярная инфильтрация Т-клетками и мононуклеарными фагоцитами. (Б) Иммунопероксидазная реакция выявляет преимущественно периваскулярный клеточный инфильтрат, положительно реагирующий с антителами, специфическими к CD4 [предоставлено Dr. Louis Picker, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

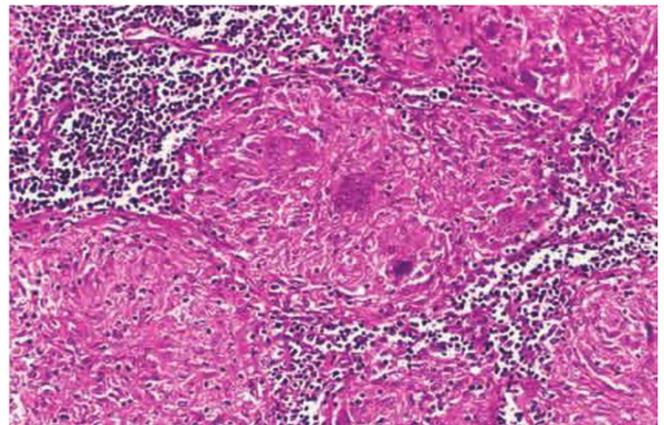


РИС. 6.21 Гранулематозное воспаление. Срез лимфоузла, на котором видно несколько гранул; каждая из них состоит из агрегата эпителиоидных клеток, окруженного лимфоцитами. Гранулема в центре содержит несколько многоядерных гигантских клеток [предоставлено Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

антигенным компонентом яда сумаха укореняющегося, и проявляется везикулярным дерматитом (рис. 6.23).

Реакции Т-клеток CD8+: клеточно-опосредованная цитотоксичность

В этой реакции, опосредованной Т-клетками, цитотоксические Т-лимфоциты CD8+ уничтожают несущие антиген клетки-мишени. Разрушаемые под влиянием цитотоксических Т-лимфоцитов ткани могут быть важным компонентом многих опосредованных Т-клетками заболеваний, в частности сахарного диабета типа I. Цитотоксические Т-лимфоциты, специфические для антигенов гистосовместимости, присутствующих

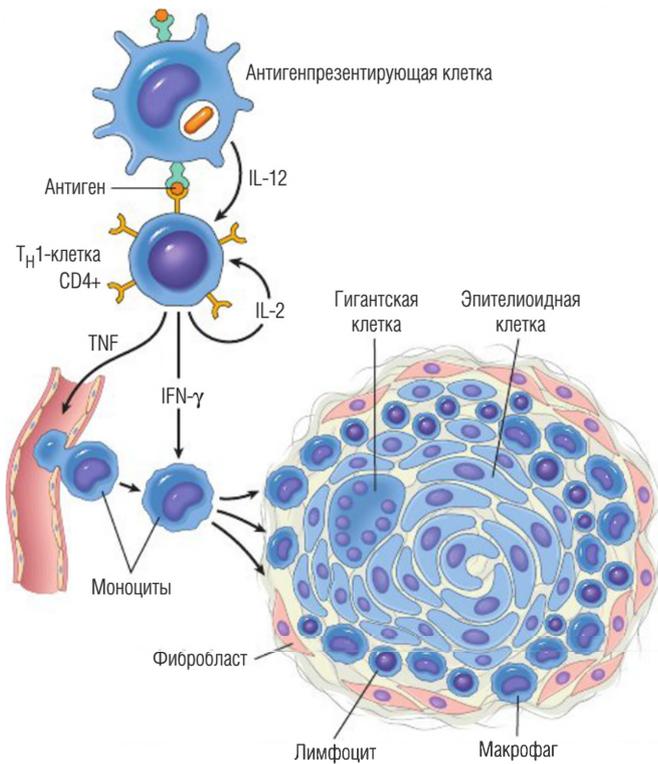


РИС. 6.22 Механизмы образования гранулемы. Схематическое изображение процессов, ведущих к формированию гранул при клеточно-опосредованных реакциях гиперчувствительности типа IV. Обратите внимание на роль цитокинов. IFN — интерферон; IL — интерлейкин; Т_H — хелперные Т-клетки; TNF — фактор некроза опухоли.

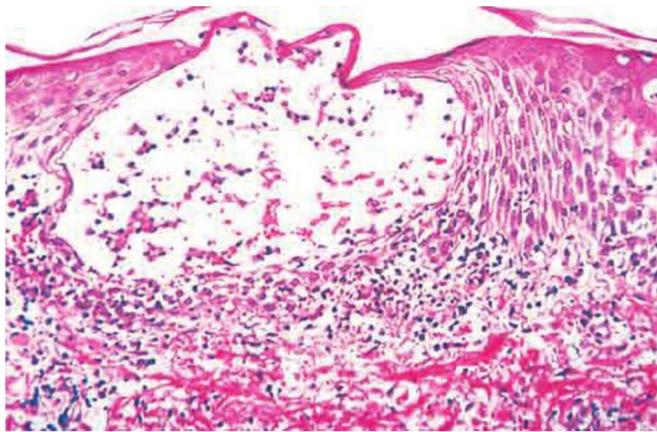


РИС. 6.23 Контактный дерматит. Поражение представляет собой волдырь (везикулу) с дермальным и эпидермальным мононуклеарным инфильтратом [предоставлено Dr. Louis Picker, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

на клеточной поверхности, играют немаловажную роль в отторжении трансплантатов (см. далее). Цитотоксические Т-лимфоциты также принимают участие в реакциях против вирусов. В клетках, инфицированных вирусами, молекулы МНС класса I презентуют вирусные пептиды и комплекс пептид–МНС класса I, а также распознают TCR Т-лимфоцитов CD8+. Киллинг инфицированных клеток устраняет инфекцию, но приводит к повреждению клеток (на

пример, при вирусном гепатите). На поверхности клеток также презентированы опухоль-ассоциированные антигены, и цитотоксические Т-лимфоциты участвуют в отторжении опухолей (см. главу 7).

Ведущий механизм опосредованного Т-клетками киллинга клеток-мишеней связан с действием *перфоринов* и *гранзимов* (преформированных медиаторов, содержащихся в подобных лизосомам гранулах цитотоксических Т-лимфоцитов) [37]. Цитотоксические Т-лимфоциты, распознавшие клетки-мишени, секретируют комплекс, состоящий из перфорины, гранзимов и белка, называемого *серглицином*. Комплекс попадает в клетки-мишени в результате эндоцитоза. В цитоплазме клеток-мишеней перфорин стимулирует высвобождение гранзимов из комплекса. Гранзимы представляют собой протеазы, которые расщепляют и активируют каспазы, индуцирующие апоптоз клеток-мишеней (см. главу 1). Активированные цитотоксические Т-лимфоциты также экспрессируют лиганд Fas — молекулу, гомологичную TNF, которая связывается с Fas, экспрессированным клетками-мишенями, и индуцирует апоптоз.

Т-клетки CD8+ также продуцируют цитокины, в частности IFN-γ, и участвуют в воспалительных реакциях, напоминающих реакцию гиперчувствительности замедленного типа, особенно после вирусных инфекций и воздействия некоторых контактных сенсибилизирующих агентов.

АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ

Аутоиммунные реакции, т.е. иммунные реакции против аутоантигенов, являются причиной ряда заболеваний, которыми в США страдают 1–2% популяции. Рост числа заболеваний связан с аутоиммунитетом. Аутоантитела можно обнаружить в сыворотке внешне нормальных индивидов, особенно в группе лиц пожилого возраста. Безвредные аутоантитела также образуются после повреждения тканей и могут выполнять физиологическую роль, участвуя в удалении продуктов разрушения тканей. Каким же образом можно охарактеризовать *патологический аутоиммунитет*? В идеальном случае должны быть выполнены три условия: (1) наличие иммунной реакции, специфически направленной против аутоантигена или собственных тканей; (2) реакция должна быть первичным самостоятельным патологическим процессом, а не вторичной по отношению к повреждению тканей; (3) отсутствие другой, хорошо идентифицируемой причины заболевания. Для подтверждения аутоиммунного механизма заболевания у человека часто используют сходные экспериментальные модели, для которых доказана их аутоиммунная природа. Поскольку антигены-мишени и вклад «истинного» аутоиммунитета в заболевание не всегда известны, эти расстройства часто объединяют в группу *иммуноопосредованных воспалительных заболеваний* (табл. 6.7). Данный термин также подчеркивает большое значение хронического воспаления в патогенезе этих болезней.

Клинические проявления аутоиммунных нарушений крайне вариабельны. На одном полюсе находятся

ТАБЛИЦА 6.7 Имуноопосредованные воспалительные заболевания

Болезни, вызываемые антителами и иммунными комплексами**Органоспецифические аутоиммунные болезни**

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Аутоиммунная тромбоцитопения

Миастения гравис

Болезнь Грейвса

Синдром Гудпасчера

Системные аутоиммунные болезни

Системная красная волчанка

Заболевания, обусловленные аутоиммунитетом или реакциями на микробные антигены

Узелковый полиартериит

Болезни, вызываемые Т-клетками**Органоспецифические аутоиммунные болезни**

Сахарный диабет типа I

Рассеянный склероз

Системные аутоиммунные болезни

Ревматоидный артрит*

Системный склероз*

Синдром Шегрена*

Заболевания, обусловленные аутоиммунитетом или реакциями на микробные антигены

Воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)

Воспалительные миопатии

* При этих заболеваниях определенную роль могут играть и антитела.

органоспецифические аутоиммунные болезни (заболевания, при которых иммунный ответ направлен против одного органа или определенной ткани); на другом располагаются *системные*, или *генерализованные*, *аутоиммунные болезни* (где мишенями при аутоиммунном ответе служат широко распространенные антигены, что приводит к развитию заболеваний). В качестве примеров органоспецифического аутоиммунитета можно привести сахарный диабет типа I, когда аутореактивные Т-клетки и антитела специфичны к β-клеткам островков поджелудочной железы, и рассеянный склероз, при котором аутореактивные Т-клетки реагируют с миелином ЦНС. Лучшим примером системного аутоиммунитета служит СКВ, когда разнообразные антитела к ДНК, тромбоцитам, эритроцитам и белково-фосфолипидным комплексам обуславливают повреждение, распространенные по всему организму. В середину спектра аутоиммунных болезней попадает синдром Гудпасчера: антитела к базальной мембране легких и почек индуцируют поражение этих органов.

Очевидно, что аутоиммунитет наблюдается в результате утраты аутоотолерантности. Каким же образом это происходит? Прежде чем искать ответ на данный вопрос, необходимо рассмотреть механизмы иммунологической толерантности к аутоантигенам.

Имунологическая толерантность

Имунологическая толерантность представляет собой феномен устойчивости к антигену в результате воз-

действия этого антигена на лимфоциты. Термин *аутоотолерантность* означает отсутствие реактивности к аутоантигенам организма, и это определяет его способность жить в согласии со своими клетками и тканями. Лимфоциты, несущие рецепторы, способные распознавать аутоантигены, образуются постоянно, и эти клетки должны быть элиминированы или инактивированы, как только они распознают антигены, чтобы предупредить их патогенное действие. Аутоотолерантность можно классифицировать как *центральную* и *периферическую* (рис. 6.24) [38–40]. Рассмотрим кратко каждую из них.

Центральная толерантность. Клоны незрелых аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, распознающие аутоантигены во время своего созревания в центральных (или генеративных) лимфоидных органах (тимус — для Т-клеток и костный мозг — для В-клеток), уничтожаются или инактивируются [41]. Механизмы центральной толерантности Т- и В-клеток имеют как сходство, так и различия:

- у созревающих Т-клеток в результате происходящей случайным образом соматической перестройки генов образуются разнообразные TCR. Вследствие независимого от антигена образования TCR появляются многие лимфоциты, экспрессирующие высокоаффинные рецепторы для аутоантигенов. Незрелые лимфоциты, взаимодействуя с антигенами в тимусе, погибают по механизму апоптоза. Этот процесс, называемый *отрицательной селекцией* или *делецией*, отвечает за элиминацию многих аутореактивных лимфоцитов из пула Т-клеток. Множество разнообразных аутологических белковых антигенов, включая антигены, которые предположительно присутствуют только в периферических тканях, процессируются и презентуются тимусными антигенпрезентирующими клетками в ассоциации с собственными молекулами МНС и, следовательно, могут быть распознаны потенциально аутореактивными Т-клетками. Белок AIRE (аутоиммунный регулятор) стимулирует экспрессию некоторых ограниченных периферическими тканями аутоантигенов в тимусе, поэтому играет важную роль в делеции незрелых Т-клеток, специфических для этих антигенов [42]. Мутации в гене *AIRE* служат причиной аутоиммунной полиэндокринопатии (см. главу 24). Некоторые из Т-клеток CD4+, которые распознают в тимусе аутоантигены, но не погибают, превращаются в регуляторные Т-клетки (см. далее);
- когда созревающие В-клетки активно распознают аутоантигены в костном мозге, у многих из них реактивируется механизм перестройки генов антигенных рецепторов, и эти В-клетки начинают экспрессировать новые антигенные рецепторы, неспецифические для аутоантигенов. Этот процесс называют *редактированием рецепторов*. Вычислено, что от 25 до 50% всех В-клеток в организме подвергаются ему во время созревания [43]. Если этого процесса не происходит,

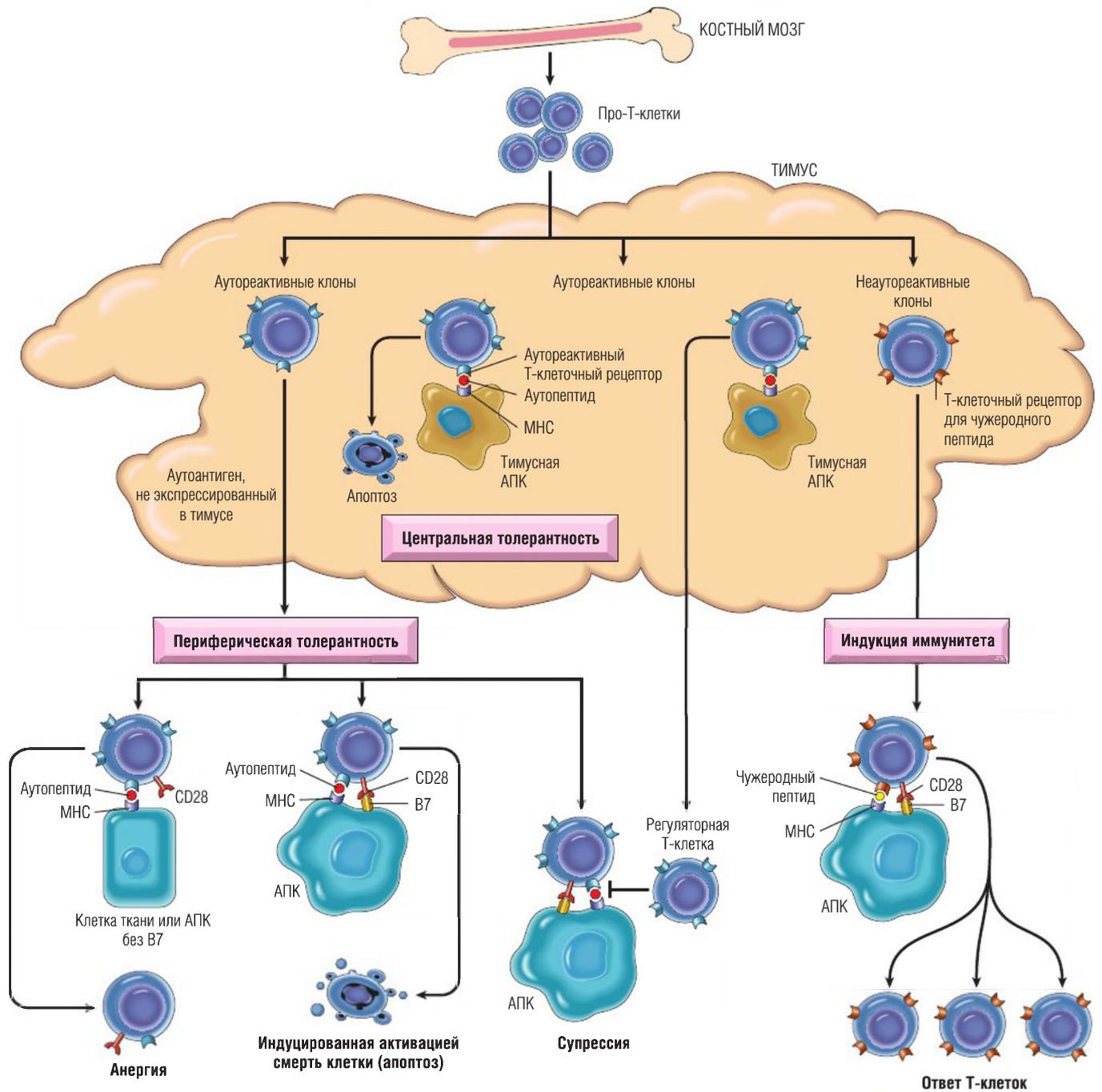


РИС. 6.24 Механизмы иммунологической толерантности. Схематическое изображение механизмов центральной и периферической толерантности Т-клеток CD4+ к аутоантигенам. МНС — главный комплекс гистосовместимости; АПК — антигенпрезентирующая клетка.

аутореактивные клетки гибнут путем апоптоза и потенциально опасные лимфоциты выбывают из пула зрелых клеток.

Однако центральная толерантность представляет собой далеко не совершенный механизм. Не все аутоантигены могут присутствовать в тимусе, поэтому Т-клетки, несущие рецепторы к таким аутоантигенам, «проскальзывают» на периферию. Подобный процесс существует и в В-клеточной системе. Аутореактивные лимфоциты, избегают отрицательной селекции, способны вызывать повреждение тканей, если не деле-

тируются или инактивируются в периферических тканях.

Периферическая толерантность. Существует несколько механизмов подавления потенциально аутореактивных Т- и В-клеток в периферических тканях (лучше всего эти механизмы изучены в отношении Т-клеток) [40].

Анергия. Этот термин означает длительную или необратимую инактивацию функций лимфоцитов, индуцированную взаимодействием с антигеном при некоторых условиях [44]. Для активации антигенспецифических Т-клеток необходимы два сигнала:

распознавание пептидного антигена в ассоциации с собственными молекулами МНС на поверхности АПК и серия костимулирующих сигналов (сигналов 2), посылаемых АПК. Костимулирующие сигналы генерируют некоторые ассоциированные с Т-клетками молекулы, такие как CD28, связывающиеся со своими лигандами (костимуляторы B7-1 и B7-2) на АПК. Если антиген презентируется клетками, лишенными костимуляторов, сигнал становится отрицательным, а клетка — анергичной (см. рис. 6.24). Поскольку в нормальных тканях костимулирующие молекулы не экспрессируются или слабо экспрессируются покоящимися дендритными клетками, взаимодействие между аутореактивными Т-клетками и специфическими для них аутоантигенами, презентируемыми этими дендритными клетками, может привести к анергии. В различных экспериментальных системах было обнаружено два механизма Т-клеточной анергии. Во-первых, клетки утрачивают способность индуцировать биохимические сигналы, идущие из TCR-комплекса, частично по причине активации убиквитин-лигаз и протеолитического расщепления ассоциированных с рецептором сигнальных белков [45]. Во-вторых, Т-клетки, распознающие аутоантигены, получают ингибирующий сигнал от рецепторов, структурно гомологичных CD28, но выполняющих противоположные функции. Два из этих ингибирующих рецепторов — это CTLA-4, который (подобно CD28) также связывается с молекулами B7, и PD-1, взаимодействующий с двумя лигандами, экспрессируемыми разнообразными клетками [46]. Каким образом Т-клетки «выбирают» CD28, чтобы распознать B7 и активироваться, или CTLA-4, чтобы распознать B7 и стать анергичными, — вопрос, на который ответ еще не получен. Тем не менее значение этих ингибирующих механизмов показано в экспериментах на мышах с нокаутным геном, кодирующим CTLA-4 или PD-1. У таких животных развиваются аутоиммунные заболевания. Полиморфизм *CTLA-4* ассоциирован с определенными аутоиммунными эндокринными расстройствами у человека. Интересно отметить, что некоторые опухоли и вирусы способны использовать те же самые способы иммунной регуляции, чтобы избежать иммунной атаки.

Анергия возникает также у В-клеток в периферических тканях. Считают, что В-клетки, взаимодействуя с аутоантигеном на периферии, особенно в отсутствие специфических хелперных Т-клеток, становятся неспособными отвечать на последующую антигенную стимуляцию и могут быть элиминированы из лимфоидных фолликулов, что приводит к смерти В-клеток.

Супрессивное действие регуляторных Т-клеток. Популяция Т-клеток, называемых *регуляторными Т-клетками*, играет важную роль в предотвращении иммунных реакций против аутоантигенов [47]. Регуляторные Т-клетки развиваются главным образом в тимусе в результате распознавания аутоантигенов (см. рис. 6.24), однако могут быть индуцированы и в периферических лимфоидных тканях. Из регуляторных Т-клеток лучше всего охарактеризованы лимфоциты CD4⁺, конститутивно экспрессирующие молекулу CD25, α-цепь рецептора IL-2, и фактор транс-

крипции семейства forkhead («вилочатая головка»), называемый Foxp3. И IL-2, и Foxp3 необходимы для развития и сохранения функциональных регуляторных Т-клеток CD4⁺ [48]. Мутации в гене *Foxp3* приводят к развитию тяжелого аутоиммунитета у человека и мыши. У людей эти мутации служат причиной системного аутоиммунного заболевания, называемого IPEX (иммунное дерегулирование, полиэндокринопатия, энтеропатия, сцепленные с X-хромосомой заболевания). У мышей, нокаутных по генам, кодирующим либо IL-2, либо α- или β-цепи рецептора IL-2, также развивается тяжелый полиорганный аутоиммунитет, поскольку IL-2 необходим для сохранения регуляторных Т-клеток. Исследование геномных ассоциаций выявило, что полиморфизм гена *CD25* ассоциирован с рассеянным склерозом и другими аутоиммунными болезнями, поэтому не исключено, что дефект регуляторных Т-клеток способствует развитию этих заболеваний. Механизмы, посредством которых регуляторные Т-клетки супрессируют иммунный ответ, выяснены не полностью. Ингибирующее действие этих клеток может быть обусловлено секрецией иммуносупрессивных цитокинов, таких как IL-10 и TGF-β, подавляющих активацию и эффекторные функции лимфоцитов.

Делеция в результате смерти клеток, индуцированной активацией. Т-клетки CD4⁺, распознающие аутоантигены, могут получить сигналы, способствующие смерти клеток в результате апоптоза. Этот процесс получил название *смерть клеток, индуцированная активацией*, т.к. он является следствием активации Т-клеток. На основании данных, полученных в экспериментах на мышах, предложены два механизма этого феномена [49]. Установлено, что после распознавания аутоантигенов Т-клетки могут экспрессировать Bim (проапоптотный член семейства Bcl) без сопутствующей экспрессии антиапоптотных членов семейства, Bcl-2 и Bcl-x (для их индукции нужен полный набор сигналов для активации лимфоцитов). В отсутствие их экспрессии Bim инициирует апоптоз по внутреннему (митохондриальному) пути (см. главу 1). Второй механизм смерти Т-клеток CD4⁺ и В-клеток, индуцированных активацией, связан с системой Fas–FasL. Лимфоциты, как и многие другие клетки, экспрессируют Fas (CD95), член семейства рецептора TNF. FasL, мембранный белок, структурно гомологичный TNF, экспрессируется главным образом активированными Т-лимфоцитами. Взаимодействие Fas и FasL индуцирует апоптоз активированных Т-клеток (см. главу 1). Установлено, что, если аутоантигены связываются с антигенными рецепторами Т-клеток, специфических для аутоантигенов, Fas и FasL коэкспрессируются, приводя к элиминации клеток путем апоптоза, опосредованного Fas. Аутореактивные В-клетки также могут подвергаться делеции посредством FasL Т-клеток, взаимодействующего с Fas В-клеток. Значение этого механизма в периферической делеции аутореактивных лимфоцитов подтверждается данными экспериментов на мышах, естественных мутантах по Fas или FasL. У животных обеих линий развивается аутоиммунное заболевание, напоминающее СКВ у человека,

ассоциированное с генерализованной лимфопролиферацией. У человека подобное заболевание обусловлено мутациями гена *FAS* и получило название *аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома* [50].

Некоторые антигены секвестрированы (скрыты) от иммунной системы, т.к. ткани органов, в которых локализуются антигены, не сообщаются с кровью или лимфой. Эти аутоантигены не индуцируют толерантности, но и не вызывают иммунного ответа и по существу «игнорируются» иммунной системой. К таким органам относятся яички, глаза и головной мозг. Эти органы называются *иммунологически привилегированными областями*, поскольку трудно индуцировать иммунный ответ, вводя в них антиген. Однако если антигены высвобождаются из этих тканей, например вследствие травмы или инфекции, возможен иммунный ответ, приводящий к длительному воспалению тканей и их повреждению. Так происходит при посттравматическом орхите и увеите.

Механизмы аутоиммунитета: общие принципы

Аутоиммунитет развивается в результате комбинированного действия унаследованных генов предрасположенности, способных вызвать утрату ауто толерантности, и факторов внешней среды, например инфекций и повреждений ткани, способствующих активации аутореактивных лимфоцитов (рис. 6.25) [51, 52]. Эти генетические факторы и влияние внешней среды нарушают баланс между регуляторными механизмами, подавляющими в нормальных условиях аутореактивность, и воздействиями, ведущими к генерации и активации патогенных эффекторных лимфоцитов. В следующем разделе приведены данные о том, каким образом генетические и другие факторы способствуют возникновению аутоиммунитета.

Роль генов иммунологической предрасположенности. Известно, что аутоиммунитет включает генетический компонент. Частота заболеваний выше среди близнецов пораженных индивидов, чем в общей популяции, и выше у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными. Большинство аутоиммунных заболеваний представляют собой комплексные полигенные расстройства [53–55]. Среди генов, ассоциированных с аутоиммунитетом, наибольший вклад вносят HLA-гены (см. табл. 6.1). Хотя эта ассоциация известна в течение многих лет, ее механизмы до сих пор остаются неясными. Считается, что присутствие определенных аллелей MHC влияет на отрицательную селекцию Т-клеток в тимусе или развитие регуляторных Т-клеток, однако это утверждение основано на малом количестве доказательств. Необходимо указать, что многие нормальные индивиды наследуют аллели MHC, ассоциированные с заболеванием в популяции больных лиц, и нормальные молекулы MHC способны презентировать аутоантигены. Следовательно, присутствие определенных аллелей MHC само по себе не служит причиной аутоиммунитета.

Исследование геномных ассоциаций (см. главу 5) выявило, что с различными аутоиммунными болезнями

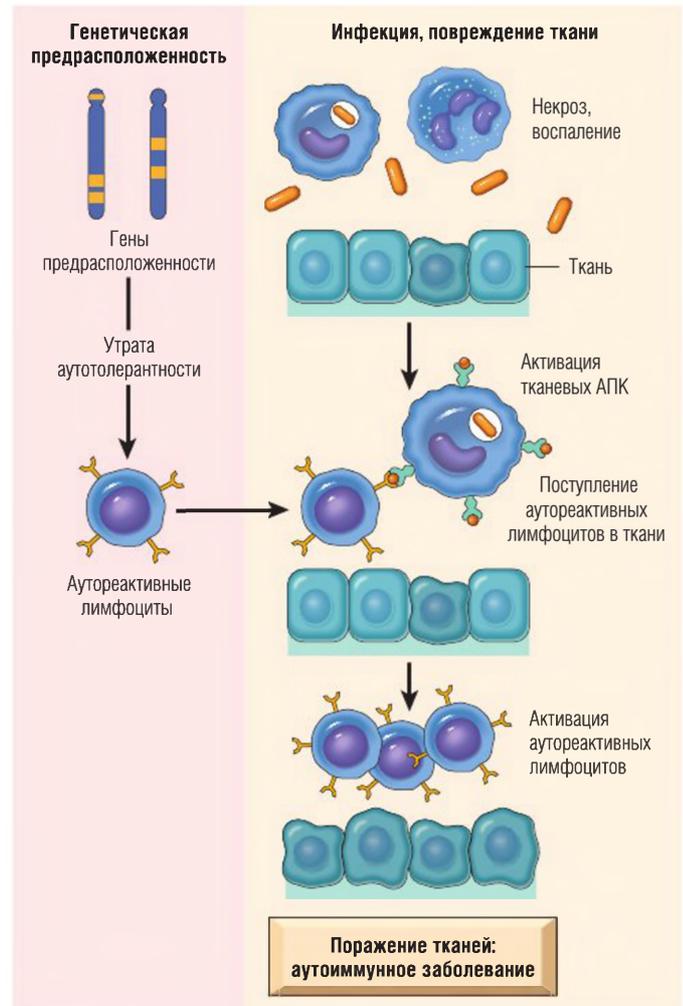


РИС. 6.25 Патогенез аутоиммунитета. Аутоиммунитет развивается в результате действия ряда факторов, включая гены предрасположенности, способные вызвать утрату ауто толерантности, и экзогенные стимулы, приводящие к повреждению тканей и воспалению. Все эти факторы способствуют поступлению лимфоцитов в ткани, активации аутореактивных лимфоцитов и повреждению ткани. АПК — антигенпрезентирующая клетка.

ми ассоциировано множество генов, не входящих в систему MHC-генов. Некоторые из этих генов специфичны для определенного заболевания, однако многие ассоциации обнаруживаются при различных расстройствах, указывая на то, что продукты этих генов влияют на общие механизмы иммунной регуляции и ауто толерантности. Особенно интересны три генетические ассоциации (см. ранее). Полиморфные варианты гена *PTPN-22*, кодирующего белок тирозинфосфатазу, ассоциированы с ревматоидным артритом, сахарным диабетом типа I и некоторыми другими аутоиммунными заболеваниями [56]. Поскольку эти расстройства широко распространены (особенно ревматоидный артрит), *PTPN-22* считают геном, наиболее часто связанным с аутоиммунитетом. Обнаружено, что ассоциированные с заболеваниями варианты кодируют функционально дефектную фосфатазу, неспособную полноценно контролировать активность тирозинкиназ, участвующих во многих реакциях лимфоцитов.

Конечным результатом является избыточная активация лимфоцитов. Полиморфизм гена *NOD-2* ассоциирован с болезнью Крона, одной из форм воспалительного заболевания кишечника, особенно в определенных этнических группах [57]. *NOD-2* представляет собой цитоплазматический сенсор, воспринимающий сигналы от микробов и экспрессированный в эпителиальных и многих других клетках. Согласно одной из гипотез, ассоциированный с заболеванием вариант *NOD-2* неэффективно распознает кишечные микробы, что проявляется развитием хронической воспалительной реакции в ответ на хорошо переносимые в норме условно-патогенные бактерии. Гены, кодирующие рецептор IL-2 (CD25) и α -цепь рецептора IL-7, ассоциированы с рассеянным склерозом и другими аутоиммунными болезнями. Эти цитокины контролируют сохранность регуляторных Т-клеток. Хотя указанные генетические ассоциации начинают раскрывать интересные стороны патогенеза этих заболеваний, взаимосвязь между генами, функциями кодируемых ими белков и заболеваниями еще предстоит выяснить.

У нокаутных мышей и у человека с естественными мутациями, затрагивающими некоторые отдельные гены, возникает аутоиммунитет. В число этих генов входят *AIRE*, *CTLA-4*, *PD1*, *Fas*, *FasL*, *IL2* и *CD25*. Кроме того, В-клетки экспрессируют Fc-рецептор, который распознает IgG-антитела и участвует в дальнейшем переключении синтеза антител (нормальный механизм отрицательной обратной связи). Нокаут этих рецепторов приводит к развитию аутоиммунитета, предположительно из-за отсутствия контроля функционирования В-клеток. Эти примеры дают ценную

информацию о механизмах аутоотолерантности и иммунной регуляции, однако заболевания, обусловленные мутациями отдельных генов, встречаются редко и не могут быть репрезентативными для распространенных аутоиммунных расстройств.

Роль инфекций. Многие аутоиммунные болезни ассоциированы с инфекциями. Внезапному клиническому обострению болезни часто предшествуют инфекции. Для объяснения связи между инфекциями и аутоиммунитетом предложены два механизма (рис. 6.26). Во-первых, инфекции могут повышать экспрессию костимуляторов на АПК. Если эти клетки презентуют аутоантигены, то результатом может быть разделение энергии и активации Т-клеток, специфических для аутоантигенов. Во-вторых, некоторые микробы экспрессируют антигены, обладающие той же аминокислотной последовательностью, что и аутоантигены. Иммунный ответ на микробные антигены может повлечь за собой активацию аутореактивных лимфоцитов. Этот феномен получил название *молекулярной мимикрии*. Одним из ярких примеров такой мимикрии служит ревматическая болезнь сердца, при которой антитела к белкам миокарда перекрестно реагируют с белками микрорганов и вызывают миокардит (см. главу 12). При классических аутоиммунных заболеваниях возможны и более тонкие механизмы молекулярной мимикрии.

Микроорганизмы могут индуцировать другие отклонения, способствующие развитию аутоиммунных реакций. Некоторые вирусы, в частности EBV могут стать причиной поликлональной активации В-клеток, вследствие которой продуцируются аутоантитела. В

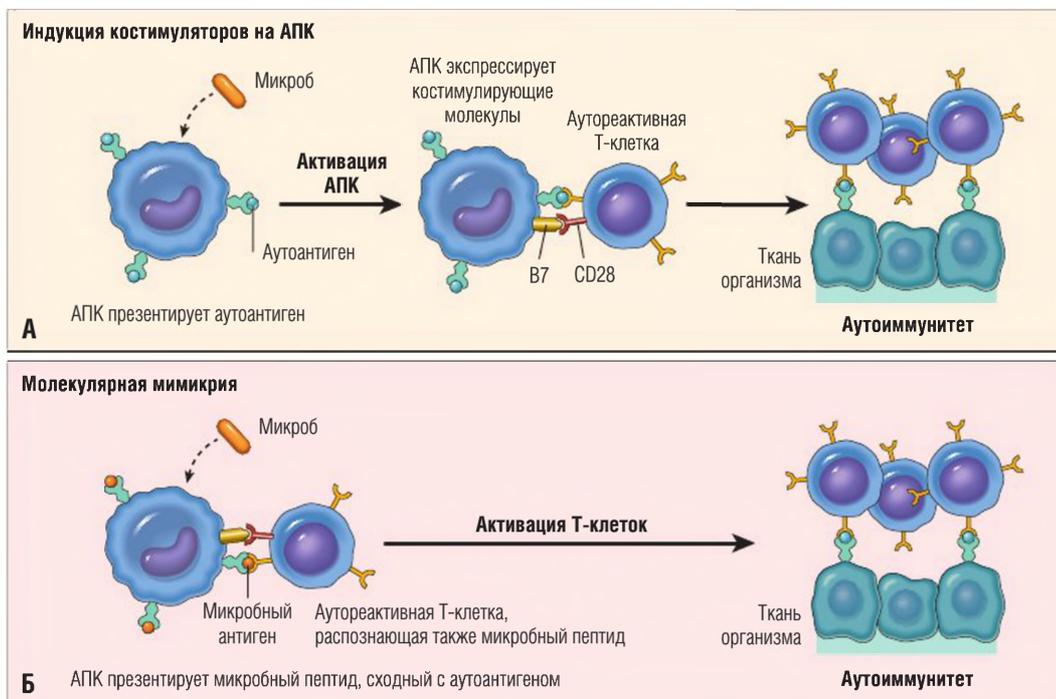


РИС. 6.26 Роль инфекций в развитии аутоиммунитета. **(А)** Инфекции могут способствовать активации аутореактивных лимфоцитов, индуцируя экспрессию костимуляторов; **(Б)** микробные антигены способны имитировать аутоантигены и активировать аутореактивные лимфоциты в результате перекрестной реакции. АПК — антигенпрезентирующая клетка.

результате повреждения тканей (обычного явления при инфекциях) могут высвободиться аутоантигены и структурно измененные аутоантигены, способные активировать Т-клетки, не обладающие толерантностью к модифицированным антигенам. Инфекции могут индуцировать продукцию цитокинов, рекрутирующих лимфоциты, включая потенциально аутореактивные клетки, в районы, где присутствуют соответствующие аутоантигены.

Роль инфекций как пускового механизма аутоиммунитета привлекает большое внимание, но недавно проведенные эпидемиологические исследования указывают на то, что в развитых странах, где контроль за инфекциями налажен лучше, частота аутоиммунных болезней увеличена. В некоторых животных моделях (например, сахарного диабета типа I) инфекции значительно снижают частоту развития заболевания. Таким образом, как это ни парадоксально, инфекции могут создавать защиту от некоторых аутоиммунных болезней [58]. Механизмы этого феномена неясны, вероятно инфекции повышают продукцию ИЛ-2, уровень которой в обычных условиях низкий, а это существенно для персистенции регуляторных Т-клеток.

Общая характеристика

Аутоиммунные заболевания имеют некоторые важные общие характеристики:

- после индуцирования аутоиммунное заболевание склонно к прогрессированию, иногда со спорадическими обострениями и ремиссиями. Повреждения становятся неизбежными. Это связано с тем, что иммунная система имеет механизмы амплификации, позволяющие небольшому числу антиген-специфических лимфоцитов устранять комплексные инфекции. Когда иммунный ответ направлен против тканевых аутоантигенов, те же механизмы амплификации обостряют течение заболевания. Другой причиной персистенции и прогрессирования аутоиммунного заболевания служит феномен *распространения эпитопа*. Инфекции и даже инициальный аутоиммунный ответ могут вызвать повреждение тканей, вследствие чего высвобождаются аутоантигены и экспонируются эпитопа антигенов, в нормальных условиях секвестрированные от иммунной системы. Результатом является продолжающаяся активация лимфоцитов, распознающих эти ранее секвестрированные эпитопа. Поскольку такие эпитопа в норме не экспрессируются, лимфоциты не становятся толерантными к ним. Активацию таких аутореактивных Т-клеток и называют *распространением эпитопа*, т.е. иммунный ответ как бы распространяется на ранее секвестрированные эпитопа [59];
- клинические и патологические проявления аутоиммунного заболевания определяются природой лежащего в его основе иммунного ответа. Ответ T_H1 -клеток ассоциирован с деструктивным воспалением с присутствием большого числа макро-

фагов и продукцией антител, вызывающих повреждение тканей в результате активации системы комплемента и связывания с Fc-рецепторами. Полагают, что ответ T_H17 -клеток ответствен за воспалительные поражения, при которых доминируют нейтрофилы и моноциты;

- различные аутоиммунные заболевания могут иметь некоторые общие клинические, патологические и серологические признаки, в связи с чем точная фенотипическая классификация этих расстройств часто представляет большие трудности.

В табл. 6.7 перечислены как системные, так и органоспецифические аутоиммунные болезни. При системных заболеваниях в патологический процесс часто вовлекаются кровеносные сосуды и соединительная ткань, поэтому эти заболевания часто классифицируют как *коллагеновые болезни*. В этой главе будут рассмотрены прототипичные системные аутоиммунные заболевания; органоспецифические расстройства описаны в других главах книги.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

СКВ — прототип мультисистемного заболевания аутоиммунного происхождения, характеризующегося широким спектром антител, особенно антиядерных. Заболевание может начинаться остро или бессимптомно, имеет хроническую, ремиттирующую и рецидивирующую формы, часто сопровождается лихорадкой и характеризуется поражением кожи, суставов, почек и серозных оболочек. Практически поражается каждый второй орган. Клинические проявления СКВ столь вариабельны, что American College of Rheumatology разработал классификацию диагностических критериев СКВ (табл. 6.8). СКВ — широко распространенное заболевание: его частота в некоторых популяциях достигает 1 : 2500 [60]. Подобно многим аутоиммунным болезням, СКВ поражает преимущественно женщин с частотой 1 : 700 (для женщин детородного возраста). Соотношение женщин к мужчинам в зрелом возрасте составляет 9 : 1, тогда как в детском возрасте или после 65 лет это соотношение равно 2 : 1. Распространение заболевания в 2–3 раза выше у представителей негроидной расы и испаноязычной этнической группы по сравнению с лицами с белым цветом кожи. Обычно СКВ манифестирует в 20–30 лет, но может появиться в любом, даже в раннем детском возрасте.

Спектр аутоантител

Отличительным признаком заболевания служит продукция аутоантител. Некоторые из них распознают различные ядерные и цитоплазматические компоненты клетки, не относящиеся ни к органоспецифическим, другие направлены к поверхностным антигенам клеток крови. Помимо значения для диагностики и лечения больных СКВ эти антитела играют существенную патогенетическую роль, в частности как фактор, инициирующий опосредованный иммунными комплексами гломерулонефрит, столь типичный для данного заболевания [61, 62].

ТАБЛИЦА 6.8 Диагностические критерии системной красной волчанки (1997)*

Критерий	Определение
1. Сыпь в области скуловых дуг и щек	Стойкая эритема, плоская или возвышенная в области скуловых дуг и щек, носогубные складки обычно не затрагиваются
2. Дiskoидная сыпь	Эритематозные возвышающиеся бляшки с кератозом, отслаиванием и закупоркой фолликулов; возможно атрофическое рубцевание старых поражений
3. Фотосенсибилизация	Сыпь как результат необычной реакции на солнечный свет (по данным анамнеза или врачебного обследования)
4. Язвы в полости рта	Изъязвления в полости рта или носоглотке, обычно безболезненные (наблюдение врачей)
5. Артрит	Неэрозивный артрит, захватывающий два периферических сустава или более и характеризующийся болезненностью, опуханием или выпотом
6. Серозит	Плеврит — убедительные данные анамнеза о плевральных болях, или шум трения при аускультации, или доказательства плеврального выпота Перикардит — задокументированный электрокардиограммой, или шум трения при аускультации, или доказательства перикардального выпота
7. Расстройства со стороны почек	Персистирующая протеинурия > 0,5 г/дл или > 3, если количественное определение не проводили Цилиндры в моче — эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, тубулярные или смешанные
8. Неврологические расстройства	Судороги в отсутствие приема провоцирующих лекарственных средств или известных метаболических нарушений (например, уремии, кетоацидоза или дисбаланса электролитов) Психоз в отсутствие приема провоцирующих лекарственных средств или известных метаболических нарушений (например, уремии, кетоацидоза или дисбаланса электролитов)
9. Гематологические расстройства	Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом Лейкопения < $4,0 \times 10^9$ клеток/л (4000 клеток/ мм^3) при двух или более определениях Лимфопения < $1,5 \times 10^9$ клеток/л (1500 клеток/ мм^3) при двух или более определениях Тромбоцитопения < 100×10^9 клеток/л (100×10^9 клеток/ мм^3) в отсутствие приема провоцирующих лекарственных средств
10. Иммунологические расстройства	Антитела анти-ДНК к нативной ДНК в необычных титрах Анти-Sm — присутствие антител к ядерному антигену Смита Положительный результат определения антифосфолипидных антител, основанный на: (1) аномальном уровне IgG- или IgM-антител к кардиолипину в сыворотке; (2) положительном тесте на волчаночный антикоагулянт с использованием стандартного теста; (3) ложноположительном серологическом тесте на сифилис (положительном по меньшей мере 6 мес) и подтвержденном отрицательным тестом иммобилизации <i>Treponema pallidum</i> или абсорбционным тестом с флуоресцентными трепонемными антителами
11. Антиядерные антитела	Аномальный титр антиядерных антител, определяемых с помощью иммунофлуоресцентного анализа или эквивалентного метода в любое время и в отсутствие приема лекарственных средств, известных как ассоциированные с лекарственно-индуцированным волчаночным синдромом

* Эта классификация, основанная на 11 критериях, была предложена в целях идентификации пациентов в клинических исследованиях. Диагноз «системная красная волчанка» считается установленным при наличии любых 4 или более критериев из 11, определяемых последовательно или одновременно в течение любого периода наблюдения.

Ig — иммуноглобулин; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

[Tan EM et al: The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271, 1982; Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.]

Антиядерные антитела (ANA) направлены против ядерных антигенов и могут быть разделены на 4 категории [63]: (1) антитела к ДНК; (2) антитела к гистонам; (3) антитела к негистоновым белкам, связанным с РНК; (4) антитела к нуклеолярным (ядрышковым) антигенам. В табл. 6.9 перечислены некоторые виды ANA и их ассоциации с СКВ, а также с другими аутоиммунными заболеваниями (см. далее). Для определения ANA наиболее широко используют непрямой иммунофлуоресцентный анализ, с помощью которого можно идентифицировать антитела, связывающие разнообразные ядерные антигены, включая ДНК, РНК

и белки (эти антитела называют **общими ANA**). Тип ядерной флуоресценции соответствует типу антител, присутствующих в сыворотке пациента.

Различают 4 типа флуоресценции:

- гомогенное, или диффузное, окрашивание ядра обычно отражает присутствие антител к хроматину, гистонам, а иногда к двухцепочечной ДНК;
- краевое, или периферическое, окрашивание чаще всего указывает на присутствие двухцепочечной ДНК;

ТАБЛИЦА 6.9 Антиядерные антитела при различных аутоиммунных заболеваниях

Природа антигена	Система антител	Заболевания (% положительных находок)					
		СКВ	Лекарственно-индуцированная КВ	Диффузная склеродермия	Ограниченная склеродермия (в т.ч. синдром CREST)	Синдром Шегрена	Воспалительные миопатии
Ядерные антигены (ДНК, РНК, белки)	Общие ANA (непрямой ИФА)	> 95	> 95	70–90	70–90	50–80	40–60
Нативная ДНК	Антитела к двухцепочечной ДНК	40–60	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Гистоны	Антитела к гистонам	50–70	> 95	< 5	< 5	< 5	< 5
Коровые белки небольших частиц ядерных РНП (антиген Смита)	Анти-Sm	20–30	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
РНП (U1-РНП)	Ядерные РНП	30–40	< 5	15	10	< 5	< 5
РНП	SS-A (Ro)	30–50	< 5	< 5	< 5	70–95	10
РНП	SS-B (La)	10–15	< 5	< 5	< 5	60–90	< 5
ДНК-топоизомераза I	Scl-70	< 5	< 5	28–70	10–18	< 5	< 5
Центромерные белки	Антицентромерные антитела	< 5	< 5	22–36	90	< 5	< 5
Гистидил-тРНК-синтетаза	Jo-1	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	25

ANA — антиядерные антитела; CREST — кальциноз, феномен Рейно, нарушения моторики пищевода, склеродактилия, телеангиэктазия; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ИФА — иммунофлуоресцентный анализ; КВ — красная волчанка; РНК — рибонуклеиновая кислота; РНП — рибонуклеопротеин; СКВ — системная красная волчанка; тРНК — транспортная РНК.

- пятнистое окрашивание (с пятнами одинаковой или разной величины) — один из наиболее частых типов флуоресценции, поэтому он наименее специфичен. Этот тип свидетельствует о присутствии антител к компонентам ядра, не относящимся к ДНК. Примерами могут служить антиген Смита (анти-Sm), рибонуклеопротеин и реактивные антигены SS-A и SS-B (см. табл. 6.9);
- нуклеолярное окрашивание характеризуется наличием немногих дискретных пятен флуоресценции в ядре и отражает присутствие антитела к РНК. Имеются данные, что наиболее часто этот тип встречается у пациентов с системным склерозом.

Тип флуоресценции не является абсолютно специфическим для типа антител, могут присутствовать разнообразные антитела, встречаются комбинации различных типов. Иммунофлуоресцентный тест на ANA чувствителен, т.к. он дает положительный результат практически у каждого пациента с СКВ, однако неспецифичен в связи с тем, что часто положителен и при других аутоиммунных заболеваниях (см. табл. 6.9). Примерно 5–15% нормальных индивидов имеют эти антитела в низких титрах, и с возрастом этот процент возрастает. Антитела к двухцепочечной ДНК и

анти-Sm при СКВ являются диагностически значимыми [64].

Помимо ANA больные СКВ имеют множество других аутоантител. Некоторые из них направлены против клеток крови, например эритроцитов, тромбоцитов и лимфоцитов; другие реагируют с белками в комплексе с фосфолипидами. В последние годы большой интерес вызывают *антифосфолипидные антитела*, которые присутствуют у 40–50% больных СКВ. Эти антитела направлены к эпитопам белков плазмы, которые «раскрываются», когда белки находятся в комплексе с фосфолипидами. В число этих белков входят протромбин, аннексин V, β₂-гликопротеин I, C- и S-белок [65]. Антитела к комплексу фосфолипид-β₂-гликопротеин также связываются с кардиолипидным антигеном, используемым в серологической диагностике сифилиса, вследствие этого пациенты с СКВ могут иметь положительный результат анализов на сифилис. Некоторые из этих антител подавляют *in vitro* реакцию коагуляции (тест с определением частичного тромбопластинового времени), что послужило основанием для обозначения этих антител как *волчаночного антикоагулянта*. Несмотря на присутствие циркулирующего антикоагулянта, замедляющего коагуляцию *in vitro*, у пациентов наблюдаются осложнения, ассоциированные с *состоянием гиперкоагуляции* [66]. Возникающие венозный и

артериальный тромбозы ассоциируются с повторными самопроизвольными абортными, а также с очаговой ишемией мозга и глаз. Такое сочетание клинических признаков в ассоциации с СКВ носит название *вторичного антифосфолипидного синдрома* (обусловленного антителами). Патогенез тромбоза у этих пациентов неизвестен; возможные механизмы обсуждены в главе 4. У некоторых пациентов антитела и клинический синдром наблюдаются в отсутствие СКВ. Этот феномен называют *первичным антифосфолипидным синдромом* (см. главу 4).

Этиология и патогенез

Причина СКВ остается неизвестной, однако присутствие у этих пациентов, по-видимому, бесчисленного количества аутоантител к собственным компонентам тканей показывает, что при СКВ фундаментальным дефектом является недостаточность механизмов, поддерживающих аутоотолерантность. Как при большинстве аутоиммунных болезней, в патогенезе СКВ играют роль и генетические, и иммунологические факторы, и факторы внешней среды [67].

Генетические факторы. СКВ является генетически детерминированным заболеванием, в развитие которого вносят вклад не только МНС-гены, но и многочисленные не-МНС-гены. Ряд данных подтверждает генетическую предрасположенность СКВ [68, 69]:

- у членов семьи больного СКВ существует повышенный риск развития СКВ. До 20% ближайших родственников пациентов имеют аутоантитела и другие иммунорегуляторные отклонения;
- существует более высокая степень конкордантности (> 20%) у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными (1–3%);
- исследование ассоциаций HLA подтверждает концепцию, что МНС-гены регулируют продукцию определенных аутоантител. Специфические аллели *HLA-DQ*-локуса связаны с продукцией антител к двухцепочечной ДНК, анти-Sm и антифосфолипидных антител, хотя относительный риск невелик;
- некоторые больные СКВ (≈ 6%) наследуют недостаточность ранних компонентов системы комплемента — C2, C4 или C1q. Отсутствие системы комплемента может нарушать выведение циркулирующих иммунных комплексов системой мононуклеарных фагоцитов, тем самым благоприятствуя их отложению в тканях. Нокаутные мыши с дефицитом C4 или некоторых рецепторов системы комплемента также склонны к развитию волчаночноподобного аутоиммунитета. Это обусловлено различными механизмами, включая недостаточность клиренса иммунных комплексов и утрату В-клеточной аутоотолерантности. Предполагается также, что дефицит C1q приводит к нарушению фагоцитарного клиренса апоптотических клеток [70]. В нормальных условиях многие клетки подвергаются апоптозу, но, если они не выводятся, их ядерные компоненты могут вызвать иммунный ответ;

- в экспериментальных моделях СКВ идентифицировано несколько не-МНС-локусов чувствительности. Наиболее изученную модель представляют мыши линии (NZB × NZW)_{F1}. Предполагается, что у различных вариантов этой линии с заболеванием ассоциированы до 20 локусов [71].

Иммунологические факторы. В проведенных недавно исследованиях на животных и с участием пациентов обнаружены различные иммунологические отклонения, которые могут привести к персистенции и неконтролируемой активации аутореактивных лимфоцитов:

- нарушения элиминации аутореактивных В-клеток в костном мозге или дефекты механизмов периферической толерантности могут обуславливать утрату аутоотолерантности В-клеток [72];
- в экспериментальных моделях СКВ и у некоторых пациентов получены данные о том, что хелперные Т-клетки CD4+, специфические для нуклеосомных антигенов, также избегают толерантности и способствуют продукции высокоаффинных патогенных аутоантител [73];
- ядерные ДНК и РНК, содержащиеся в иммунных комплексах, способны активировать В-лимфоциты, взаимодействуя с TLR, в норме распознающими микробные продукты, включая нуклеиновые кислоты. Таким образом, В-клетки, специфические для ядерных антигенов, могут получить сигналы от TLR и активироваться, что приводит к повышенной продукции антиядерных аутоантител [74];
- проведенный недавно анализ лимфоцитов периферической крови пациентов выявил выраженные молекулярные особенности, свидетельствующие об эффектах IFN типа I [75]. Эти антивирусные цитокины в нормальных условиях образуются во время врожденного иммунного ответа на вирусы. Возможно, нуклеиновые кислоты взаимодействуют с TLR на дендритных клетках и стимулируют продукцию IFN. Другими словами, собственные нуклеиновые кислоты организма имитируют их микробные аналоги. Роль IFN при СКВ неясна; он способен активировать дендритные клетки и В-клетки и усиливать ответ T_H1-клеток, все это может способствовать продукции патогенных аутоантител;
- в число других цитокинов, которые могут играть роль в нерегулируемой активации В-клеток, входят члены семейства TNF BAFF, повышающие выживаемость В-клеток. Есть сообщения, что у некоторых пациентов и в животных моделях продукция BAFF повышена, таким образом, является возможность блокировать цитокины или их рецепторы с целью лечения аутоиммунных болезней [76].

Факторы внешней среды. Существует множество указаний на то, что внешняя среда также вносит свой вклад в патогенез СКВ. Воздействие ультрафиолето-

вого (УФ) облучения может утяжелить заболевание у многих пациентов. УФ-облучение способно индуцировать апоптоз клеток и изменить ДНК, что она станет иммуногенной (возможно, вследствие повышенного распознавания посредством TLR) [77]. Кроме того, УФ-лучи могут модулировать иммунный ответ, например стимулируя продукцию кератиноцитами IL-1 — цитокина, способствующего воспалению. Половые гормоны, по-видимому, также оказывают существенное влияние на развитие и проявления СКВ. В течение репродуктивного возраста (от 17 до 55 лет) частота СКВ среди женщин в 10 раз выше, чем среди мужчин. Отмечено обострение заболевания во время нормальных месячных и беременности. Такие лекарственные средства, как гидралазин, прокаинамид и D-пеницилламин, способны индуцировать у человека СКВ-подобный ответ [78].

Модель патогенеза СКВ. Иммунологические отклонения при СКВ — как задокументированные, так и постулированные — столь же вариабельны и сложны, как и клинические проявления (см. далее). Тем не менее можно попытаться объединить новые результаты и построить гипотетическую модель патогенеза СКВ (рис. 6.27). УФ-облучение и другие воздействия среды вызывают апоптоз клеток. Нарушение клиренса ядер этих клеток приводит к накоплению большого количества ядерных антигенов [79]. Аномалии В- и Т-лимфоцитов ответственны за нарушения толерантности, вследствие чего аутореактивные лимфоциты выживают и остаются функционирующими. Ядерные аутоантигены организма стимулируют эти лимфоциты, и образуются антитела к данным антигенам. Комплексы антиген–антитело связываются с Fc-рецепторами В-лимфоцитов и дендритных клеток и интернализируются. Компоненты нуклеиновых кислот взаимодействуют с TLR и стимулируют продукцию аутоантител В-клетками, а также образование IFN и других цитокинов дендритными клетками, что еще больше усиливает иммунный ответ и апоптоз. Конечный результат — высвобождение антигена и иммунная активация, завершающаяся продукцией высокоаффинных аутоантител.

Механизмы повреждения тканей. Независимо от механизма образования аутоантител ясно, что именно они служат медиаторами повреждения тканей. Большинство повреждений внутренних органов вызывают иммунные комплексы (гиперчувствительность типа III). Комплексы ДНК–анти-ДНК можно обнаружить в почечных клубочках и мелких кровеносных сосудах. Низкий уровень компонентов системы комплемента в сыворотке (вторичное снижение, обусловленное потреблением белков системы комплемента) и зернистые отложения компонентов системы комплемента и Ig в клубочках подтверждают иммунокомплексную природу заболевания. Аутоантитела, специфические для эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, опсонизируют эти клетки и способствуют их фагоцитозу и лизису. Отсутствуют данные о том, что ANA, участвующие в образовании иммунных комплексов, способны проникать в интактные клетки. Однако если ядра клеток повреждены, то ANA могут с ними связы-

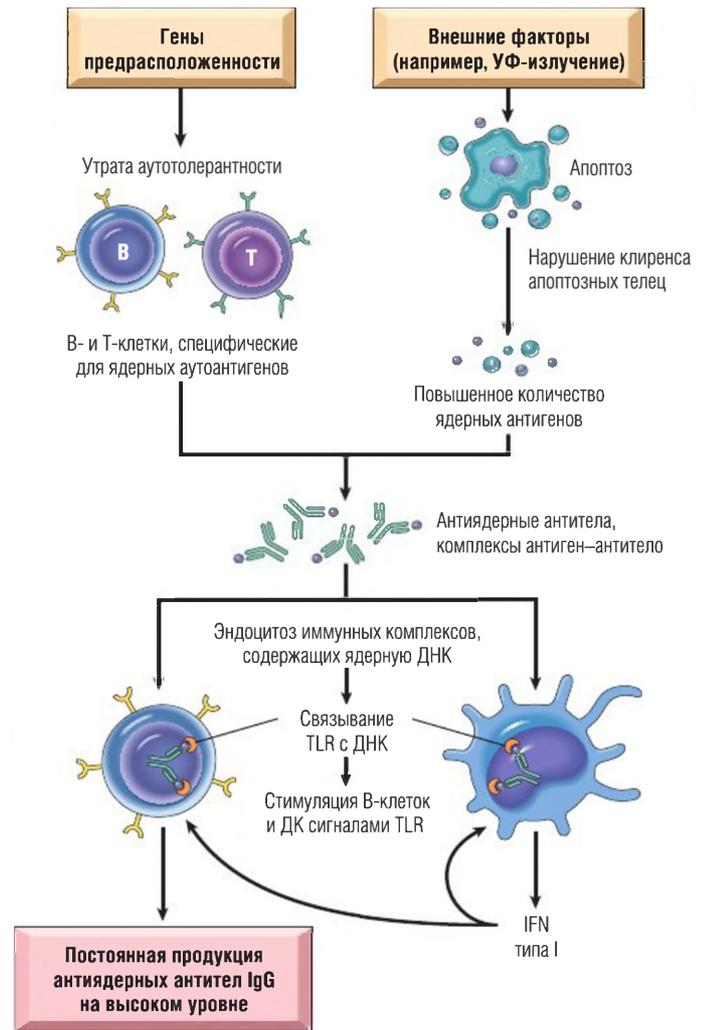


РИС. 6.27 Модель патогенеза системной красной волчанки. Соответственно этой гипотетической модели гены предрасположенности способны вызвать утрату ауто толерантности, а действие внешних факторов приводит к персистенции ядерных антигенов. Развивается иммунный ответ на ядерные аутоантигены, который усиливается под воздействием нуклеиновых кислот на дендритные клетки (ДК) и В-лимфоциты, а также продуцируемого IFN типа I. IFN — интерферон; Ig — иммуноглобулин; TLR — *Toll*-подобные рецепторы; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; УФ — ультрафиолетовый.

ваться. В тканях ядра поврежденных клеток реагируют с ANA, утрачивают структуру хроматина и становятся гомогенными, образуя так называемые *КВ-тельца*, или *гематоксилиновые тельца*. С этим феноменом связано появление КВ-клеток, которые легко обнаружить, встряхивая кровь *in vitro*. КВ-клетка представляет собой любой фагоцитирующий лейкоцит (нейтрофил или макрофаг), поглотивший денатурированное ядро поврежденной клетки. В прошлом обнаружение КВ-клеток *in vitro* служило диагностическим тестом СКВ. Однако с появлением новых методов определения ANA этот тест сохранил в основном лишь исторический интерес. КВ-клетки обнаруживают у пациентов в перикардальном или плевральном выпоте.

Таким образом, СКВ представляет собой комплексное расстройство многофакторной природы, возника-

ющее в результате взаимодействия генетических, иммунологических факторов и факторов внешней среды, что активирует хелперные Т-клетки и В-клетки и приводит к образованию патогенных аутоантител различных типов.

Морфология. Морфологические изменения при СКВ крайне вариабельны. Для диагностики СКВ необходимо учитывать всю совокупность клинических, серологических и морфологических критериев (см. табл. 6.8). Распространенность проявлений СКВ приведена в табл. 6.10. Наиболее характерные повреждения возникают в результате отложения иммунных комплексов в кровеносных сосудах, почках, соединительной ткани и коже.

Острый некротизирующий васкулит, вовлекающий капилляры, небольшие артерии и артериолы, может присутствовать в любой ткани [80]. Артериит характеризуется фибриноидными отложениями в сосудистой стенке. На хронических стадиях стенки сосудов утолщаются и окклюдизируются, их просвет сужается.

Почки. Волчаночный гломерулонефрит (люпус-нефрит) поражает до 50% больных СКВ. Основным механизмом поражения — это отложение иммунных комплексов в клубочках, базальной мембране тубулярных либо перитубулярных капилляров или более крупных кровеносных сосудов. Другой механизм поражения — тромбоз капилляров клубочков, артериол или артерий, часто в ассоциации с антифосфолипидными антителами.

Все из описанных далее поражений клубочков являются результатом отложения иммунных комплексов,

ТАБЛИЦА 6.10 Клинические и патологические проявления системной красной волчанки

Проявления	Распространенность (%)*
Гематологические	100
Артрит	80–90
Кожные	85
Лихорадка	55–85
Утомляемость	80–100
Снижение массы тела	60
Почечные	50–70
Нервно-психические	25–35
Плеврит	45
Миалгия	35
Перикардит	25
Желудочно-кишечные	20
Феномен Рейно	15–40
Офтальмологические	15
Периферическая нейропатия	15

* Представлены приблизительные данные, процент может варьировать в зависимости от возраста, этнической принадлежности и других факторов.

регулярно присутствующих в мезангии или вдоль всей базальной мембраны, а иногда во всем клубочке. Иммунные комплексы состоят из ДНК и антител к ДНК, но в их формировании могут участвовать и другие антигены, в частности гистоны. Поражение вызывает как преформированные иммунные комплексы, так и формирующиеся *in situ*, однако причина широкого спектра гистопатологических изменений (и клинических проявлений) при волчаночном гломерулонефрите остается невыясненной.

Морфологическая классификация волчаночного гломерулонефрита оказалась клинически полезной [81]. Различают пять форм: минимальную мезангиальную (класс I); мезангиальную пролиферативную (класс II); локальную пролиферативную (класс III); диффузную пролиферативную (класс IV); мембранозную (класс V). Ни одна из этих форм не является специфической для волчанки.

Мезангиальный волчаночный гломерулонефрит развивается у 10–25% пациентов и характеризуется пролиферацией мезангиальных клеток и отложением иммунных комплексов без вовлечения гломерулярных капилляров. Увеличение мезангиального матрикса или числа мезангиальных клеток либо отсутствует (класс I), либо выражено слабо или умеренно (класс II). Всегда присутствуют гранулярные мезангиальные отложения Ig и компонентов системы комплемента. Волчаночный нефрит классов III–V обычно развивается уже на фоне определенных мезангиальных изменений.

Локальный пролиферативный волчаночный гломерулонефрит (класс III) диагностируют у 20–35% пациентов, и его отличительный признак — поражение менее 50% всех клубочков. Повреждения могут быть сегментарными (когда поражена лишь часть клубочка) или тотальными (в процесс вовлечен весь клубочек). В поврежденных клубочках обнаруживаются серповидные образования, фибриноидный некроз, пролиферация эндотелиальных и мезангиальных клеток, инфильтрирующие лейкоциты и эозинофильные отложения или внутрикапиллярные тромбы (рис. 6.28). Эти изменения часто коррелируют с гематурией и протеинурией. У некоторых пациентов процесс может перейти в диффузный пролиферативный волчаночный гломерулонефрит. Активные (или пролиферативные) воспалительные поражения могут либо быть полностью излечимы, либо

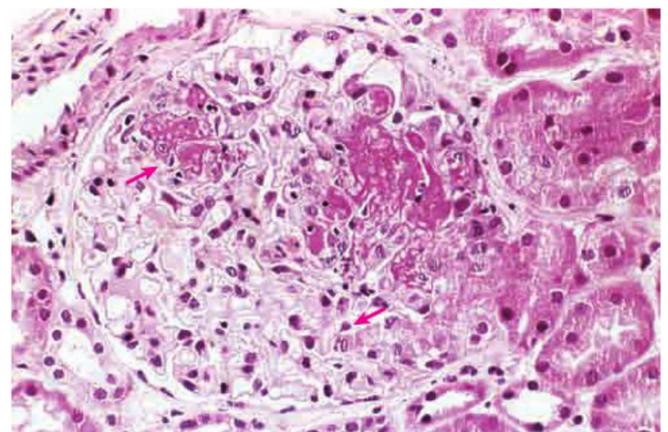


РИС. 6.28 Локальный пролиферативный волчаночный гломерулонефрит. В клубочке присутствуют два очага некротического поражения (стрелки) [предоставлено Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

привести к хроническому общему или сегментарному рубцеванию.

Диффузный пролиферативный волчаночный гломерулонефрит (класс IV). Это наиболее тяжелая форма волчаночного гломерулонефрита, возникающая у 35–60% пациентов. Патологические изменения клубочков могут быть идентичными тем, которые наблюдаются при локальном пролиферативном волчаночном гломерулонефрите (класс III), включая пролиферацию эндотелиальных, мезангиальных и иногда эпителиальных клеток (рис. 6.29), с образующимися позднее клеточными полулуниями, заполняющими капсулу Боумена (см. главу 20). Часто поражен весь клубочек, однако возможны и сегментарные повреждения. Острые поражения или хронические рубцовые изменения клубочков при локальном или диффузном волчаночном гломерулонефрите часто неотличимы друг от друга; единственное различие состоит в объеме вовлечения клубочков (< 50% для класса III и > 50% для класса IV). У пациентов с диффузным пролиферативным волчаночным гломерулонефритом обычно появляются симптомы заболевания, обнаруживаются гематурия и протеинурия. Нередко возникают также гипертензия и почечная недостаточность — от умеренной до тяжелой.

Мембранозный волчаночный гломерулонефрит (класс V) характеризуется диффузным утолщением стенки капилляров, подобно идиопатическому мембранозному волчаночному гломерулонефриту (см. главу 20). Это поражение возникает у 10–15% пациентов с волчаночным гломерулонефритом и обычно сопровождается тяжелой протеинурией или нефротическим синдромом; оно может встречаться одновременно с локальным или диффузным пролиферативным волчаночным гломерулонефритом.

С помощью иммунофлуоресцентного метода определяются гранулярные отложения иммунных комплексов (рис. 6.30). Электронная микроскопия показывает присутствие электронно-плотных отложений, которые представляют собой иммунные комплексы мезангиальной, внутримембранной, субэпителиальной или субэндотелиальной локализации. Количество мезангиальных отложений варьирует во всех классах. При мембранозном волчаночном гломерулонефрите отложения преимущественно субэпителиальные (между базальной мембраной и висцеральными эпителиальными клетка-

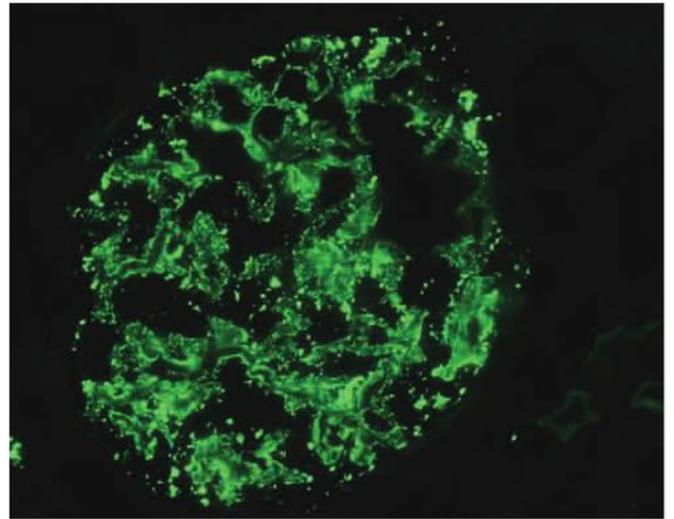


РИС. 6.30 Отложение иммунных комплексов при системной красной волчанке. Иммунофлуоресцентная микрофотография клубочка пациента с диффузным пролиферативным волчаночным гломерулонефритом (окрашивание флуоресцентными анти-IgG) [предоставлено Dr. Jean Olson, Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, CA].

ми). Субэндотелиальные отложения (между эндотелием и базальной мембраной) обнаруживаются в случае пролиферативных типов (классы III и IV), однако в редких случаях могут присутствовать при волчаночном гломерулонефрите классов I, II и V (рис. 6.31). При выраженном процессе субэндотелиальные отложения обуславливают гомогенное утолщение капиллярной стенки, которое при световой микроскопии дает картину «проволочной петли» (рис. 6.32). Этот феномен обнаруживается как при локальном, так и при диффузном пролиферативном волчаночном гломерулонефрите и указывает на активное заболевание.

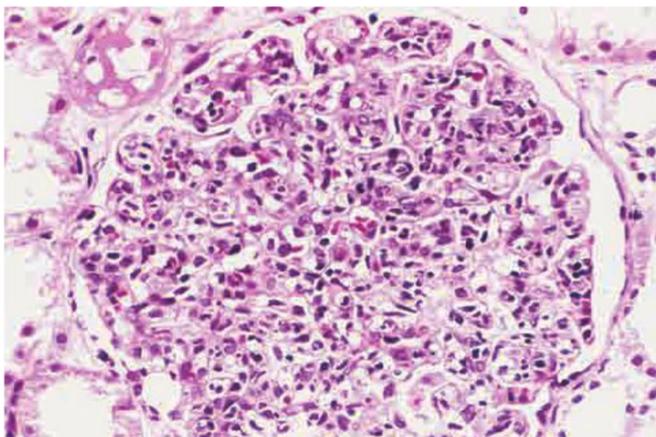


РИС. 6.29 Диффузный пролиферативный волчаночный гломерулонефрит. Обратите внимание на заметную насыщенность клубочка клетками [предоставлено Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

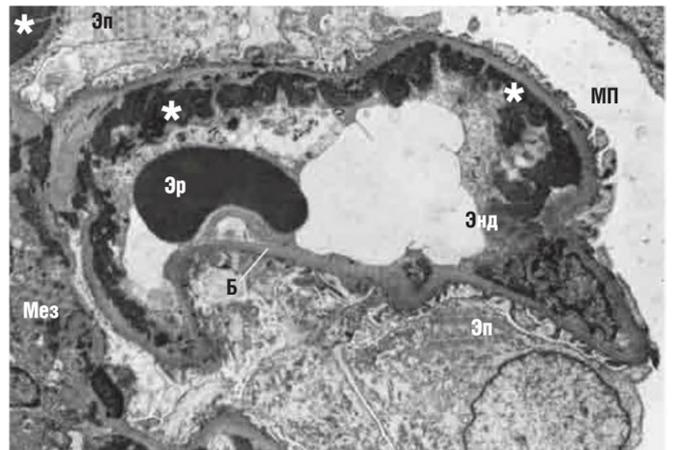


РИС. 6.31 Отложение иммунных комплексов при системной красной волчанке. Электронная микрофотография капиллярной петли почечного клубочка пациента с волчаночным гломерулонефритом. Видны субэндотелиальные плотные отложения (*), соответствующие картине «проволочной петли» при световой микроскопии. Отложения присутствуют также в мезангии (Мез). Б — базальная мембрана; МП — мочевое пространство; Энд — эндотелий; Эп — эпителий; Эр — эритроциты [предоставлено Dr. Edwin Eigenbrodt, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

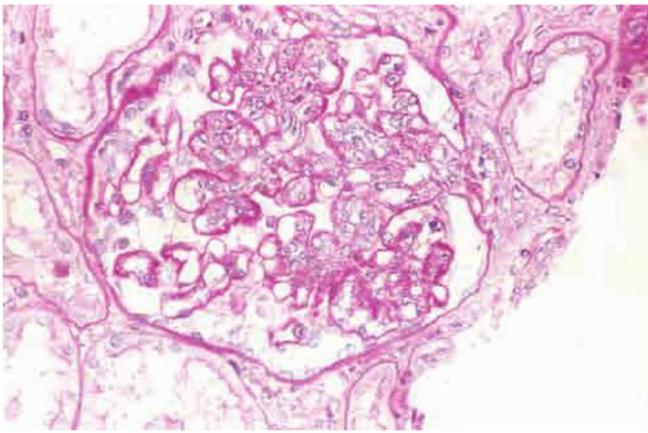


РИС. 6.32 Волчаночный гломерулонефрит. Клубочек с несколькими поражениями типа «проволочной петли», представляющими собой обширные субэндотелиальные отложения иммунных комплексов. PAS-реакция [предоставлено Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

У пациентов с волчаночным гломерулонефритом часто наблюдаются изменения интерстиция и канальцев. В редких случаях тубулоинтерстициальные поражения могут быть доминирующим признаком. У многих пациентов с волчаночным гломерулонефритом в базальной мембране тубулярных и перитубулярных капилляров присутствуют дискретные иммунные комплексы, подобные таковым в клубочках.

Кожа. У $\approx 50\%$ пациентов наблюдаются характерные эритематозные высыпания на лице в виде бабочки в области скуловых дуг, спинки носа и щек. Подобная сыпь также может появиться на конечностях и туловище. Встречаются уртикария, буллы, макулопапулезные поражения и изъязвления. Солнечный свет инициирует или ускоряет развитие эритемы. При гистологическом исследовании в области поражений обнаруживается сосудистая дегенерация базального слоя эпидермиса (рис. 6.33А). В дерме наблюдаются отек различной степени и периваскулярное воспаление, возможен выраженный васкулит с фибриноидным некрозом. При иммунофлуоресцентной микроскопии видны отложения Ig и компонентов системы комплемента вдоль дермально-эпидермального соединения (см. рис. 6.33Б), которые могут быть и в неповрежденной коже. Эти находки не являются диагностически значимыми для СКВ, поскольку иногда встречаются при системном склерозе и дерматомиозите.

Суставы. Поражение суставов обычно ограничивается неэрозивным синовитом с небольшими деформациями в отличие от ревматоидного артрита.

Центральная нервная система. Патологическая основа симптомов со стороны ЦНС не выяснена окончательно, но определенную роль играют антитела к белкам синаптической мембраны [82, 83]. Нервно-психические симптомы СКВ часто приписывают острому васкулиту, однако при гистологическом исследовании выраженный васкулит обнаруживают редко. Вместо этого иногда наблюдается невоспалительная окклюзия мелких сосудов вследствие пролиферации интимы, что может быть связано с повреждением эндотелия антифосфолипидными антителами.

Перикардит и поражение других серозных оболочек. Воспаление серозных оболочек может быть острым, подострым и хроническим. Во время острой фазы мезотелиальные поверхности иногда покрываются фи-

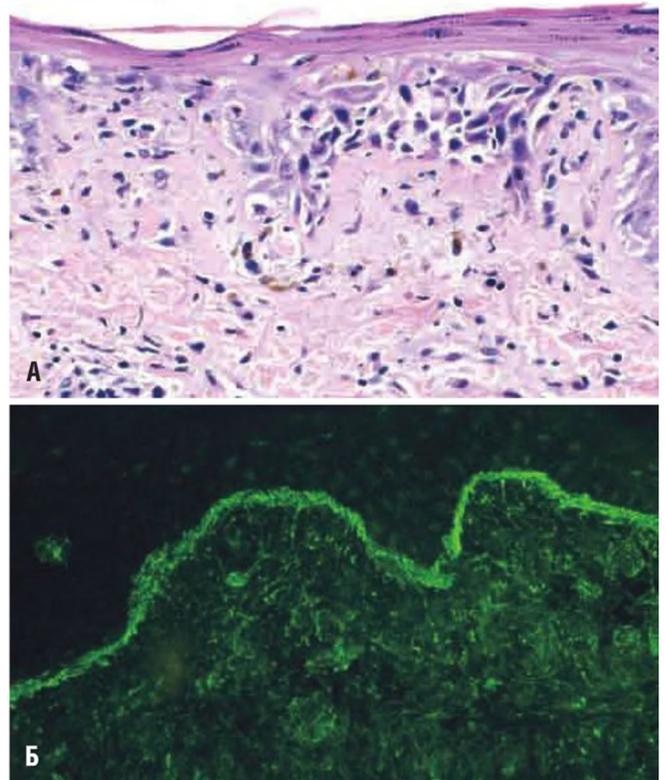


РИС. 6.33 Системная красная волчанка, поражение кожи. (А) На срезе, окрашенном гематоксилином и эозином, видны влажная дегенерация базального слоя эпидермиса и отек в области дермально-эпидермального соединения. (Б) Иммунофлуоресцентная микрофотография (окрашивание на IgG), выявившая отложения Ig вдоль дермально-эпидермального соединения [предоставлено Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, MA — А; Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX — Б].

бринозным экссудатом. Позднее они утолщаются, мутнеют и покрываются грубой фиброзной тканью, которая может вызвать частичную или полную облитерацию серозной полости.

Сердечно-сосудистая система. Вовлечение сердечно-сосудистой системы при СКВ может проявляться поражениями любого слоя сердца [84]. Симптоматическое или бессимптомное поражение перикарда наблюдается у $\approx 50\%$ пациентов. Реже встречаются миокардит или инфильтрация мононуклеарными клетками; при этом развивается тахикардия в состоянии покоя и наблюдаются изменения на электрокардиограмме. Поражения клапанов, в первую очередь митрального и аортального, проявляются диффузным утолщением створок, которое может быть ассоциировано с нарушением функции, например стенозом и/или регургитацией. Поражение эндокарда клапанов (так называемый эндокардит Либмана–Сакса) раньше, до широкого применения стероидов, наблюдалось часто. Этот небактериальный эндокардит проявляется формированием одиночных или множественных вегетаций (бородавчатых депозитов) на любом клапане сердца, на той или другой его стороне отдельно (рис. 6.34). При инфекционном эндокардите вегетации значительно крупнее, а при ревматическом заболевании сердца (см. главу 12) — мельче, а по локализации ограничены линией смыкания створок клапанов.



РИС. 6.34 Поражение митрального клапана (эндокардит Либмана–Сакса) при красной волчанке. Vegetации, расположенные по краям утолщенной створки клапана, показаны стрелками [предоставлено Dr. Fred Schoen, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

Все больше пациентов имеют клинические признаки заболевания коронарных сосудов (стенокардии, инфаркта миокарда) вследствие коронарного атеросклероза. Это осложнение чаще наблюдают у молодых пациентов с длительным заболеванием, особенно после терапии кортикостероидами. Патогенез ускоренного коронарного атеросклероза неясен, вероятно, заболевание относится к многофакторным. Традиционные факторы риска, включая гипертензию, ожирение и гиперлипидемию, чаще встречаются у пациентов с СКВ по сравнению с контрольной популяцией. Кроме того, повредить эндотелий и ускорить развитие атеросклероза способны иммунные комплексы и антифосфолипидные антитела.

Селезенка. Обычные признаки поражения этого органа — спленомегалия, утолщение капсулы и фолликулярная гиперплазия. В центральных кистеобразных артериях возможна концентрическая гиперплазия интимы и клеток гладких мышц с образованием слоистых («луковичных») поражений.

Легкие. Плеврит и плевральный выпот — наиболее частые проявления поражения легких ($\approx 50\%$). Реже встречаются альвеолярный отек и геморрагии. В некоторых случаях наблюдаются хронический и интерстициальный фиброз и вторичная легочная гипертензия. Ни один из этих признаков не является патогномичным для СКВ.

Другие органы и ткани. Присутствие КВ-клеток, или гематоксилиновых телец, в костном мозге или других органах весьма показательны для СКВ. Лимфатические узлы могут быть увеличены, их фолликулы гиперплазированы, и возможен даже некротизирующий лимфаденит.

Клинические признаки. СКВ представляет собой мультисистемное заболевание, чрезвычайно вариабельное по клиническим проявлениям. Обычно паци-

ентом является молодая женщина с некоторыми (не обязательно всеми) из следующих признаков: высыпание в виде бабочки на лице; лихорадка; боли в одном или нескольких периферических суставах (но не деформации) — поражаются суставы ступни, лодыжки, колена, бедра, пальцев рук и ног, запястья, локтя и плеча; плевритические боли в груди; фоточувствительность. Однако у многих пациентов эти признаки слабые и нечеткие, приобретающие форму фебрильного заболевания неизвестного происхождения или болезни суставов, имитируя ревматоидный артрит или ревматическую лихорадку. ANA обнаруживают практически у 100% пациентов, но следует учесть, что они неспецифичны (см. табл. 6.9). Различные клинические признаки могут указывать на повреждение почек, включая наличие эритроцитарных цилиндров, гематурии, протеинурии, а в некоторых случаях — классического нефротического синдрома (см. главу 20). Лабораторные данные, указывающие на гематологические расстройства, присутствуют почти в каждом наблюдении, однако у некоторых пациентов анемия или тромбоцитопения могут быть доминирующим проявлением и представлять главную клиническую проблему. В других случаях доминирующим проявлением могут быть расстройства ЦНС, включая психозы или судороги, или болезнь коронарных артерий. Пациенты с СКВ склонны к инфекциям, вероятно вследствие существующих иммунных дисфункций и лечения иммуносупрессивными препаратами.

Течение заболевания вариабельно и непредсказуемо. Изредка острые случаи завершаются летальным исходом через несколько недель или месяцев. Чаще всего при соответствующем лечении течение заболевания характеризуется обострениями и ремиссиями на протяжении нескольких лет и даже десятилетий. Во время острых приступов повышенное образование иммунных комплексов, сопровождающееся активацией системы комплемента, часто приводит к гипокплементемии. При обострениях болезни для лечения обычно назначают кортикостероиды и иммуносупрессивные препараты. У некоторых пациентов даже в отсутствие лечения заболевание может быть в течение нескольких лет доброкачественным с кожными проявлениями и слабой гематурией. В настоящее время исход СКВ существенно улучшился: 5-летняя выживаемость составляет 90%, 10-летняя выживаемость — 80%. Наиболее частыми причинами летального исхода являются почечная недостаточность и интеркуррентные инфекции. Болезнь коронарных артерий также считают причиной смерти. Пациенты, которым назначают стероиды и иммуносупрессивные препараты, подвержены риску, свойственному такого рода терапии.

Как указано ранее, поражение кожи и патология внутренних органов — обычные явления при СКВ. Далее описаны два синдрома, при которых поражение кожи — единственный или наиболее выраженный признак.

Хроническая дискоидная красная волчанка. При этом заболевании поражение кожи может имитировать СКВ, но системные проявления наблюдаются редко [85]. Характерные признаки заболевания — кожные бляшки с различной степенью отека, эритема, ше-

лушение, фолликулярные пробки и атрофия кожи, окруженные приподнятой эритематозной границей. Обычно поражаются лицо и волосистая часть головы, диссеминированные повреждения возникают лишь в единичных случаях. Как правило, заболевание ограничено кожным покровом, но у 5–10% пациентов с дискоидной красной волчанкой через много лет возможны мультисистемные проявления. С другой стороны, у некоторых больных СКВ на коже могут быть выраженные дискоидные поражения. Около 35% пациентов имеют положительный ANA-тест, однако антитела к двухцепочечной ДНК образуются редко. При иммунофлуоресцентном исследовании биоптатов кожи находят отложения Ig и C3 в дермально-эпидермальном соединении, подобные обнаруживаемым при СКВ.

Подострая кожная красная волчанка. При этом заболевании поражается также преимущественно кожа. Болезнь можно отличить от хронической дискоидной красной волчанки по следующим признакам. При кожной красной волчанке кожные высыпания являются, как правило, поверхностными и нечешуйчатыми и имеют тенденцию к распространению. У некоторых больных наблюдаются и шелушащиеся поражения. Большинство пациентов имеют слабые системные проявления, напоминающие СКВ. Отмечена сильная ассоциация между присутствием антител к антигену SS-A и генотипом *HLA-DR3*. Таким образом, подострая кожная красная волчанка, по-видимому, занимает промежуточное положение между СКВ и дискоидной красной волчанкой, локализованной только на коже [85].

Лекарственно-индуцированная красная волчанка

Синдром, подобный красной волчанке, может развиваться у пациентов, получающих различные лекарственные средства, включая гидралазин, прокаинамид, изониазид и D-пеницилламин (это неполный перечень такого рода препаратов) [78]. Во многих случаях применение этих лекарственных средств ассоциировано с продукцией ANA, однако у большинства пациентов симптомы красной волчанки отсутствуют. Так, у 80% пациентов, получающих прокаинамид, тест на ANA оказывается положительным, однако лишь у 30% из них появляются клинические симптомы — артралгии, лихорадка и серозит. При лекарственно-индуцированной красной волчанке поражаются многие органы, но нарушения со стороны почек и ЦНС встречаются редко. Существуют также серологические и генетические отличия от классической СКВ. Антитела к двухцепочечной ДНК образуются редко, однако крайне часто обнаруживаются антитела к гистонам. Лица, несущие аллель *HLA-DR4*, имеют повышенный риск развития красной волчанки после введения гидралазина. Болезнь затихает после отмены индуцирующего ее лекарственного средства.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит — хроническое воспалительное заболевание, поражающее главным образом суставы. Однако возможно вовлечение и внесуставных тка-

ней — кожи, кровеносных сосудов, легких и сердца. Многочисленные данные свидетельствуют об аутоиммунной природе заболевания. Основные проявления болезни относятся к суставам (см. главу 26).

СИНДРОМ ШЕГРЕНА

Синдром Шегрена — хроническое заболевание, сочетающее сухой кератоконъюнктивит (сухость глаз) и ксеростомию (сухость полости рта) и возникающее в результате иммунологически опосредованного поражения слезных и слюнных желез. Заболевание возникает как изолированное расстройство (первичная форма), известное также как синдром сухости, или, более часто, в ассоциации с другим аутоиммунным заболеванием (вторичная форма). Таким ассоциативным заболеванием обычно выступает ревматоидный артрит, однако у некоторых пациентов это может быть СКВ, полимиозит, системный склероз, васкулит, комбинированное поражение соединительной ткани и тиреоидит.

Этиология и патогенез

Синдром сухости характеризуется уменьшением количества слезной жидкости и слюны в результате лимфоцитарной инфильтрации и фиброза слезных и слюнных желез [86, 87]. Инфильтрат содержит преимущественно хелперные Т-клетки CD4+ и некоторое количество В-лимфоцитов, включая плазматические клетки. Около 75% пациентов имеют ревматоидный фактор (антитела, реагирующие с ауто-IgG) независимо от одновременного наличия ревматоидного артрита. ANA выявляют у 50–80% пациентов. Идентифицированы также другие органоспецифические и органонеспецифические антитела. Однако наиболее важны антитела к двум рибонуклеопротеиновым антигенам — SS-A (Ro) и SS-B (La) (см. табл. 6.9). Антитела можно обнаружить с помощью чувствительных методов у ≈ 90% пациентов, поэтому эти антитела считают серологическими маркерами заболевания. У пациентов с высокими титрами антител к SS-A более вероятно раннее начало заболевания, его большая продолжительность и экстраглангулярные проявления, например кожный васкулит и нефрит [62]. Однако данные аутоантитела иногда присутствуют и при СКВ, поэтому не могут служить диагностическим признаком синдрома Шегрена.

Как и другие аутоиммунные болезни, синдром Шегрена ассоциирован, хотя и слабо, с некоторыми аллелями HLA. Исследования, проведенные с участием представителей негроидной и европеоидной рас, выявили сцепление первичной формы с аллелями *HLA-B8*, *HLA-DR3* и *DRW52*, а также с *HLA-DQA1*-локусом и *HLA-DQB1*-локусом. У пациентов с анти-SS-A и анти-SS-B часто встречаются специфические аллели *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1*. Это доказывает, что, как и при СКВ, наследование некоторых молекул MHC класса II предрасполагает к образованию определенных аутоантител.

Хотя патогенез синдрома Шегрена остается неясным, установлено участие в нем aberrантной актива-

ции Т- и В-клеток. Пусковым механизмом может быть вирусная инфекция слюнных желез, вызывающая местную смерть клеток и высвобождение тканевых аутоантигенов. У генетически чувствительных индивидов Т-клетки CD4+ и В-клетки, специфические для этих аутоантигенов, способны к иммунному ответу. В результате начинаются процессы воспаления, повреждения тканей и, возможно, фиброза. Природа аутоантигенов, распознаваемых этими лимфоцитами, все еще остается загадкой. Вероятным аутоантигеном является белок цитоскелета, называемый α -фодрином, однако его роль в развитии заболевания до сих пор не установлена [88]. Вирусы, способные стать иницирующим стимулом, также неизвестны, предположительно это виновники хронических воспалительных заболеваний — EBV и вирус гепатита С [89]. Кроме того, у небольшого количества индивидов, инфицированных Т-клеточным лимфотропным вирусом человека типа I (ретровирусом), наблюдаются клиническая картина и патологические изменения, практически идентичные таковым при синдроме Шегрена.

Морфология. Слезные и слюнные железы — главные мишени при этом заболевании (рис. 6.35А), хотя могут быть вовлечены и другие экзокринные железы, включая железы дыхательного и желудочно-кишечного трактов и влагалища. Наиболее ранние гистологические изменения как в крупных, так и в малых слюнных железах — это перидуктальная и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. Иногда лимфоцитарный инфильтрат становится обширным (см. рис. 6.35Б), и в более крупных слюнных железах можно увидеть лимфоидные фолликулы с герминативными центрами. Эпителиальные клетки, выстилающие протоки, могут быть гиперплазированы, в результате может произойти закупорка протока. Позже происходят атрофия ацинусов, фиброз и гиалиноз, а еще позднее паренхима желез замещается жиром. В некоторых случаях лимфоидный инфильтрат настолько интенсивен, что по внешнему виду напоминает лимфому. И действительно, у этих пациентов существует высокий риск развития В-клеточных лимфом, поэтому необходимо провести молекулярный анализ

клональности, чтобы отличить интенсивное реактивное хроническое воспаление от ранней лимфомы.

Отсутствие слезной жидкости приводит к высыханию эпителия роговицы, которая воспаляется, эродируется и изъязвляется; слизистая оболочка полости рта может атрофироваться, на ней могут появляться трещины и язвы. Сухость и образование корок в полости носа могут привести к изъязвлению и даже перфорации носовой перегородки.

Клинические признаки. Синдром Шегрена в основном наблюдается у женщин в возрасте 50–60 лет. Симптомы возникают в результате воспалительной деструкции экзокринных желез. Кератоконъюнктивит приводит к нарушениям зрения, жжению и зуду, в конъюнктивальном мешке скапливаются густые выделения. Ксеростомия обуславливает затруднения при глотании плотной пищи, ослабление вкусовых ощущений, появление язв и трещин во рту и сухость слизистой оболочки щек. Увеличение околоушной слюнной железы регистрируют у 50% пациентов; другими симптомами могут быть сухость слизистой оболочки носа, носовые кровотечения, рецидивирующий бронхит и пневмонит. Проявления экстраглангулярного заболевания (синовит, диффузный фиброз легких и периферическую нейропатию) обнаруживают у 30% пациентов. Чаще эти проявления наблюдаются у пациентов с высокими титрами антител, специфических для SS-A. При синдроме Шегрена в отличие от СКВ клубочки поражаются крайне редко, однако часто обнаруживаются нарушения функции канальцев, включая почечный тубулярный ацидоз, урикозурию и фосфатурию, гистологически ассоциированные с тубулоинтерстициальным нефритом (см. главу 20). Около 60% пациентов страдают сопутствующими аутоиммунными расстройствами, например ревматоидным артритом, с соответствующими симптомами и признаками этих расстройств.

Воспалительные процессы в слезных и слюнных железах первоначально получили название *болезни Микуллича*. Однако в настоящее время говорят о син-

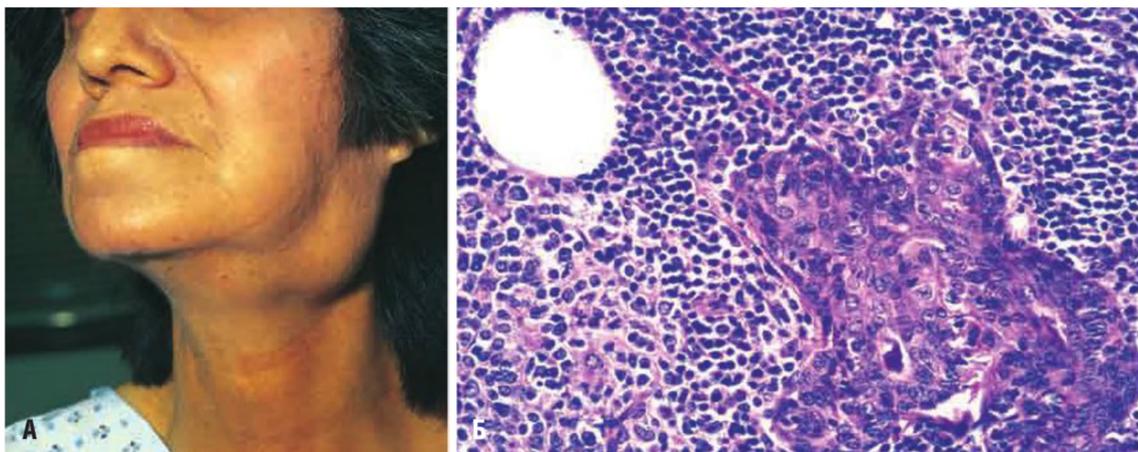


РИС. 6.35 Синдром Шегрена. (А) Увеличение слюнной железы. (Б) Интенсивная лимфоцитарная и плазмоклеточная инфильтрация с эпителиальной гиперплазией протока слюнной железы [предоставлено Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX — А; Dr. Dennis Burns, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX — Б].

дроме Микулитца, распространив это понятие на увеличение слезных и слюнных желез, вызванное любыми причинами, включая саркоидоз, лейкомию, лимфому и другие опухоли. Методом диагностики синдрома Шегрена является биопсия губы (для исследования минорных слюнных желез).

Лимфатические узлы пациентов при синдроме Шегрена часто гиперплазированы, однако наиболее сильная лимфоцитарная реакция обнаруживается в тканях местного аутоиммунного ответа, особенно в слезных и слюнных железах. На ранних стадиях заболевания этот иммунный инфильтрат состоит из смеси поликлональных Т- и В-клеток. Однако, если реакция не ослабевает, со временем наблюдается выраженная тенденция доминирования отдельных клонов в популяции В-клеток, предположительно вследствие соматических мутаций. Появление доминантного В-клеточного клона обычно служит маркером лимфомы краевой зоны — злокачественного В-клеточного новообразования, часто возникающего в месте хронического лимфоцитарного воспаления. Эта лимфома наблюдается у ≈ 5% пациентов с синдромом Шегрена, т.е. в 40 раз чаще, чем в нормальной популяции. Некоторые другие аутоиммунные расстройства (например, тиреоидит Хасимото) также ассоциированы с высоким риском возникновения лимфомы краевой зоны (см. главу 13).

СИСТЕМНЫЙ СКЛЕРОЗ

Системный склероз (другие названия — склеродермия, склеродерма) представляет собой хроническое заболевание, для которого характерны: (1) хроническое воспаление, предположительно аутоиммунной природы; (2) распространенное повреждение мелких кровеносных сосудов; (3) прогрессирующий интерстициальный и периваскулярный фиброз в коже и многих органах [90]. Хотя в клинической медицине укоренился термин *склеродермия*, это заболевание лучше называть системным склерозом, т.к. оно характеризуется избыточным фиброзом, распространенным по всему организму. Кожа поражается наиболее часто, однако нередко в патологический процесс также вовлекаются ЖКТ, почки, сердце, мышцы и легкие. У некоторых пациентов заболевание многие годы остается ограниченным только кожей, однако в большинстве случаев оно прогрессирует, распространяясь на внутренние органы, и больные погибают вследствие почечной, сердечной, легочной недостаточности или кишечной мальабсорбции. Клиническую гетерогенность системного склероза отражает деление заболевания на две основные категории: *диффузную склеродермию*, характеризующуюся широким вовлечением кожи с самого начала, быстрым прогрессированием и ранним переходом процесса на внутренние органы, и *ограниченную склеродермию*, при которой вовлечение кожи ограничено пальцами, предплечьями и лицом. Внутренние органы поражаются поздно, в связи с чем клиническое течение относительно доброкачественное. У некоторых пациентов с ограниченным заболеванием развивается *синдром CREST* (кальциноз, феномен Рейно, нарушения моторики пищевода, склеродактилия и те-

леангиэктазия). Некоторые другие варианты и родственные расстройства, например эозинофильный фасциит, встречаются гораздо реже и здесь не описаны.

Этиология и патогенез

Причина системного склероза неизвестна. Аутоиммунный ответ, повреждение сосудов и отложение коллагена — факторы, способствующие поражению тканей (рис. 6.36) [90, 91].

Аутоиммунный ответ. Предполагают, что Т-клетки CD4+, отвечающие на антиген, не идентифицированный до сих пор, накапливаются в коже и высвобождают цитокины, активирующие клетки воспаления и фибробласты [92]. Хотя при системном склерозе воспалительный инфильтрат в коже пациентов обычно выражен слабо, у многих больных в коже присутствуют активированные Т-клетки CD4+ и удается выделить T_H2-клетки. Эти клетки продуцируют различные цитокины, в т.ч. TGF-β и IL-13, способные стимулировать транскрипцию генов фибробластов, кодирующих коллаген и другие белки ВКМ (например, фибронектин). Другие цитокины рекрутируют лейкоциты и способствуют развитию хронического воспаления.

Существуют данные о неадекватной активации гуморального иммунитета, и присутствие различных аутоантител дает диагностическую и прогностическую информацию [93]. Практически у всех пациентов определяются ANA, реагирующие с разнообразными ядерными антигенами. Описана сильная ассоциация двух типов ANA с системным склерозом. ANA к *ДНК-топоизомеразе I* (анти-Scl 70) высокоспецифичны. В зависимости от этнической принадлежности пациента и метода исследования ANA обнаруживают у 10–20% пациентов с диффузной склеродермией. У пациентов, имеющих эти антитела, с большей вероятностью развиваются фиброз легких и периферическое сосудистое

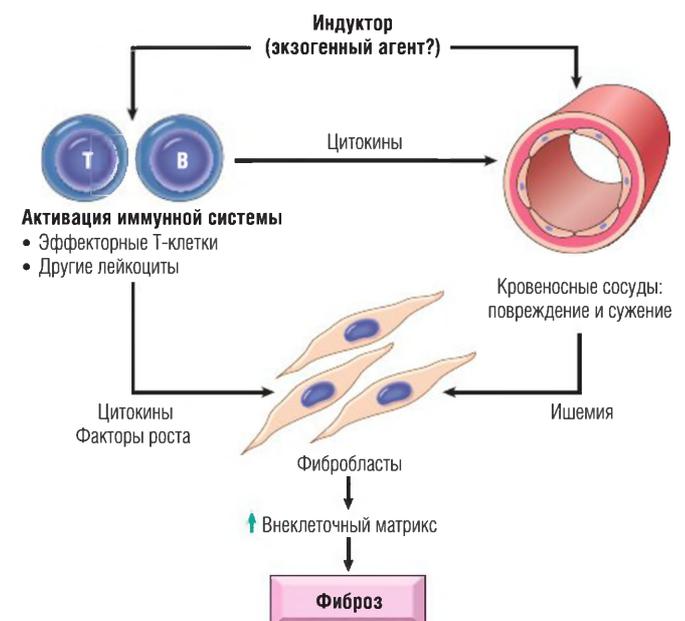


РИС. 6.36 Возможные механизмы развития системного склероза.

заболевание. *Антицентромерные антитела* обнаружены у 20–30% пациентов, склонных к развитию синдрома CREST или ограниченной склеродермии. Лишь в редких случаях у одного и того же пациента находят антитела обоих типов. Роль этих ANA в патогенезе заболевания неясна; предполагают, что некоторые из этих антител способны стимулировать фиброз, однако убедительные данные, подтверждающие данное предположение, отсутствуют.

Повреждения сосудов. Микрососудистые поражения всегда наблюдаются в ранние сроки развития системного склероза и могут быть инициальным повреждением. В 100% случаев отмечается пролиферация интимы пальцевых артерий. Обычным является расширение капилляров с повышением их проницаемости, а также деструкцией. Капиллярные петли ногтевого валика в ходе заболевания на ранней стадии деформируются, а позднее исчезают, что является морфологическим свидетельством микрососудистого поражения. Отмечаются явные признаки активации и повреждения эндотелия (в частности, повышение уровня фактора Виллебранда) и усиления активации тромбоцитов (увеличение количества циркулирующих агрегатов тромбоцитов). Однако причина поврежденных сосудов неизвестна: они могут быть иницирующим событием или результатом хронического воспаления с высвобождением медиаторов клетками воспаления, что повреждает эндотелия микрососудов. В результате повторных повреждений происходит агрегация тромбоцитов, которая приводит к высвобождению тромбоцитарных и эндотелиальных факторов (например, PDGF, TGF- β), индуцирующих периваскулярный фиброз. Активированные или поврежденные эндотелиальные клетки сами могут высвобождать PDGF и факторы, хемотаксические для фибробластов. В клетках гладких мышц сосудов обнаруживаются аномалии, в частности повышенная экспрессия адренергических рецепторов. Возможно, что широко распространенное сужение микрососудистой сети приводит к ишемическим нарушениям и рубцеванию. Может ли поражение эндотелия быть индуцировано токсическими эффектами факторов окружающей среды, остается неясным, однако исключить такую возможность нельзя.

Отложение коллагена. Прогрессирующий фиброз, характерный для заболевания, может быть кульминацией множества нарушений, включая действие фиброгенных цитокинов, продуцируемых инфильтрирующими лейкоцитами, гиперреактивность фибробластов к этим цитокинам и рубцевание после ишемического поражения, вызванного повреждением сосудов. Есть данные о первичном нарушении продукции коллагена. С этим согласуется факт ассоциации полиморфных вариантов гена, кодирующего фактор роста соединительной ткани, с системным склерозом [94]. В экспериментальной модели (на мышцах) синдрома Марфана, вызванного мутациями гена фибриллина-1, также обнаруживаются некоторые признаки системного склероза [95], опять же свидетельствующие о возможности вклада нарушений соединительной ткани в это заболевание.

Морфология. При системном склерозе в патологический процесс могут быть вовлечены практически все органы. Выраженные изменения наблюдаются в коже, пищеварительном тракте, скелетно-мышечной системе и почках, поражения часто присутствуют в кровеносных сосудах, сердце, легких и периферических нервах.

Кожа. У подавляющего большинства пациентов развивается диффузная атрофия кожи со склерозом дермы, начинающаяся обычно с пальцев и дистальных частей верхних конечностей и распространяющаяся проксимально, захватывая плечи, плечевые суставы, шею и лицо. При гистологическом исследовании обнаруживаются отек и периваскулярные инфильтраты, содержащие Т-клетки CD4+, набухание и дегенерация коллагеновых волокон, которые становятся эозинфильными. В капиллярах и мелких артериях (диаметром от 150 до 500 мкм) утолщается базальная мембрана, повреждаются эндотелиальные клетки и происходит частичная окклюзия. По мере прогрессирования заболевания усиливается фиброз дермы, которая становится плотно спаянной с подкожными структурами. В дерме заметно повышается количество компактного коллагена, обычно одновременно идет истончение эпидермиса, утрачивается сетчатая структура, атрофируются придатки кожи, происходит гиалиноз стенок артериол и капилляров дермы (рис. 6.37). Может наблюдаться локальная, а иногда и диффузная подкожная кальцификация, особенно у пациентов с синдромом CREST. На поздних стадиях заболевания пальцы приобретают клешнеобразный вид с ограничением движений в суставах, а лицо становится похожим на натянутую маску. Уменьшение кровоснабжения приводит к изъязвлению кожи и атрофическим изменениям концевых фаланг (рис. 6.38). Иногда происходит самоампутация кончиков пальцев.

Пищеварительный тракт. Поражения пищеварительного тракта наблюдаются у \approx 90% пациентов. Прогрессирующая атрофия и коллагеновое фиброзное замещение мышечной ткани могут произойти на любом уровне кишечника, однако наиболее тяжелыми они бывают в пищеводе. Нижние две трети пищевода часто теряют свою эластичность (подобно резиновому шлангу). Возникающая в связи с этим дисфункция нижнего сфинктера пищевода служит причиной гастроэзофагеального рефлюкса и его осложнений, включая развитие пищевода Барретта (см. главу 17) и стриктур. Слизистая оболочка истончается и может изъязвляться, происходит избыточная коллагенизация собственной пластинки и подслизистого слоя. Утрата ворсинок и микроворсинок в тонком кишечнике создает анатомическую основу иногда возникающего синдрома мальабсорбции.

Скелетно-мышечная система. Воспаление синовиальной оболочки, ассоциированное с гипертрофией и гиперплазией мягких синовиальных тканей, представляет собой обычную для ранних стадий заболевания клиническую картину; позднее развивается фиброз. Эти изменения напоминают ревматоидный артрит, однако деструкция суставов при системном склерозе отмечается реже. У небольшой группы пациентов (\approx 10%) возможен воспалительный миозит, неотличимый от полимиозита.

Почки. Почечные нарушения при системном склерозе наблюдаются у \approx 65% пациентов. Наиболее выражены повреждения сосудов. В междольковых артериях происходит утолщение интимы в результате отложения муцинозного или коллагенозного материала, в котором

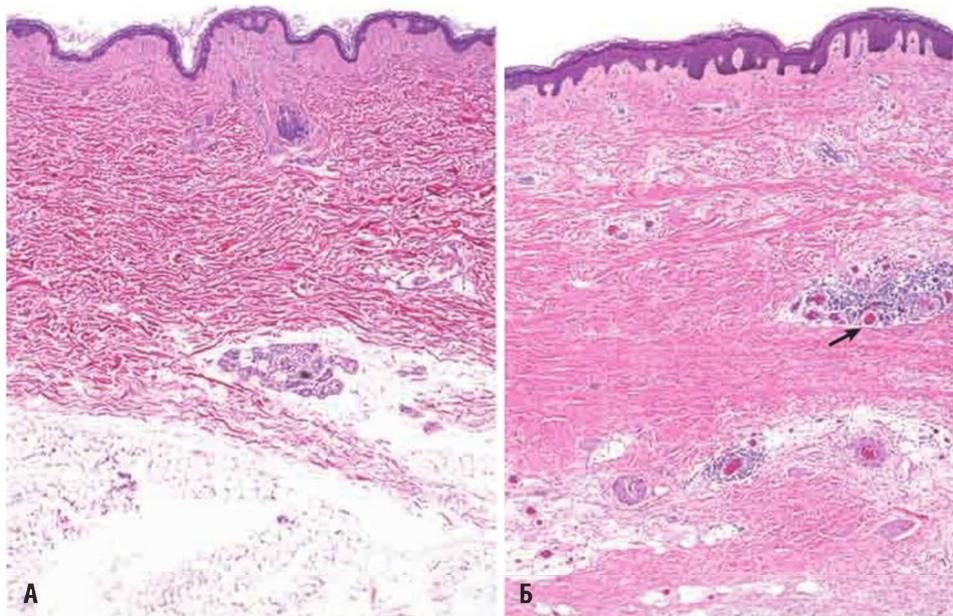


РИС. 6.37 Системный склероз. (А) Нормальная кожа. (Б) Биоптат кожи пациента с системным склерозом. Обратите внимание на обширные отложения плотного коллагена в дерме с практически отсутствием придатков (т.е. волосяных фолликулов) и очагами воспаления (стрелка).



РИС. 6.38 Запущенный системный склероз. Обширный подкожный фиброз привел к деформации и практически неподвижности пальцев в согнутом положении (клешнеобразный вид). В результате недостаточного кровоснабжения возникли кожные изъязвления [предоставлено Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

при гистохимическом окрашивании выявляют гликопротеин и кислые полисахариды. Присутствует также концентрическая пролиферация клеток интимы. Эти изменения могут напоминать картину, наблюдаемую при злокачественной гипертензии, однако при системном склерозе они ограничены сосудами диаметром 150–500 мкм и не всегда ассоциированы с гипертензией. Тем не менее у 30% больных с системным склерозом возникает гипертензия, и в 20% случаев она становится злокачественной. У пациентов с гипертензией сосудистые изменения более выражены и часто ассоциированы с фибриноидным некрозом, вовлекающим артериолы, тромбозом и инфарктами. Такие пациенты часто умирают от почечной недостаточности (\approx 50% летальных исходов при данном заболевании). Специфические изменения клубочков отсутствуют.

Легкие. Легкие поражаются более чем у 50% пациентов с системным склерозом. Это может проявиться легочной гипертензией и интерстициальным фиброзом. Важным элементом патогенеза легочной гипертензии считают легочный сосудистый спазм, вторичный по отношению к дисфункции сосудистого эндотелия легких. При фиброзе легких спазм неотличим от идиопатического фиброза легких (см. главу 15).

Сердце. Перикардит с выпотом, фиброз миокарда и утолщение артериол внутри него наблюдают у \approx 30% пациентов. Однако клинически проявляющееся вовлечение миокарда встречается реже.

Клинические признаки. Системный склероз чаще всего наблюдается у лиц 50–60-летнего возраста. Отношение женщин к мужчинам равно 3 : 1. По многим признакам системный склероз сходен с СКВ, ревматоидным артритом (см. главу 26) и полимиозитом (см. главу 27), но отличительной чертой являются резко выраженные кожные изменения, особенно утолщение кожи. **Феномен Рейно** проявляется как эпизодическое сужение артерий и артериол конечностей, обнаруживается практически у всех пациентов и предшествует появлению других симптомов в 70% случаев. **Дисфагия**, связанная с фиброзом пищевода и возникающей вследствие этого гипокинезией, присутствует более чем у 50% пациентов. В конечном итоге разрушение стенки пищевода приводит к атонии и расширению, особенно нижней части пищевода. Боли в животе, кишечная непроходимость или синдром мальабсорбции с похудением и анемией отражают поражение тонкого кишечника. Затруднение дыхания вследствие фиброза легких может привести к правостороннему нарушению функции сердца, а фиброз миокарда может вызвать либо аритмии, либо сердечную недостаточность. Умеренная протеинурия

отмечена у 30% пациентов, однако она редко бывает столь тяжелой, чтобы вызвать нефротический синдром. Наиболее опасное проявление — злокачественная гипертензия с последующим развитием почечной недостаточности, приводящей к летальному исходу, однако при ее отсутствии развитие заболевания может быть медленным. Наблюдается тенденция к более тяжелому течению болезни у представителей негроидной расы, особенно женщин. Поскольку в лечении почечного криза достигнуты успехи, заболевание легких стало основной причиной смерти при системном склерозе.

У некоторых пациентов с ограниченной склеродермией обнаруживают синдром CREST. Для него характерны кальциноз, феномен Рейно, нарушения моторики пищевода, склеродактилия, телеангиэктазия, а также присутствие антицентромерных антител. У пациентов с этим синдромом поражение кожи выражено меньше и часто ограничивается кожей пальцев, предплечий и лица и кальцификацией подкожных тканей. Поражения внутренних органов, включая вовлечение пищевода, легочную гипертензию и билиарный цирроз, могут отсутствовать или возникать позднее. В целом эти пациенты живут дольше, чем больные системным склерозом с диффузным поражением внутренних органов с самого начала.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МИОПАТИИ

Воспалительные миопатии — это гетерогенная группа редко встречающихся заболеваний, характеризующихся повреждением и воспалением главным образом скелетных мышц. По всей видимости, в основе этих заболеваний лежат иммунологические механизмы. В эту группу входят три расстройства: *дерматомиозит*, *полимиозит* и *миозит с включениями* (см. главу 27). Эти болезни могут быть самостоятельными или сопутствовать другим иммуноопосредованным расстройствам, особенно системному склерозу.

КОМБИНИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Термин *комбинированное поражение соединительной ткани* используют для описания болезни со смешанными клиническими признаками, относящимися и к СКВ, и к системному склерозу, и к полимиозиту [96]. Заболевание характеризуется серологически высокими титрами антител к рибонуклеопротеиновым частицам, содержащим рибонуклеопротеин U1. Обычно при этом заболевании отмечают умеренное вовлечение почек и хороший ответ организма на кортикостероиды, по крайней мере в течение короткого срока. Поскольку такие же клинические признаки наблюдаются и при других заболеваниях, было высказано предположение, что комбинированное поражение соединительной ткани не представляет собой отдельную нозологическую форму. Со временем заболевание может стать классической СКВ или системным склерозом. Известны два из наиболее важных осложнений комбинированного поражения соединительной ткани — легочная гипертензия и болезнь почек, напоми-

нающая почечную недостаточность, ассоциированную с системным склерозом.

УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ И ДРУГИЕ ВАСКУЛИТЫ

Узелковый полиартериит относят к группе заболеваний, характеризующихся некротическим воспалением стенки кровеносных сосудов и явными признаками участия иммунопатогенетических механизмов в развитии заболевания [97, 98]. Эта группа заболеваний имеет общее название — *неинфекционные васкулиты*. Они отличаются от заболеваний, вызванных непосредственной инфекцией стенки кровеносных сосудов, как это происходит при абсцессе. Термин отражает также возможность поражения сосудов любого типа — артерий, артериол, вен или капилляров.

Неинфекционный васкулит наблюдается во многих клинических ситуациях. Классификация и описание васкулитов представлены в главе 11, где также обсуждены иммунологические механизмы.

Отторжение трансплантатов

Процесс отторжения трансплантатов обсужден здесь по той причине, что он обусловлен рядом иммунных реакций, лежащих в основе иммуноопосредованных воспалительных заболеваний. Главным препятствием успешной трансплантации служит процесс отторжения, когда иммунная система реципиента распознает трансплантат как чужеродный и атакует его.

Механизмы распознавания и отторжения аллотрансплантатов

Отторжение представляет собой комплексный процесс, в котором играют роль как клеточный иммунитет, так и циркулирующие антитела [99]. Вклад этих механизмов часто отражает гистологическая картина отторженного органа.

Реакции, опосредуемые Т-клетками

Важнейшая роль Т-клеток в отторжении трансплантатов задокументирована как в клинике, так и в экспериментах на животных. Опосредуемое Т-клетками отторжение носит название *клеточного отторжения*, когда происходит разрушение клеток трансплантата цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8+, и развиваются реакции гиперчувствительности замедленного типа, индуцированные активированными хелперными Т-клетками CD4+. Основные антигенные различия между донором и реципиентом, приводящие к отторжению трансплантата, обусловлены различиями высокополиморфных аллелей HLA. Т-клетки реципиента распознают антигены трансплантата донора (аллогенные антигены, или аллоантигены) двумя путями (рис. 6.39) [100]:

- *прямой путь* распознавания состоит в том, что Т-клетки реципиента распознают аллогенные молекулы МНС донора на поверхности АПК, присутствующих в трансплантате. Считают, что

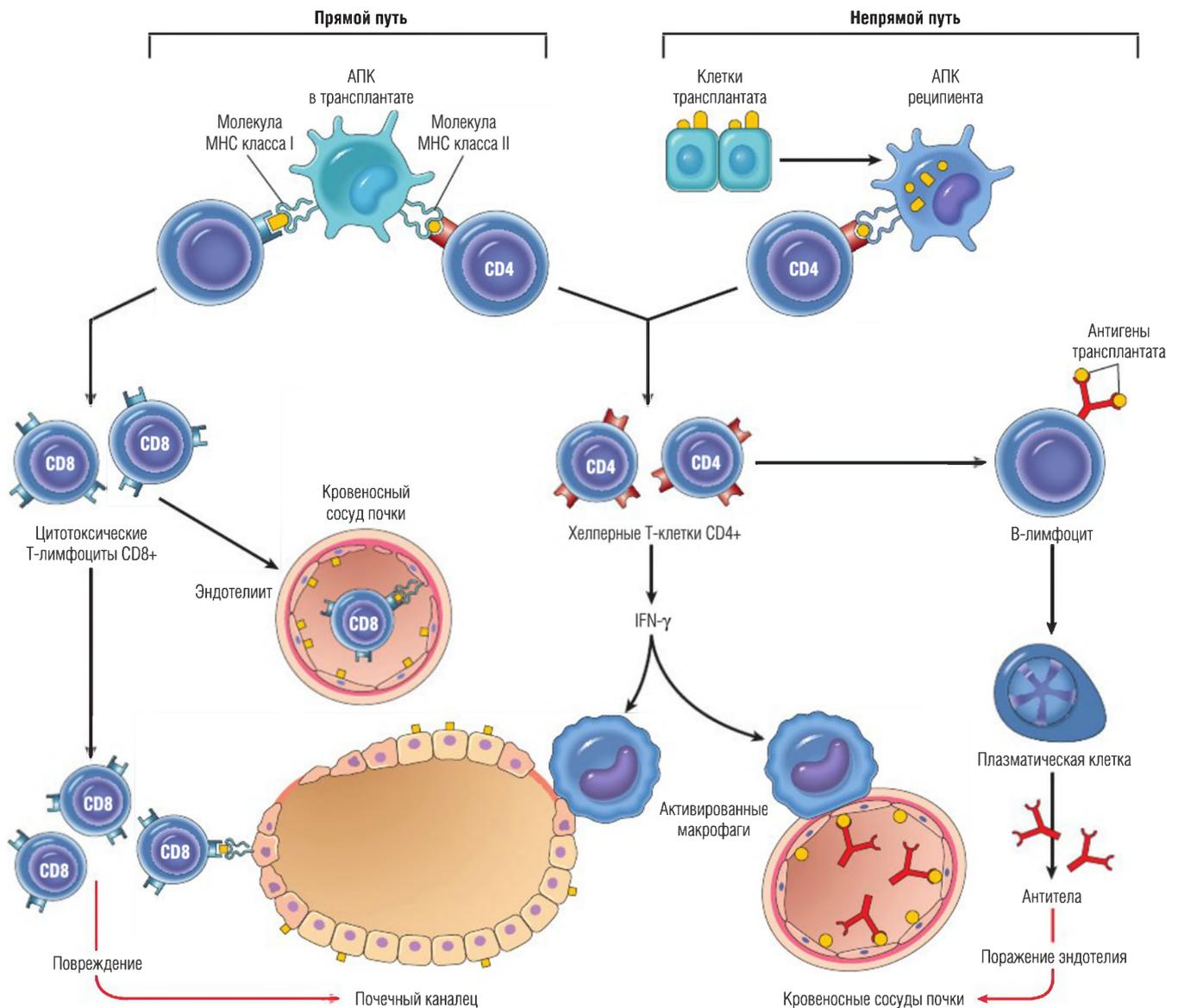


РИС. 6.39 Распознавание и отторжение аллотрансплантатов органов. В случае прямого пути распознавания антигены МНС классов I и II донора на АПК в трансплантате (вместе с коstimуляторами, здесь не показанными) распознаются цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8+ и хелперными Т-клетками CD4+ реципиента соответственно. Клетки CD4+ пролиферируют и продуцируют цитокины (например, IFN-γ), индуцирующие повреждения тканей в результате местной реакции гиперчувствительности замедленного типа. Т-клетки CD8+, отвечающие на антигены трансплантата, дифференцируются в цитотоксические, которые убивают клетки трансплантата. При непрямом пути распознавания антигены трансплантата захватываются, процессируются и презентуются АПК реципиента, активирующими Т-клетки CD4+, которые повреждают трансплантат в результате местной реакции гиперчувствительности замедленного типа и стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами. IFN — интерферон; МНС — главный комплекс гистосовместимости; АПК — антигенпрезентирующая клетка.

дендритные клетки, переносимые реципиенту вместе с трансплантированным органом, представляют собой наиболее важные АПК, инициирующие ответ против трансплантата, т.к. они экспрессируют на высоком уровне не только молекулы МНС классов I и II, но и коstimулирующие молекулы (например, B7-1 и B7-2). Т-клетки организма-хозяина «встречают» дендритные клетки донора либо в трансплантированном органе, либо после миграции их в дренирующие лимфоузлы. Т-клетки CD8+ распознают молекулы МНС класса I и дифференцируются в активные цитотоксические Т-лимфоциты, способ-

ные уничтожать клетки трансплантата посредством описанных ранее механизмов. Хелперные Т-клетки CD4+ распознают аллогенные молекулы МНС класса II, пролиферируют и дифференцируются в эффекторные T_H1 -клетки (а возможно, и T_H17 -клетки). Цитокины, секретируемые активированными Т-клетками CD4+, запускают реакцию гиперчувствительности замедленного типа в трансплантате, приводящую к повышению сосудистой проницаемости и местному накоплению мононуклеарных клеток (лимфоцитов и макрофагов), и трансплантат повреждается активированными макрофагами. Прямое распо-

знание аллогенных молекул МНС кажется парадоксальным, если вспомнить правило рестрикции по собственному МНС. Если в обычных условиях распознавание Т-клеток ограничено чужеродными пептидами, презентированными собственными молекулами МНС, то почему эти клетки должны распознавать чужеродные молекулы МНС? Возможное объяснение состоит в том, что аллогенные молекулы МНС вместе со связанными пептидами имитируют комплексы собственных молекул МНС с пептидами, которые способны распознавать МНС-рестриктированные Т-клетки. Таким образом, распознавание аллогенных молекул МНС представляет собой перекрестную реакцию Т-клеток, селектированных для распознавания собственных молекул МНС и пептидов;

- в случае *непрямого пути* распознавания Т-лимфоциты реципиента распознают антигены МНС трансплантата донора после того, как они презентированы собственными АПК реципиента. Этот процесс включает захват и процессинг антигенов МНС и других чужеродных молекул трансплантата АПК реципиента. Пептиды тканей донора презентуются собственными молекулами МНС реципиента, подобно любым другим чужеродным пептидам. Таким образом, не прямой путь сходен с физиологическим процессингом и презентацией других чужеродных антигенов (например, микробных). В не прямом пути образуются Т-клетки CD4⁺, проникающие в трансплантат и распознающие его антигены, презентированные АПК реципиента, также проникающими в трансплантат. В результате развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа. Однако цитотоксические Т-лимфоциты CD8⁺, которые могут возникнуть при не прямом пути, не способны непосредственно распознавать и убивать клетки трансплантата, т.к. эти цитотоксические Т-лимфоциты распознают антигены трансплантата, презентированные АПК реципиента. Следовательно, когда Т-клетки реагируют на трансплантат не прямым путем, основным механизмом клеточного отторжения может быть продукция Т-клеточных цитокинов и гиперчувствительность замедленного типа. Установлено, что прямой путь — основной при остром клеточном отторжении, тогда как не прямой путь наблюдается при хроническом отторжении. Однако такое разделение не является абсолютным.

Реакции, опосредуемые антителами

Хотя Т-клетки играют ведущую роль в отторжении трансплантированных органов, антитела, образующиеся к аллоантигенам трансплантатов, также служат важным фактором отторжения [101]. Этот процесс называют *гуморальным отторжением*, он проявляется в двух формах. *Сверхострое отторжение* происходит в тех случаях, когда в кровотоке реципиента присутствуют преформированные антитела к антигенам донора. Такие антитела могут образоваться у реципиента

после произошедшего ранее отторжения трансплантата почки. Многорожавшие женщины, у которых образовались антитела анти-HLA к антигенам плода, унаследованным от отца, также имеют преформированные антитела к трансплантату, взятому от мужа либо детей или даже неродственных индивидов с аллелями HLA, общими с аллелями мужа. Предшествующая гемотрансфузия также может привести к пре-сенсбилизации, т.к. тромбоциты и лейкоциты богаты антигенами HLA, а донор и реципиент обычно не являются идентичными по HLA. При современной практике перекрестного тестирования, т.е. исследования сыворотки реципиента на присутствие антител к клеткам донора, сверхострое отторжение уже не является серьезной клинической проблемой.

У реципиентов, предварительно не сенсбилизированных к антигенам трансплантата, антигены HLA классов I и II донора способны вызвать продукцию антител. Эти антитела повреждают клетки донора разными механизмами, включая комплемент-зависимую цитотоксичность, воспаление и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность. Первоначальной мишенью для этих антител при отторжении оказывается сосудистая система трансплантата. Таким образом, антитело-зависимое *острое гуморальное отторжение* обычно проявляется васкулитом, иногда называемым *васкулитом отторжения*.

Отторжение трансплантатов почки

Почка была первым трансплантированным паренхиматозным органом. К настоящему времени количество пересаженных почек больше, чем любых других органов, поэтому многое из того, что известно о клинических и патологических аспектах пересадки паренхиматозных органов, почерпнуто из исследования алло-трансплантатов почки.

Морфология. Реакции отторжения на основании морфологического исследования и изучения их механизмов подразделяют на *сверхострые*, *острые* и *хронические*. Описанные далее морфологические изменения касаются трансплантатов почки. Подобные изменения могут появиться в любом другом васкуляризованном трансплантате органа (см. соответствующие главы).

Сверхострое отторжение. Такое отторжение происходит в течение нескольких минут или часов после трансплантации. Отторгающаяся почка быстро становится цианотичной, пятнистой и дряблой и экскретирует всего лишь несколько капель кровянистой мочи. В сосудистой стенке откладываются Ig и компоненты системы комплемента, вызывая поражение эндотелия и фибрино-тромбоцитарный тромбоз (рис. 6.40А). В артериолах, клубочках и перитубулярных капиллярах быстро накапливаются нейтрофилы. По мере того как эти изменения становятся интенсивными и диффузными, капилляры клубочков окклюзируются тромбами, а в стенках артерий развивается фибриноидный некроз. Затем корковый слой почки подвергается полному некрозу (инфаркту), и такую нефункционирующую почку необходимо удалять.

Острое отторжение. У пациентов при отсутствии лечения острое отторжение может произойти в течение нескольких дней после трансплантации либо наступить

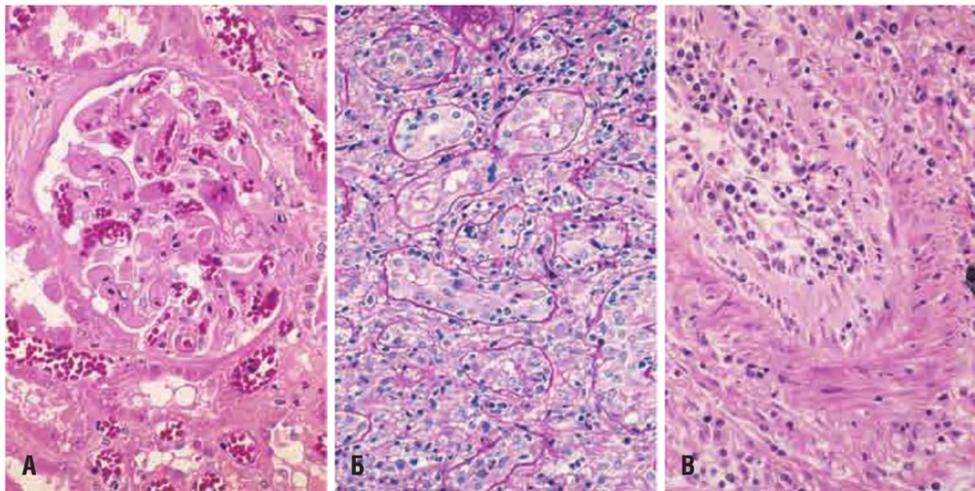


РИС. 6.40 Морфология сверхострого и острого отторжения аллотрансплантата почки. **(А)** Сверхострое отторжение: видны повреждения эпителия, тромбоцитарные и тромбиновые тромбы и ранняя нейтрофильная инфильтрация в клубочке. **(Б)** Острое клеточное отторжение: клетки воспаления в интерстиции и между эпителиальными клетками канальца. **(В)** Острое гуморальное отторжение (васкулит отторжения): клетки воспаления и пролиферирующие клетки гладких мышц в интима [предоставлено Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA].

внезапно спустя месяцы или даже годы после прекращения иммуносупрессивной поддержки. У пациентов могут доминировать клеточные или гуморальные механизмы отторжения. Гистологическое исследование выявило, что гуморальное отторжение ассоциировано с васкулитом, тогда как при клеточном отторжении имеет место выраженная инфильтрация мононуклеарными клетками.

Острое клеточное отторжение чаще всего происходит в первые месяцы после трансплантации, и его могут предвещать клинические и биохимические признаки почечной недостаточности (см. главу 20). Гистологически можно обнаружить обширную интерстициальную инфильтрацию мононуклеарными клетками и отек, а также умеренно выраженные интерстициальные геморрагии (см. рис. 6.40Б). Иммуногистохимическое окрашивание выявляет Т-лимфоциты CD4+ и CD8+, экспрессирующие Т-клеточные маркеры активации, в частности α -цепь рецептора IL-2. Клубочковые и перитубулярные капилляры содержат большое число мононуклеарных клеток, которые также могут распространяться в канальцы, вызывая локальный тубулярный некроз. В дополнение к повреждению канальцев Т-лимфоциты CD8+ могут атаковать клетки сосудистого эндотелия, вызывая эндотелиит. Эндотелиальные клетки пораженных сосудов набухают, между эндотелием и сосудистой стенкой появляются лимфоциты. Диагностировать сосудистое отторжение важно по той причине, что в отсутствие сопутствующего гуморального отторжения организм пациентов хорошо отвечает на иммуносупрессивную терапию. Циклоспорин, широко применяемый иммуносупрессивный агент, оказывает нефротоксический эффект, поэтому наблюдаемые гистологические изменения накладываются на изменения, вызванные отторжением.

Острое гуморальное отторжение (васкулит отторжения) обусловлено антителами к антигенам донора и проявляется в основном поражением кровеносных сосудов. Оно может принять форму некротизирующего васкулита с некрозом эндотелиальных клеток, нейтрофильной инфильтрацией, отложением Ig, ком-

понентов системы комплемента и фибрина, а также тромбозом. Такие поражения ассоциированы с обширным некрозом паренхимы почки. Во многих случаях васкулит протекает менее остро и характеризуется заметным утолщением интимы с пролиферацией фибробластов, миоцитов и пенистых макрофагов (см. рис. 6.40В). Сужение артериол может вызвать инфаркт или атрофию коркового слоя почки. Пролиферативные сосудистые поражения имитируют артериосклероз, предполагаемой причиной которого являются цитокины, вызывающие пролиферацию клеток гладких мышц сосудов. Отложение в аллотрансплантате C4d, продукта расщепления компонентов системы комплемента, служит маркером гуморального отторжения, т.к. C4d образуется в результате активации системы комплемента по классическому, антитело-зависимому пути [101, 102]. Значение диагностики острого гуморального отторжения заключается в том, что дает основание для терапии пациентов агентами, элиминирующими В-клетки.

Хроническое отторжение. В последние годы достигнуты значительные успехи в борьбе с острым отторжением с помощью иммуносупрессивной терапии и хроническое отторжение стало основной причиной нарушения функций трансплантата [103]. Клинически это проявляется прогрессирующей почечной недостаточностью (повышением уровня креатинина в течение 4–6 мес). При хроническом отторжении преобладают сосудистые изменения, интерстициальный фиброз и атрофия канальцев с утратой почечной паренхимы (рис. 6.41). Сосудистые изменения заключаются в облитерирующем фиброзе интимы, главным образом в кортикальных артериях. Эти изменения приводят к ишемии почки с исчезновением гломерул, интерстициальным фиброзом, атрофией канальцев и сморщиванием почечной паренхимы. В клубочках может происходить рубцевание с дупликацией базальной мембраны; такую картину иногда называют *хронической гломерулопатией трансплантата*. В почке обычно наблюдают интерстициальный инфильтрат, состоящий из мононуклеарных клеток — плазматических клеток и многочисленных эозинофилов.

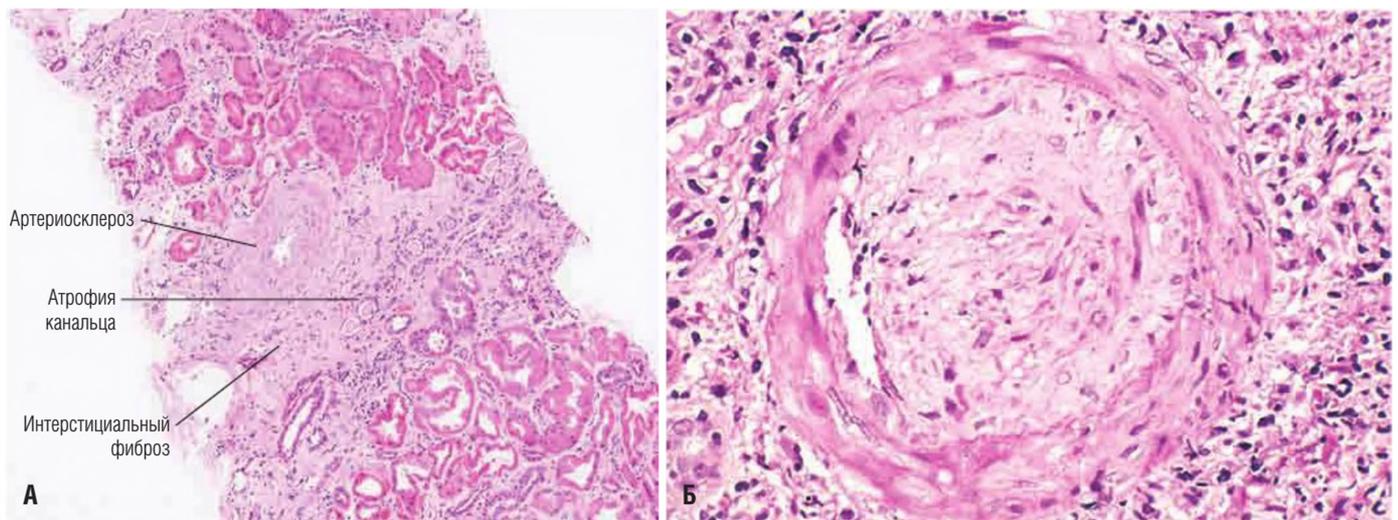


РИС. 6.41 Хроническое отторжение аллотрансплантата почки. (А) Изменения в почке при хроническом отторжении. (Б) Артериосклероз трансплантата. Просвет сосуда закрыт скоплением клеток гладких мышц и соединительной ткани в интиме сосуда [предоставлено Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA].

Методы повышения выживаемости трансплантата

Совместимость по HLA между донором и реципиентом имеет неодинаковое значение при трансплантации различных паренхиматозных органов. В случае трансплантации почек результат пересадки существенно улучшается, если совместимы все полиморфные аллели HLA (*HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-DR*). Однако совместимость по HLA при пересадке печени, сердца и легких даже не проверяют, поскольку здесь первостепенное значение приобретают другие факторы — анатомическая совместимость, тяжесть заболевания реципиента и необходимость сократить срок хранения органа.

За исключением идентичных близнецов, экспрессирующих одни и те же антигены гистосовместимости, при всех других комбинациях донор–реципиент необходима *иммуносупрессивная терапия* [104]. Основное лекарственное средство для иммуносупрессии — циклоспорин, который блокирует активацию фактора транскрипции, называемого *ядерным фактором активации Т-клеток*, необходимого для транскрипции генов цитокинов, в частности гена, кодирующего IL-2. Для борьбы с отторжением используют также азатиоприн (ингибирует развитие лимфоцитов из клеток-предшественников в костном мозге), стероиды (подавляют воспаление), рапамицин и микофенолат-мофетил (ингибируют пролиферацию лимфоцитов), а также моноклональные анти-Т-клеточные антитела, например анти-CD3 и антитела к α -цепи рецептора IL-2 (CD25), которые опсонизируют и элиминируют клетки и блокируют активацию Т-клеток. Другой, недавно предложенный способ ослабления иммунного ответа на трансплантат состоит в предотвращении генерации костимулирующих сигналов, получаемых Т-лимфоцитами от дендритных клеток во время инициальной фазы сенсibilизации. Этого можно достичь, предупреждая взаимодействие молекул B7 на дендритных клетках трансплантата с рецепторами CD28 на Т-клет-

ках реципиента, например посредством введения белков, связывающих костимуляторы B7.

Хотя иммуносупрессия увеличивает выживаемость трансплантатов, она сопряжена с известным риском. За ее благоприятный эффект приходится расплачиваться повышением восприимчивости к оппортунистическим инфекциям, и эта цена не столь уж мала. Кроме того, у пациентов существует повышенный риск развития лимфом, индуцированных EBV, плоскоклеточной карциномы, вызываемой вирусом папилломы человека (HPV), и саркомы Капоши (см. главу 11). Причиной всех этих осложнений, вероятно, является реактивация латентной вирусной инфекции в результате снижения защитной реакции организма. Чтобы избежать нежелательных эффектов иммуносупрессии, предпринимаются большие усилия по разработке методов индукции донор-специфической толерантности у реципиентов трансплантатов [105]. Цель этого подхода — создание смешанного химеризма, когда введенные клетки донора живут в организме реципиента. Другой способ — инъекция регуляторных Т-клеток во время трансплантации и стимуляция смерти аллореактивных Т-клеток реципиента.

Трансплантация других паренхиматозных органов

Кроме почек трансплантируют и другие органы, например печень (см. главу 18), сердце (см. главу 12), легкие и поджелудочную железу. Реакция отторжения трансплантатов печени не столь выражена, как того можно было бы ожидать, исходя из степени несовместимости по HLA. Молекулярная основа такой «привилегированности» неизвестна.

Трансплантация кроветворных стволовых клеток

Использование КСК при гематологических злокачественных заболеваниях, некоторых видах негематоло-

гического рака, апластических анемиях, талассемиях и определенных иммунодефицитных состояниях получает все большее распространение. Трансплантация КСК, полученных методами генной инженерии, может быть полезна также для генотерапии соматических клеток и при некоторых иммунодефицитах. КСК обычно получают из костного мозга, однако источником может быть и периферическая кровь после мобилизации КСК из костного мозга путем введения кроветворных факторов роста. В большинстве случаев, когда показана трансплантация костного мозга, реципиента облучают, чтобы разрушить его иммунную систему (а иногда и опухолевые клетки) и создать условия для трансплантации КСК. Ряд признаков отличает трансплантацию костного мозга от трансплантации паренхиматозных органов. Пересадка костного мозга связана с двумя проблемами: болезнью «трансплантат против хозяина» (БТПХ) и иммунодефицитом.

БТПХ возникает в ситуации, когда иммунокомпетентные клетки или их предшественники трансплантируют иммунонекомпетентному реципиенту и перенесенные клетки распознают его аллоантигены [106]. Обычно БТПХ возникает после трансплантации костного мозга, однако в редких случаях наблюдается после пересадки паренхиматозных органов, богатых лимфоидными клетками (например, печени), или трансфузии необлученной крови. Когда реципиент, иммунная система которого неспособна полноценно функционировать, получает нормальные клетки костного мозга аллогенного донора, иммунокомпетентные Т-клетки, присутствующие в костном мозге донора, распознают антигены HLA реципиента как чужеродные и реагируют против них. Чтобы снизить вероятность развития БТПХ до минимума, подбирают совместимых по HLA доноров и реципиентов, используя чувствительные методы ДНК-секвенирования для молекулярного типирования аллелей HLA.

Острая БТПХ развивается через несколько суток или недель после пересадки аллогенного костного мозга. Возможно поражение любых органов, но основные клинические проявления обусловлены вовлечением иммунной системы и эпителия кожи, печени и кишечника. Вовлечение кожи при БТПХ проявляется генерализованными высыпаниями, в тяжелых случаях приводящими к десквамации. Разрушение мелких желчных протоков вызывает желтуху, а изъязвление слизистой оболочки кишечника приводит к диарее с кровавистым стулом. Хотя повреждения тканей могут быть серьезными, сильная инфильтрация пораженных тканей лимфоцитами отсутствует. Предполагают, что в дополнение к прямому цитотоксическому действию Т-лимфоцитов CD8⁺ существенные нарушения вызывают цитокины, продуцируемые сенсibilизированными Т-клетками донора.

Хроническая БТПХ возникает вслед за острым синдромом либо развивается сначала без явных симптомов. У пациентов появляются обширные кожные поражения с разрушением придатков кожи и фиброзом дермы, напоминающие системный склероз (см. ранее). Хроническое заболевание печени часто про-

является в виде холестатической желтухи. Поражение ЖКТ может привести к появлению стриктур пищевода. Иммунная система истощается, происходят инволюция тимуса и обеднение лимфоузлов лимфоцитами. В связи с этим неудивительно, что у пациентов возникают повторные, опасные для жизни инфекции. У некоторых больных наблюдаются реакции аутоиммунитета, предположительно обусловленные трансплантированными хелперными Т-клетками CD4⁺, взаимодействующими и стимулирующими В-клетки реципиента, среди которых некоторые способны продуцировать аутоантитела.

Поскольку БТПХ опосредуют Т-лимфоциты, содержащиеся в костном мозге донора, удаление донорских Т-клеток до трансплантации практически исключает заболевание. Однако эффективность этого подхода оказалась неоднозначной: хотя ситуация с БТПХ улучшилась, повысилась частота неприживления трансплантата, развития В-клеточной лимфомы, родственной лимфоме, вызываемой EBV, и рецидивов заболевания у пациентов с лейкемией. Создается впечатление, что Т-клетки не только опосредуют БТПХ, но и необходимы для приживления трансплантированных стволовых клеток костного мозга, супрессии В-клеточных клонов, инфицированных EBV, а также лейкозных клеток. Последний из указанных феноменов, называемый реакцией «*трансплантат против лейкемии*», может иметь крайне важное значение. Преднамеренную индукцию реакции «трансплантат против лейкемии» путем введения аллогенных Т-клеток используют при лечении хронической миелоидной лейкемии, когда у пациента возникает рецидив после трансплантации костного мозга.

Имунодефицит является частым осложнением после трансплантации костного мозга. Он может быть результатом предшествующего лечения, миелоаблативной обработки перед трансплантацией, задержки репопуляции иммунной системы реципиента и действия трансплантированных лимфоцитов на иммунные клетки реципиента. У пациентов наблюдается глубокая иммуносупрессия, и они становятся легковосприимчивыми к инфекциям, вызванным разнообразными микроорганизмами. Среди них особенно важен цитомегаловирус. Вызываемая им инфекция обычно представляет собой результат активации уже существовавшей латентной инфекции. Индуцированный этим вирусом пневмонит может стать летальным осложнением.

Синдромы иммунодефицитов

Имунодефициты разделяют на *первичные*, почти всегда детерминированные генетически, и *вторичные*, возникающие как осложнения злокачественных опухолей, инфекций, дефицита питания, а также как побочные эффекты иммуносупрессии, облучения или химиотерапии (при лечении злокачественных опухолей и других заболеваний). Синдромы первичных иммунодефицитов можно рассматривать как случайности, создаваемые самой природой, предоставляющие

ценную информацию о некоторых важнейших молекулах иммунной системы человека. В этом разделе кратко описаны наиболее важные первичные иммунодефициты человека, затем более подробно описан синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) — самый грозный вторичный иммунодефицит.

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Большинство первичных иммунодефицитов относятся к генетически детерминированным заболеваниям, поражающим гуморальную и/или клеточную систему приобретенного иммунитета (опосредованную В- и Т-лимфоцитами соответственно) или защитные механизмы врожденного иммунитета (NK-клетки, фагоциты или систему комплемента). Дефекты приобретенного иммунитета часто подразделяют, взяв за основу первично поражаемый компонент (т.е. В- или Т-клетки либо те и другие). Однако такое деление относительно: например, дефекты Т-клеток почти всегда приводят к нарушению синтеза антител, поэтому изолированный дефицит Т-клеток часто клинически неотличим от комбинированного дефицита Т- и В-клеток. Ранее считали, что эти расстройства весьма редки, в действительности же некоторые формы умеренно выраженного генетического иммунодефицита присутствуют у многих индивидов [107]. Большинство первичных иммунодефицитов проявляются рано — у детей в возрасте от 6 мес до 2 лет. Иммунодефицит выявляют по чувствительности больных детей к повторным инфекциям. Природа инфицирующих патогенов в определенной степени ассоциируется с характером поражения (табл. 6.11). Фагоциты и фагоцитоз были рассмотрены в главе 2.

В этой главе представлены некоторые виды других иммунодефицитов. Сначала опишем изолированные дефекты В-клеток, затем — комбинированные иммунодефициты и недостаточность белков системы комплемента. В заключение рассмотрим синдром Вискотта–Олдрича — сложное расстройство с поражением

как лимфоцитов, так и тромбоцитов. С помощью генетического анализа к настоящему времени определены мутации, ответственные за многие из наиболее известных первичных иммунодефицитов (рис. 6.42) [108, 109].

Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия

Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия (агаммаглобулинемия Брутона) представляет собой одну из наиболее частых форм первичных иммунодефицитов [110]. Она характеризуется отсутствием дифференцировки предшественников В-клеток (про-В-клеток и пре-В-клеток) в зрелые В-клетки. В процессе нормального созревания В-клеток в костном мозге вначале перестраиваются гены тяжелых цепей Ig в пре-В-клетках, затем эти цепи экспрессируются на клеточной поверхности в ассоциации с «суррогатной» легкой цепью, где генерируют сигналы, индуцирующие перестройку генов легких цепей Ig и дальнейшее созревание. Необходимость Ig-инициированных сигналов представляет собой механизм контроля качества, обеспечивающий процесс созревания лишь в том случае, если экспрессированы функциональные Ig-белки. Сцепленную с X-хромосомой агаммаглобулинемию вызывают мутации гена цитоплазматической тирозинкиназы, называемой *тирозинкиназой Брутона (Btk)*; кодирующий ее ген расположен в длинном плече X-хромосомы (Xq21.22) [95]. Тирозинкиназа Брутона (протеинтирозинкиназа, ассоциированная с Ig-рецепторным комплексом пре-В-клеток и зрелых В-клеток) необходима для передачи сигналов от рецептора. В случае мутации пре-В-клеточный рецептор утрачивает способность передавать сигналы и созревание клеток останавливается на этой стадии. Поскольку легкие цепи не образуются, сборка полной молекулы антигенного рецептора (содержащей тяжелую и легкую цепи Ig) не происходит и она не транспортируется на клеточную мембрану.

ТАБЛИЦА 6.11 Примеры инфекций, возникающих при иммунодефицитах

Тип патогена	Дефект Т-клеток	Дефект В-клеток	Дефект гранулоцитов	Дефект системы комплемента
Бактерии	Бактериальный сепсис	Стрептококки, стафилококки, <i>Haemophilus</i> spp.	Стафилококки, <i>Pseudomonas</i> spp.	Инфекции, вызываемые <i>Neisseria</i> spp., другие пиогенные инфекции
Вирусы	Цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, тяжелая ветряная оспа, хронические вирусные инфекции дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта	Энтеровирусный энцефалит		
Грибы и паразиты	<i>Candida</i> spp., <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Тяжелый кишечный лямблиоз	<i>Candida</i> spp., <i>Nocardia</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.	
	Особые признаки: агрессивное заболевание, вызываемое оппортунистическими патогенами, отсутствие освобождения от инфекций	Особые признаки: рецидивирующие синусно-легочные инфекции, сепсис, хронический менингит		

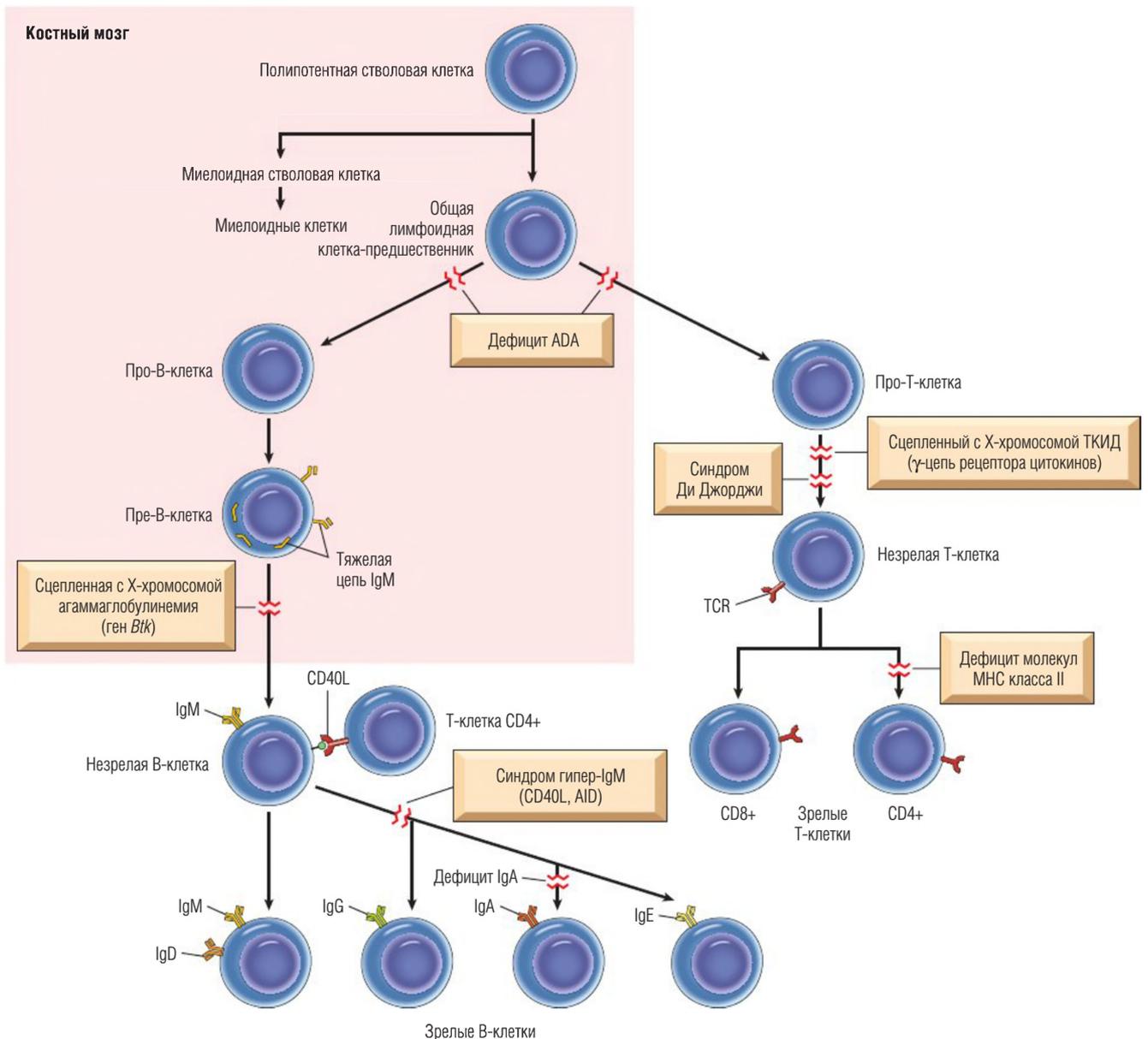


Рис. 6.42 Упрощенная схема развития лимфоцитов, на которой показаны этапы развития, нарушенные при некоторых первичных иммунодефицитах. Для некоторых расстройств в скобках указан ответственный за них ген. ADA — аденозиндезаминаза; AID — дезаминаза, индуцированная активацией; CD40L — лиганд CD40 (известный также как CD154); Ig — иммуноглобулин; МНС — главный комплекс гистосовместимости; TCR — Т-клеточный рецептор; ТКИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит.

Сцепленное с X-хромосомой заболевание почти всегда встречается у мальчиков, однако описаны спорадические случаи его развития у девочек. Вероятно, это обусловлено мутациями некоторых других генов, функционирующих таким же образом. Заболевание обычно не проявляется до 6-месячного возраста, когда у ребенка истощается запас Ig, полученных от матери. В большинстве случаев у детей с этим иммунным дефектом возникают рецидивирующие инфекции дыхательных путей, например острый и хронический фарингит, синусит, бронхит и пневмония. Почти всегда возбудителями являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* или *S. aureus*. В нормальных условиях эти микроорганизмы опсонизируются антителами и элиминируются фагоцитами. Поскольку антитела играют важную роль

в нейтрализации вирусов, присутствующих в кровотоке, секретах слизистых оболочек или передающихся от одной клетки другой, индивиды с этим заболеванием чувствительны также к вирусным инфекциям, особенно вызываемым энтеровирусами (эховирусом, полиовирусом и вирусом Коксаки). Эти вирусы инфицируют ЖКТ и отсюда могут через кровь проникать в нервную систему, поэтому иммунизация живым полиовирусом сопряжена с риском паралитического полиомиелита, а эховирус может вызвать фатальный энцефалит. По той же причине *G. lamblia* (простейшее, обитающее в кишечнике, действие которого в обычных условиях нейтрализуют секретируемые IgA-антитела) способна вызвать у лиц с иммунодефицитом персистирующую инфекцию. Однако в целом при интакт-

ном Т-клеточном иммунитете организм успешно противостоит большинству внутриклеточных вирусных, грибковых и протозойных инфекций.

Классическая форма этого заболевания характеризуется следующими признаками:

- В-клетки в крови отсутствуют, или их число заметно уменьшено; уровень Ig всех классов в сыворотке снижен. В костном мозге обнаруживается нормальное число пре-В-клеток, экспрессирующих маркер В-клеточной линии CD19, но не мембранный Ig;
- герминативные центры лимфоузлов, пейеровых бляшек, аппендикса и миндалин недоразвиты;
- плазматические клетки в организме отсутствуют;
- опосредуемые Т-клетками реакции протекают нормально.

Частота аутоиммунных расстройств, например артрита и дерматомиозита, повышена (35%), что является парадоксальным при иммунодефиците. Возможно, эти аутоиммунные расстройства вызваны утратой ауто толерантности, что и приводит к развитию аутоиммунитета. В индукции воспалительных реакций могут играть определенную роль и хронические инфекции, ассоциированные с иммунодефицитом. Лечение сцепленной с X-хромосомой агаммаглобулинемии заключается в заместительной Ig-терапии. В прошлом большинство пациентов погибало от инфекций в раннем или более позднем детстве, сейчас благодаря профилактической внутривенной Ig-терапии большинство пациентов доживают до зрелого возраста.

Общий переменный иммунодефицит

Эта относительно частая, однако недостаточно хорошо изученная нозологическая форма представлена гетерогенной группой расстройств [111, 112]. Общий признак — гипогаммаглобулинемия, обычно относящаяся ко всем классам антител, но иногда только к IgG. Диагноз «общий переменный иммунодефицит» ставят на основании исключения других, хорошо известных причин сниженной продукции антител.

Для этой гетерогенной группы расстройств характерны как спорадические, так и наследственные формы заболевания. Для последних какой-то определенный тип наследования нехарактерен. У родственников таких больных обнаруживают высокую частоту избирательного дефицита IgA (см. далее). В исследованиях выявили, что избирательный дефицит IgA и общий переменный иммунодефицит, по крайней мере в некоторых случаях, могут представлять собой различные проявления общего генетического нарушения синтеза антител. В отличие от сцепленной с X-хромосомой агаммаглобулинемии большинство пациентов с общим переменным иммунодефицитом имеют нормальное или близкое к норме количество В-клеток в крови и лимфоидной ткани. Однако эти В-клетки не способны к дифференцировке в плазматические клетки.

Недостаточность антител при этом заболевании связана как с врожденными дефектами В-клеток, так и с нарушениями активации В-клеток, опосредуемой хелперными Т-клетками. Описаны семьи, в которых

дефект относится к рецептору цитокинов, названному BAFF, способствующему выживанию и дифференцировке В-клеток, или молекуле ICOS (индуцибельного костимулятора), гомологичной CD28 и участвующей в активации Т-клеток и взаимодействии Т- и В-клеток [111]. Однако небольшое число наблюдений обусловлено известными мутациями.

Клинические проявления общего переменного иммунодефицита определяются дефицитом антител, поэтому напоминают таковые при сцепленной с X-хромосомой агаммаглобулинемии. Как правило, пациенты страдают синусно-легочными пиогенными инфекциями. Кроме того, у $\approx 20\%$ пациентов наблюдают рецидивирующие герпес-инфекции. Могут возникнуть тяжелые энтеровирусные инфекции, вызывающие менингоэнцефалит. Больные с этим иммунодефицитом склонны также к развитию персистирующей диареи, вызываемой *G. lamblia*. В отличие от сцепленной с X-хромосомой агаммаглобулинемии общий переменный иммунодефицит поражает лиц обоего пола в равной степени и симптомы появляются позднее — у детей старшего возраста или взрослых. При гистологическом исследовании В-клеточные области лимфоидной ткани (лимфоидные фолликулы лимфоузлов, селезенки и кишечника) выглядят гиперплазированными. Расширение В-клеточных областей, вероятно, отражает нарушение регуляции, т.е. В-клетки способны пролиферировать в ответ на антиген, но не продуцируют антитела, поэтому отсутствует нормальная ингибция, осуществляемая IgG по типу обратной связи.

Как и при сцепленной с X-хромосомой агаммаглобулинемии, у пациентов часто наблюдают аутоиммунные болезни (у $\approx 20\%$), включая ревматоидный артрит. Также повышен риск малигнизации лимфоидной ткани, и есть сообщения о повышении частоты рака желудка.

Изолированный дефицит IgA

Изолированный дефицит IgA относится к частым иммунодефицитам. В США у потомков европейских переселенцев он встречается с частотой $\approx 1 : 600$ [113]. Гораздо реже дефицит регистрируют у представителей негроидной и монголоидной рас. Для пациентов характерен крайне низкий уровень и сывороточных, и секреторных IgA. Расстройство может носить семейный характер или быть приобретенным в ассоциации с токсоплазмозом, корью или некоторыми другими вирусными инфекциями. Ранее уже была упомянута связь дефицита IgA с общим переменным иммунодефицитом.

У большинства пациентов это заболевание протекает бессимптомно. Поскольку IgA представляет собой основной Ig в наружных секретах, защита слизистых оболочек у пациентов ослаблена и возникают инфекции дыхательных путей, ЖКТ и мочеполового пути. Симптомы обычно связаны с рецидивирующими синусно-легочными инфекциями и диареей. У некоторых индивидов с дефицитом IgA отмечается также дефицит подклассов IgG — IgG2 и IgG4. Пациенты этой группы особенно склонны к развитию инфекций. Кроме того, у лиц с дефицитом IgA отмечена высокая

частота аллергических расстройств дыхательных путей и разнообразных аутоиммунных болезней, особенно СКВ и ревматоидного артрита. Причины повышенной частоты аутоиммунных и аллергических заболеваний неизвестны. При трансфузии крови, содержащей нормальные IgA, у некоторых из этих пациентов развиваются тяжелые, даже летальные анафилактические реакции, т.к. IgA ведет себя подобно чужеродному антигену (пациенты этот Ig не образуют, поэтому не толерантны к нему).

Основной дефект при дефиците IgA состоит в нарушении дифференцировки наивных В-лимфоцитов в клетки, продуцирующие IgA. Молекулярная основа этого дефекта у большинства пациентов все еще неизвестна. У некоторых индивидов описан дефект рецептора цитокинов BAFF, активирующего В-клетки.

Синдром гипер-IgM

При синдроме гипер-IgM иммунная система пациентов продуцирует IgM-антитела, однако способность продуцировать антитела других классов — IgG, IgA и IgE — нарушена. В настоящее время известно, что при данном заболевании страдает способность хелперных Т-клеток генерировать активирующие сигналы для В-клеток и макрофагов. Как было указано ранее в этой главе, для многих функций хелперных Т-клеток CD4+ необходимо взаимодействие молекулы CD40L (называемой также CD154), экспрессированной активированными антигеном Т-клетками, с молекулой CD40, которую экспрессируют В-клетки, макрофаги и дендритные клетки. Это взаимодействие инициирует переключение классов Ig и созревание аффинности в В-клетках и стимулирует антимикробные функции макрофагов. Приблизительно 70% индивидов с синдромом гипер-IgM имеют сцепленное с X-хромосомой заболевание, вызванное мутацией гена, кодирующего CD40L и расположенного на хромосоме Xq26 [114]. У оставшейся части пациентов болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Большинство этих пациентов имеют мутации гена, кодирующего CD40, или фермент, называемый индуцированной активацией дезаминазой, ДНК-редактирующей цитозиндезаминазой, необходимой для переключения класса и созревания аффинности.

Сыворотка лиц с данным синдромом содержит нормальное или повышенное количество IgM, однако в ней отсутствуют IgA или IgE и определяется крайне низкий уровень IgG. Число В- и Т-клеток близко к норме. Многие IgM-антитела реагируют с элементами крови, вызывая аутоиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопению и нейтропению. У пожилых пациентов может наблюдаться неконтролируемая пролиферация плазматических клеток, продуцирующих IgM, с инфильтрацией ЖКТ. Хотя пролиферирующие В-клетки являются поликлональными, обширная инфильтрация может послужить причиной их смерти.

Клиническая картина у пациентов с синдромом гипер-IgM характеризуется рецидивирующими пиогенными инфекциями вследствие низкого уровня опсонизирующих IgG-антител. Кроме того, лица с мута-

циями CD40L восприимчивы к пневмонии, вызываемой внутриклеточным микроорганизмом *P. jiroveci*, в результате дефекта клеточного иммунитета.

Синдром Ди Джорджи

Синдром Ди Джорджи (гипоплазия тимуса) представляет собой дефицит Т-клеток, возникающий в результате нарушения развития третьего и четвертого глоточных карманов, из которых развиваются тимус, околотитовидные железы, некоторые из светлых клеток щитовидной железы и ультимобранхиальное тельце. Таким образом, индивиды с этим синдромом в различной степени утрачивают Т-клеточный иммунитет вследствие гипоплазии или отсутствия тимуса. У пациентов с этим синдромом наблюдаются тетания (из-за отсутствия околотитовидных желез) и врожденные пороки сердца и крупных сосудов. Кроме того, возможны внешние аномалии рта, ушей и лица. Отсутствие клеточного иммунитета обусловлено снижением числа Т-лимфоцитов в крови и лимфоидной ткани; при этом страдает защита от некоторых инфекций, вызываемых грибами и вирусами. Т-клеточные зоны лимфоидных органов — паракортикальные области лимфоузлов и периартериоларные муфты селезенки — обеднены лимфоцитами. Уровень Ig может быть нормальным или сниженным в зависимости от тяжести дефицита Т-клеток.

Синдром Ди Джорджи не принадлежит к семейным расстройствам. Он возникает в результате делеции гена, картированного на хромосоме 22q11 [115]. Эту делецию обнаруживают у 90% пациентов. Синдром Ди Джорджи в настоящее время рассматривают как компонент синдрома делеции 22q11, (см. главу 5). Мутация, ассоциированная с синдромом Ди Джорджи, поражает фактор транскрипции из семейства Т-box, имеющий отношение к развитию жаберной дуги и крупных сосудов.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) представляет собой сочетание генетически различных синдромов с общим признаком — дефектами гуморального и клеточного иммунитета [116].

У пораженных детей наблюдаются оральные кандидоз (выраженная молочница), обширные опрелости и задержка развития. У некоторых детей вскоре после рождения возникают кореподобные высыпания, поскольку материнские Т-клетки, проникающие через плаценту, действуют на плод, вызывая БТПХ. Больные ТКИД крайне чувствительны к рецидивирующим тяжелым инфекциям, причина которых — широкий спектр микроорганизмов, включая *C. albicans*, *P. jiroveci*, *Pseudomonas* spp., цитомегаловирус (CMV), вирус ветряной оспы и другие бактерии. Без трансплантации костного мозга летальный исход наступает в течение первого года жизни. Несмотря на общие клинические проявления, лежащие в их основе дефекты совершенно различны при разных формах ТКИД, а во многих случаях природа генетического дефекта неизвестна.

При ТКИД дефект часто локализуется в Т-клеточном компартменте со вторичным поражением гуморального иммунитета.

Наиболее частая форма ТКИД (50–60% больных) представляет собой сцепленное с X-хромосомой заболевание, поэтому оно чаще поражает мальчиков. Генетическим дефектом при этой форме является мутация субъединицы общей γ -цепи рецепторов цитокинов. Этот трансмембранный белок — один из передающих сигнал компонентов рецепторов IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-11, IL-15 и IL-21. IL-7 необходим для выживания и пролиферации лимфоидных клеток-предшественников, в особенности Т-клеточных. В результате дефекта сигнала через рецептор IL-7 происходит нарушение самых ранних стадий созревания лимфоцитов, в первую очередь Т-клеток [117]. Количество Т-клеток значительно снижается. И хотя число В-клеток остается нормальным, продукция антител резко снижается вследствие отсутствия помощи Т-клеток. IL-15 играет определенную роль в созревании и пролиферации НК-клеток. Поскольку общая γ -цепь является компонентом рецептора IL-15, у пациентов с ТКИД часто отмечается дефицит НК-клеток.

Оставшиеся случаи ТКИД наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Наиболее частой причиной аутосомно-рецессивного ТКИД служит дефицит фермента аденозиндезаминазы. Хотя механизм, посредством которого дефицит аденозиндезаминазы приводит к ТКИД, не вполне ясен, предполагают, что дефицит аденозиндезаминазы обуславливает накопление дезоксиаденозина и его производных (например, дезокси-АТФ), токсичных для быстро делящихся незрелых лимфоцитов, особенно принадлежащих к Т-клеточной линии [118]. В связи с этим количество Т-лимфоцитов снижается в большей степени, чем В-клеток.

Обнаружены и другие, менее распространенные причины аутосомно-рецессивного ТКИД:

- мутация генов, активирующих рекомбинацию, предотвращает соматическую перестройку, существенную для построения генов TCR и Ig [119]. Происходит блокада развития Т- и В-клеток;
- мутации внутриклеточной киназы JAK3, которая играет важную роль в передаче сигналов через общую γ -цепь рецепторов цитокинов (которая, как указано ранее, подвержена мутациям при ТКИД, сцепленном с X-хромосомой). Следовательно, мутации JAK3 оказывают такой же эффект, как мутации γ -цепи [120];
- мутации сигнальных молекул, включая киназы, ассоциированные с антигенным TCR, и компоненты кальциевых каналов, необходимые для притока кальция и активации многих сигнальных путей;
- мутации, нарушающие экспрессию молекул MHC класса II и препятствующие развитию Т-клеток CD4+ [121]. Т-клетки CD4+ обуславливают клеточный иммунитет и помогают В-клеткам, поэтому недостаточность молекул MHC класса II приводит к развитию комбинированного им-

мунодефицита. Это заболевание, известное как синдром «голых» лимфоцитов, обычно развивается вследствие мутаций факторов транскрипции, необходимых для экспрессии MHC-генов класса II.

Результаты гистологического исследования при ТКИД зависят от характера поражения. В случае двух наиболее частых форм (дефицита аденозиндезаминазы и мутации γ -цепи) тимус имеет небольшие размеры и лишен лимфоидных клеток. При ТКИД, вызванном дефицитом аденозиндезаминазы, могут быть обнаружены остатки телец Гассала, тогда как при ТКИД, сцепленном с X-хромосомой, тимус содержит дольки недифференцированных эпителиальных клеток, чем напоминает тимус плода. В обоих случаях другие лимфоидные ткани гипоплазированы с заметным обеднением клетками Т-клеточных зон, а в некоторых случаях и Т-, и В-клеточных зон.

В настоящее время основным способом лечения ТКИД служит трансплантация костного мозга, однако ТКИД, сцепленный с X-хромосомой, представляет собой первое заболевание человека, при котором оказалась успешной генотерапия [122]. Для этой цели индуцируют экспрессию нормального гена γ -цепи стволовыми клетками костного мозга пациента, используя ретровирусный вектор, и трансплантируют клетки обратно пациенту. Клинический опыт еще небольшой, однако у некоторых пациентов отмечено восстановление иммунной системы в течение года после терапии. К сожалению, у 20% таких пациентов развилась острая Т-клеточная лейкомия, по-видимому вследствие активации онкогенов интегрированным ретровирусом [123], что свидетельствует об опасности такого генотерапевтического подхода. Для лечения пациентов с дефицитом аденозиндезаминазы также использовали трансплантацию костного мозга, а недавно применили метод генотерапии с введением нормального гена аденозиндезаминазы в клетки-предшественники Т-лимфоцитов.

Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой

Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой (синдром Вискотта–Олдрича) представляет собой сцепленное с X-хромосомой рецессивное заболевание, характеризующееся тромбоцитопенией, экземой и заметной восприимчивостью к рецидивирующим инфекциям, исход которых — ранняя смерть [124]. При этом виде иммунодефицита морфологически тимус выглядит нормальным, по крайней мере в начале заболевания, однако происходит прогрессирующее вторичное исчезновение Т-лимфоцитов в периферической крови и Т-клеточных зонах (паракортикальных областях) лимфоузлов вместе с ослаблением различной степени клеточного иммунитета. У пациентов не образуются антитела к полисахаридным антигенам и снижается ответ на белковые антигены. Уровень IgM в сыворотке падает, однако содержание IgG обычно нормальное. Часто отмечают парадоксальное повышение уровня IgA и IgE. Пациенты

предрасположены также к неходжкинским В-клеточным лимфомам.

Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой обусловлен мутациями гена, кодирующего белок синдрома Вискотта–Олдрича, расположенного на хромосоме Xp11.23. Этот белок относится к семейству белков, которые предположительно связывают мембранные рецепторы, например антигенные, с элементами цитоскелета. Белок синдрома Вискотта–Олдрича может играть определенную роль в зависимом от цитоскелета ответе, включая клеточную миграцию и передачу сигналов, однако основные функции этого белка в лимфоцитах и тромбоцитах неизвестны. Единственным способом лечения синдрома Вискотта–Олдрича служит трансплантация костного мозга.

Генетически детерминированная недостаточность системы комплемента

Система комплемента играет важнейшую роль в защите организма и развитии воспаления. Наследственные дефициты описаны практически для всех компонентов системы комплемента и некоторых регуляторных белков [125].

Наиболее часто встречается дефицит C2. Этот вид, равно как и дефицит других ранних компонентов классического пути активации (например, C1 [C1q, C1r или C1s] либо C4), не повышает или незначительно увеличивает восприимчивость к инфекциям. Основное проявление — повышенная частота развития СКВ-подобного аутоиммунного заболевания (см. ранее). Предположительно альтернативный путь активации системы комплемента достаточен для защиты от большинства инфекций. Дефицит компонентов системы комплемента альтернативного пути (пропердина и фактора D) встречается редко. Компонент C3 системы комплемента необходим как для классического, так и для альтернативного путей, поэтому дефицит этого белка повышает восприимчивость организма к тяжелым и повторным пиогенным инфекциям. Также возрастает частота гломерулонефрита, опосредуемого иммунными комплексами. В отсутствие компонентов системы комплемента воспаление, вызываемое иммунными комплексами, вероятно, обусловлено активацией лейкоцитов, зависимой от Fc-рецепторов. Концевые компоненты системы комплемента C5, C6, C7, C8 и C9 необходимы для формирования мембраноатакующего комплекса, участвующего в лизисе клеток. В случае дефицита этих компонентов поздней стадии активации системы комплемента повышается восприимчивость к инфекциям, вызываемым *Neisseria* spp. (гонококками и менингококками). *Neisseria* spp. обладают тонкой клеточной стенкой, поэтому особенно чувствительны к литическому действию системы комплемента. Некоторые пациенты наследуют одну из форм маннозсвязывающего лектина (белка плазмы, инициирующего лектиновый путь активации системы комплемента), которая лишена способности к нормальной полимеризации и функционально дефектна. Эти пациенты также обладают повышенной восприимчивостью к инфекциям.

Дефицит ингибитора C1 приводит к развитию наследственного ангионевротического отека [126]. Это аутосомно-доминантное расстройство встречается чаще, чем состояния недостаточности системы комплемента. Ингибитор C1 представляет собой ингибитор протеаз, мишенями которого являются ферменты C1r и C1s каскада системы комплемента, фактор XII коагуляционного пути и калликреиновая система. Как указано в главе 2, эти пути тесно связаны друг с другом и их нерегулируемая активация может вызвать продукцию таких вазоактивных пептидов, как брадикинин. Хотя природа биологически активного компонента при наследственном ангионевротическом отеке неизвестна, отек поражает кожу и слизистые оболочки, например гортани и ЖКТ, что может привести к опасной для жизни асфиксии или тошноте, рвоте и диарее после незначительной травмы или эмоционального стресса. Острую атаку можно лечить, используя концентраты ингибитора C1, полученные из плазмы человека.

Дефицит других белков, регулирующих активность системы комплемента, может быть причиной пароксизмальной ночной гемоглобинурии. При этом заболевании установлены мутации ферментов, необходимых для образования гликофосфатидилинозитоловых связей, участвующих в сборке ускоряющего диссоциацию фактора и CD59; оба эти фактора относятся к регуляторам системы комплемента [127]. Предполагают, что в основе гемолиза лежит неконтролируемая активация системы комплемента на поверхности эритроцитов (см. главу 14). Мутации регуляторного белка системы комплемента, фактора H, обуславливают ≈ 10% случаев почечного заболевания, называемого гемолитическим уремическим синдромом, характеризующегося микрососудистым тромбозом в почках (см. главу 20).

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Вторичные иммунодефициты могут возникнуть у больных злокачественными опухолями, сахарным диабетом и другими метаболическими заболеваниями при недостаточном питании, хронических инфекциях и болезнях почек. Вторичные иммунодефициты также встречаются у лиц, подвергнутых химиотерапии или облучению по поводу злокачественных опухолей, и у получавших иммуносупрессивные препараты для предотвращения отторжения трансплантата или лечения аутоиммунных болезней. Некоторые из этих вторичных иммунодефицитных состояний могут возникнуть в результате нарушения созревания лимфоцитов (при повреждении костного мозга облучением, химиопрепаратами или опухолевым ростом, например лейкозом или метастазирующей злокачественной опухолью), потери Ig (при протеинурии), нарушения синтеза Ig (при недостаточности питания) или потери лимфоцитов (вследствие действия лекарственных средств или влияния тяжелых инфекций). Вторичные иммунодефициты более распространены, чем первичные, имеющие генетическое происхождение. Из этих иммунодефицитов наиболее часто встречается СПИД.

СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

СПИД представляет собой заболевание, вызываемое ВИЧ и характеризующееся глубокой иммуносупрессией, приводящей к развитию оппортунистических инфекций, вторичных опухолей и неврологических нарушений. Распространение этой чумы современности поистине ужасающе. К концу 2006 г. в США было зарегистрировано более 1 млн случаев СПИДа. Это заболевание явилось второй по значимости причиной смерти мужчин в возрасте 25–44 лет и третьей по числу жертв причиной смерти среди женщин той же возрастной группы. Хотя впервые заболевание обнаружено в США, оно превратилось в глобальную проблему.

В настоящее время СПИД зарегистрирован более чем в 190 странах, а пул ВИЧ-инфицированных лиц в Африке и Азии велик и продолжает расти. В 2006 г. число ВИЧ-инфицированных во всем мире составило 60 млн, ≈ 20 млн взрослых и детей умерли от СПИДа. Примерно 33 млн являются носителями вируса, из них 65% живут в Африке и свыше 20% — в Азии; распространенность ВИЧ среди взрослых, проживающих в Африке к югу от Сахары, составляет свыше 8%. Подсчитано, что в течение 2006 г. число вновь инфицированных ВИЧ лиц оказалось равным 2,5 млн, только в 2010 г. СПИД стал причиной смерти 2,1 млн человек.

В этой безотрадной картине просматриваются и некоторые обнадеживающие моменты. В результате мероприятий, предпринятых общественным здравоохранением, частота возникновения инфекции снизилась, а некоторые авторы считают, что пик заболеваемости пройден в конце 1990-х гг. Благодаря более эффективной антивирусной терапии уменьшилось количество людей, умирающих от этого заболевания. Однако это имеет и обратную, трагическую сторону: поскольку все большее количество пациентов с ВИЧ выживает, риск распространения инфекции может возрасти при потере бдительности.

Огромное медицинское и социальное значение проблемы СПИДа привело к резкому увеличению числа исследований, направленных на изучение ВИЧ и его способности разрушать защитные силы организма. Литература, посвященная СПИДу, многочисленна. Далее в сжатой форме будут представлены современные данные об эпидемиологии, патогенезе и клинической картине ВИЧ-инфекции.

Эпидемиология

В результате эпидемиологических исследований, проведенных в США, идентифицированы 5 групп риска возникновения СПИДа среди взрослых лиц:

- *гомосексуальные или бисексуальные мужчины* (свыше 50% зарегистрированных случаев). В эту группу входят также $\approx 5\%$ лиц, вводящих наркотики внутривенно. Передача СПИДа среди лиц этой категории, по-видимому, уменьшается: в 2005 г. только 48% новых случаев пришлось на долю гомосексуальных контактов у мужчин;

- *наркоманы (внутривенный путь введения наркотиков)*, не имевшие гомосексуальных контактов, ($\approx 20\%$ инфицированных);
- *больные гемофилией*, получавшие большие количества концентратов фактора VIII или фактора IX до 1985 г. ($\approx 0,5\%$ всех случаев);
- *реципиенты крови или ее компонентов*, не страдающие гемофилией, но получившие ВИЧ-инфицированную цельную кровь или ее компоненты (тромбоциты, плазму). Количество таких лиц $\approx 1\%$ (органы ВИЧ-инфицированных доноров также способны переносить СПИД);
- *лица, вступающие в гетеросексуальные контакты с членами других групп высокого риска* (в основном употребляющими наркотики внутривенно), составляют $\approx 10\%$ популяции больных СПИДом. В 2005 г. $\approx 30\%$ новых случаев обусловлены гетеросексуальными контактами. Численность этой группы инфицированных растет наиболее быстро, особенно за счет женщин; в Африке к югу от Сахары, где насчитывается ≈ 10 тыс. новых случаев инфицирования в день, более 50% инфицированных индивидов составляют женщины.

В $\approx 5\%$ случаев факторы риска установить не удается.

Совсем иная эпидемиология СПИДа у детей моложе 13 лет. Почти 2% всех случаев СПИДа приходится на эту популяцию детей. Данные за 2006 г. свидетельствуют о том, что 500 тыс. новых случаев СПИДа и почти 400 тыс. умерших от него во всем мире составляют дети этой возрастной группы. В данной группе подавляющее большинство детей инфицированы вследствие передачи вируса от матери (см. далее).

Таким образом, передача ВИЧ происходит в условиях, способствующих обмену кровью или жидкостями тела, содержащими вирус или инфицированные вирусом клетки. Установлено три главных пути передачи ВИЧ — половой путь, парентеральный путь и переход вируса от инфицированной матери к ее новорожденному ребенку.

Половой путь передачи ВИЧ во всех странах является преобладающим (более 75% всех случаев). В США большинство инфицированных лиц составляют мужчины-гомосексуалисты. Вирус переносится спермой и попадает в организм реципиента через ссадины слизистой оболочки прямой кишки или полости рта либо в результате прямого контакта с клетками, выстилающими слизистую оболочку. Передача вируса осуществляется 2 механизмами: (1) прямой инокуляцией в кровеносные сосуды, поврежденные травмой; (2) инфицированием дендритных клеток или клеток CD4+ в слизистой оболочке. Гетеросексуальная передача, первоначально имевшая меньшее значение в инфицировании ВИЧ в США, в глобальных масштабах стала обычным способом распространения ВИЧ. В прошедшие несколько лет даже в США частота гетеросексуальной передачи опережала передачу другими способами. Такой путь распространения наиболее часто встречается у женщин, имеющих полового партнера

мужчину-наркомана, использующего внутривенное введение наркотиков. В результате количество женщин со СПИДом быстро растет. В отличие от США в Азии и Африке преобладает гетеросексуальный путь передачи ВИЧ-инфекции.

В дополнение к путям передачи мужчина–мужчина и мужчина–женщина существуют данные, подтверждающие путь передачи женщина–мужчина. ВИЧ присутствует в вагинальном секрете и клетках шейки матки инфицированных женщин. В США такая форма гетеросексуального распространения встречается в 20 раз реже, чем путь передачи мужчина–женщина. Однако в Африке и отдельных регионах Азии наоборот — риск передачи женщина–мужчина гораздо выше. Предполагают, что такая ситуация обусловлена одновременным присутствием другого заболевания, передаваемого половым путем. Все формы полового пути передачи ВИЧ усугубляются наличием других болезней, передаваемых половым путем, особенно при изъязвлении гениталий. В этом отношении особое значение имеют сифилис, канкроид и герпес. Другие болезни, передаваемые половым путем, включая гоноорею и хламидиоз, также играют роль кофакторов при передаче ВИЧ. Возможно, это обусловлено более высокой концентрацией вируса на участках воспаления гениталий, а также содержащих вирус клеток в жидкой среде гениталий вследствие повышения в сперме числа клеток воспаления.

Парентеральный путь передачи ВИЧ возможен у индивидов трех групп: лиц, употребляющих наркотики внутривенно; больных гемофилией, получающих концентраты фактора VIII и фактора IX; реципиентов при гемотрансфузии. Самая многочисленная группа — это наркоманы. Передача может осуществляться в результате применения игл, шприцев и других принадлежностей, загрязненных кровью, содержащей ВИЧ.

Передача ВИЧ при трансфузии крови или ее продуктов (лиофилизированных концентратов фактора VIII и фактора IX) теперь практически не наблюдается благодаря все более широкому применению рекомбинантных факторов коагуляции, а также введению трех мер: (1) скрининга крови и плазмы доноров на присутствие антител к ВИЧ; (2) строгого соблюдения критериев чистоты для препаратов фактора VIII и фактора IX; (3) скрининга данных анамнеза доноров. Однако существует крайне малый риск заболевания СПИДом в результате трансфузии серонегативной крови, т.к. недавно инфицированный индивид может быть антителоотрицательным. В настоящее время этот риск оценивают как 1 на 2 млн и более единиц трансфузируемой крови. Поскольку сейчас возможно определять ВИЧ-ассоциированные антигены p24 до появления гуморальных антител, этот риск, вероятно, еще меньше.

Путь передачи мать–ребенок служит главной причиной СПИДа у детей. Инфицированные матери могут передавать инфекцию своим детям тремя способами: (1) трансплацентарным путем *in utero*; (2) во время родов через инфицированный родовой канал; (3) после рождения через материнское молоко. Из этих способов передачу во время родов и непосредственно по-

сле них в США считают наиболее распространенной. В различных странах частота такой передачи варьирует от 7 до 49%. Более высокий риск передачи связан с повышенным содержанием вируса в организме матери и низким числом Т-клеток CD4+, а также со случаями хориоамнионита. В настоящее время с введением антиретровирусной терапии инфицированных беременных в США передача мать–ребенок практически устранена.

Существует проблема распространения ВИЧ-инфекции среди лиц, не относящихся к какой-либо группе повышенного риска. Обширные исследования выявили, что ВИЧ-инфекция не может передаваться при случайном личном контакте дома, на работе или в школе. Передача через укусы насекомых практически невозможна. Риск заражения среди работников здравоохранения крайне невелик, но возможен. Была задокументирована сероконверсия после случайного укола иглой или контакта поврежденной кожи с инфицированной кровью в лаборатории. Считают, что риск сероконверсии после случайного укола иглой составляет $\approx 0,3\%$ и антиретровирусная терапия, предпринятая в пределах 24–48 час после укола иглой, снижает риск инфекции в 8 раз. Для сравнения укажем, что после случайного контакта с кровью, инфицированной вирусом гепатита В, $\approx 30\%$ лиц становятся серопозитивными.

Этиология и свойства ВИЧ

ВИЧ — возбудитель СПИДа — представляет собой нетрансформирующий ретровирус человека, принадлежащий к семейству лентивирусов. В эту группу включены вирус иммунодефицита кошек, вирус иммунодефицита обезьян, висна-вирус овец, бычий вирус иммунодефицита и вирус инфекционной анемии лошадей.

У пациентов со СПИДом наблюдаются две генетически различные, хотя и родственные формы ВИЧ — ВИЧ-1 и ВИЧ-2. ВИЧ-1 — наиболее распространенный тип вируса в США, Европе и Центральной Африке, тогда как ВИЧ-2 отмечается главным образом в Западной Африке и Индии. Существуют специфические тесты на ВИЧ-2, но кровь, предназначенную для трансфузии, рутинно исследуют на серопозитивность по отношению к обоим вирусам — ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Последующее обсуждение относится прежде всего к ВИЧ-1 и вызываемому им заболеванию, однако сказанное в целом относится также и к ВИЧ-2.

Строение ВИЧ

Подобно большинству ретровирусов, вирион ВИЧ-1 имеет сферическую форму и содержит электронноплотную конусообразную сердцевину, окруженную липидной оболочкой, образующейся из клеточной мембраны организма-хозяина (рис. 6.43). Серцевина вируса содержит: (1) главный капсидный белок p24; (2) нуклеокапсидный белок p7/p9; (3) две копии геномной РНК; (4) три вирусных фермента (протеазу, обратную транскриптазу и интегразу). Белок p24 представляет собой наиболее легко определяемый вирусный антиген и служит мишенью для антител,

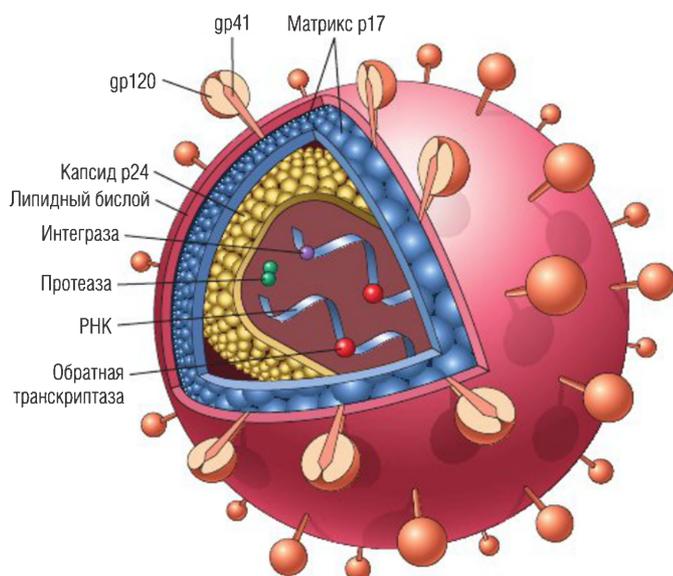


РИС. 6.43 Строение вириона ВИЧ-1. Частица вируса покрыта липидным бислоем, происходящим из клеточной мембраны организма-хозяина, и усеяна молекулами вирусных гликопротеинов gp41 и gp120. РНК — рибонуклеиновая кислота.

используемых с целью диагностики ВИЧ-инфекции с помощью ферментного иммуносорбентного анализа. Сердцевина вируса окружена матриксным белком p17, находящимся под оболочкой вируса. На вирусной оболочке фиксированы два гликопротеина, gp120 и gp41, играющие важнейшую роль в проникновении ВИЧ в клетки.

РНК-геном ВИЧ-1 содержит гены *gag*, *pol* и *env*, типичные для ретровирусов (рис. 6.44). Продукты генов *gag* и *pol* первоначально транслируются в крупные белки-предшественники, которые расщепляются вирусной протеазой с образованием зрелых белков. Высокоэффективные ингибиторы протеазы ВИЧ-1 препятствуют построению вируса, подавляя образование зрелых вирусных белков. Кроме перечисленных ретровирусных генов ВИЧ содержит несколько дополнительных генов, включая *tat*, *rev*, *vif*, *nef*, *vpr* и *vpr*, регулирующих синтез и сборку инфекционных вирусных частиц и патогенность вируса [128–130]. Так, продукт гена *tat* (трансактиватор) увеличивает транскрипцию вирусных генов в 1000 раз, поэтому имеет существенное значение для репликации вируса. Функции других дополнительных белков перечислены на рис. 6.44.

Молекулярный анализ различных изолятов ВИЧ-1 показал значительную вариабельность некоторых частей их генома. Большинство вариаций сконцентрировано в особых областях гликопротеинов оболочки. Поскольку гуморальный иммунный ответ на ВИЧ-1 направлен против его оболочки, такая вариабельность создает проблемы при разработке моноантигенной вакцины. На основании генетического анализа ВИЧ-1 можно подразделить на 3 подгруппы, обозначенные буквами М (от англ. major — главный), О (от англ. outlier — выброс, аномальное значение) и N (ни М, ни О). Вирусы группы М наиболее распространены и под-

разделяются на несколько подтипов, обозначенных буквами от А до К. Отдельные подтипы различаются по географическому распространению; например, подтип В — наиболее частая форма в Западной Европе и США, тогда как подтип Е преобладает в Таиланде. В настоящее время наиболее распространен подтип С, встречающийся в Индии, Эфиопии и Южной Африке.

Патогенез ВИЧ-инфекции и СПИДа

Хотя ВИЧ способен инфицировать многие ткани, существует две главные мишени для ВИЧ-инфекции: иммунная система и ЦНС.

Отличительный признак СПИДа — тяжелый иммунодефицит, в первую очередь затрагивающий клеточный иммунитет. Это обусловлено главным образом инфицированием и потерей Т-клеток CD4+, а также нарушением функции выживших хелперных Т-клеток [131, 132]. Как будет указано далее, макрофаги и дендритные клетки тоже являются мишенями для ВИЧ-инфекции. ВИЧ проникает в организм через слизистые оболочки и кровь, инфицируя в первую очередь Т-клетки, дендритные клетки и макрофаги. Инфекция локализуется в лимфоидной ткани, где вирус может оставаться в латентном состоянии длительный период. Активная репликация вируса ассоциирована с увеличением числа инфицированных клеток и прогрессированием болезни с переходом в СПИД. Далее будут описаны механизмы проникновения вируса в Т-клетки и макрофаги и цикл репликации вируса в клетках, а затем — дан более детальный обзор процессов взаимодействия ВИЧ с его клеточными мишенями.

Жизненный цикл ВИЧ

Жизненный цикл вируса складывается из процесса инфицирования клеток, интеграции провируса в геном клеток организма-хозяина, активации вирусной репликации и образования и высвобождения вируса (рис. 6.45) [133]. Молекулы и механизмы каждого из этих этапов достаточно хорошо изучены.

Инфицирование клеток. ВИЧ инфицирует клетки, используя молекулу CD4 в качестве рецептора, а рецепторы различных хемокинов — как корецепторы (см. рис. 6.45). Необходимость связывания с CD4 объясняет избирательный тропизм вируса к Т-клеткам CD4+ и другим клеткам CD4+, особенно моноцитам/макрофагам и дендритным клеткам. Однако связывания с CD4 еще недостаточно для инфицирования. Белок gp120 вируса должен связаться и с другими молекулами клеточной поверхности (корецепторами), чтобы вирус смог проникнуть в клетки. Для этой цели служат рецепторы хемокинов, особенно CCR5 и CXCR4 [134]. Изоляты ВИЧ можно различить по использованию ими тех или иных рецепторов: штаммы R5 используют CCR5, штаммы X4 — CXCR4, а некоторые штаммы (R5X4) обладают двойным тропизмом. В ≈ 90% случаев ВИЧ типа R5 (М-тропный) представляет собой доминантный вирус, обнаруживаемый в крови недавно инфицированных индивидов и на ранней стадии инфекции. В процессе прогрессирования инфекции постепенно накапливаются Т-тропные вирусы, которые особенно вирулентны, т.к. способны

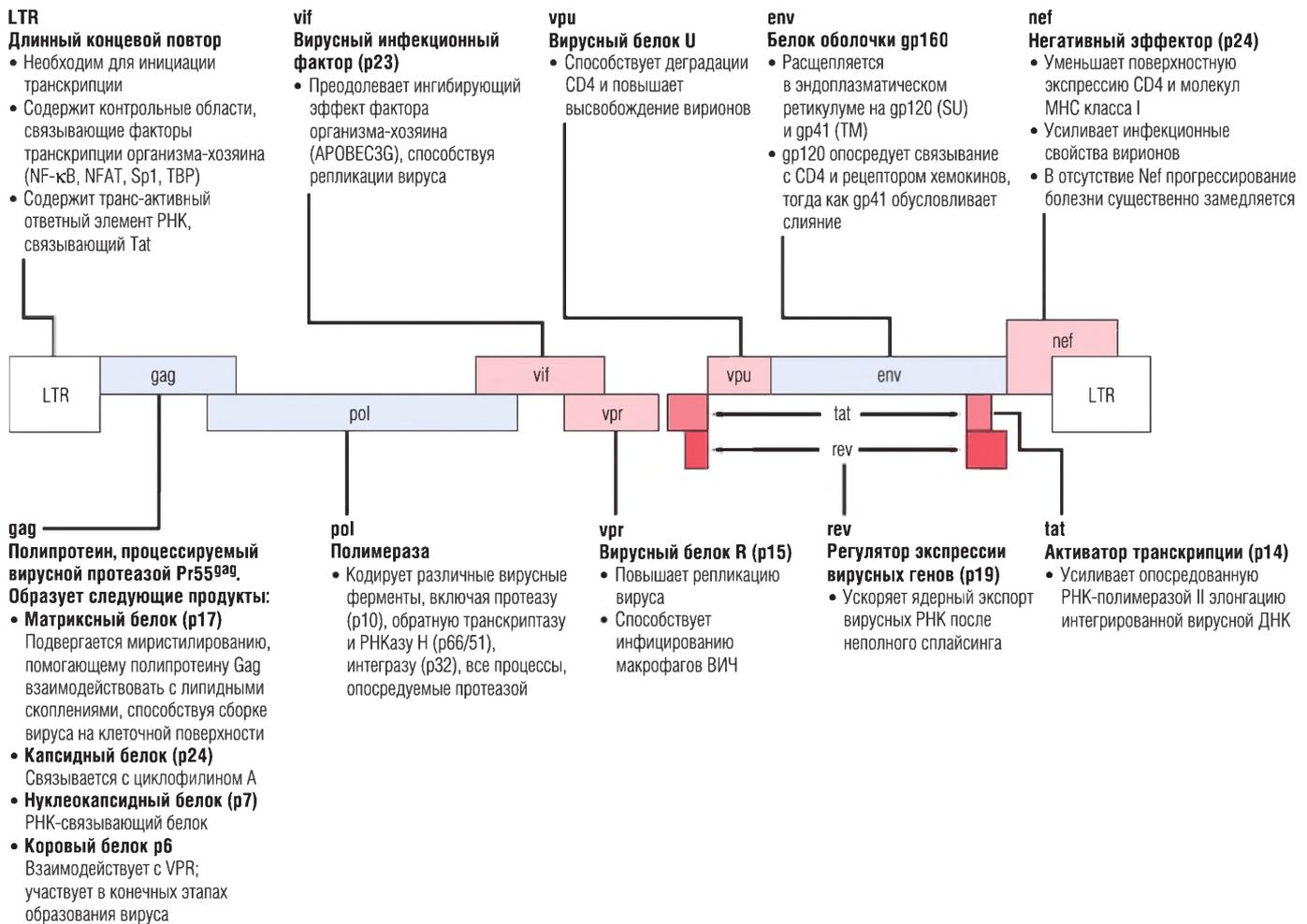


РИС. 6.44 Геном ВИЧ. Показаны некоторые вирусные гены и функции кодируемых ими белков. Гены, изображенные красным цветом, уникальны для ВИЧ; другие являются общими для всех ретровирусов. МНС — главный комплекс гистосовместимости; NFAT — ядерный фактор активации Т-клеток; NF-κB — ядерный фактор каппа В; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота.

инфицировать многие Т-клетки и даже тимусные предшественники Т-клеток, поражая и истощая пул Т-клеток.

С помощью исследований были выявлены молекулярные детали смертельно опасного взаимодействия гликопротеинов ВИЧ и их клеточных рецепторов. Эти взаимодействия могут лечь в основу разработки методов анти-ВИЧ-терапии. Оболочка ВИЧ содержит два гликопротеина — поверхностный белок gp120 и нековалентно связанный с ним трансмембранный белок gp41. Инициальный этап инфекции заключается в связывании гликопротеина оболочки gp120 с молекулами CD4. Это связывание вызывает конформационное изменение, приводящее к образованию нового участка распознавания на gp120 для корецепторов CCR5 или CXCR4. Связывание с корецепторами индуцирует конформационные изменения gp41, в результате на конце gp41 экспонируется гидрофобная область, называемая пептидом слияния. Этот пептид встраивается в клеточную мембрану клеток-мишеней (т.е. Т-клеток или макрофагов), приводя к слиянию вируса с клетками организма-хозяина [135]. После

этого сердцевина вируса, содержащая геном ВИЧ, проникает в цитоплазму клетки. Необходимость связывания ВИЧ с корецепторами может иметь важное значение в патогенезе СПИДа. Хемокины препятствуют инфицированию ВИЧ клеточной культуры, связываясь со своими рецепторами. Таким образом уровень хемокинов в тканях может влиять на эффективность вирусной инфекции *in vivo*. Полиморфизм гена, кодирующего CCR5, также ассоциирован с различной восприимчивостью к ВИЧ-инфекции. Около 1% американцев европеоидной расы наследуют две дефектные копии гена CCR5 и резистентны к инфекции и развитию СПИДа, ассоциированным с изолятами ВИЧ типа R5 [125]. Приблизительно 20% индивидов являются гетерозиготами по этому протективному аллелю CCR5; эти лица не защищены полностью от СПИДа, однако начало манифестации заболевания после инфицирования немного замедлено. В популяциях Африки и Восточной Азии гомозиготы по этой мутации встречаются редко.

Репликация вируса. После интернализации геном вируса подвергается обратной транскрипции, приводя

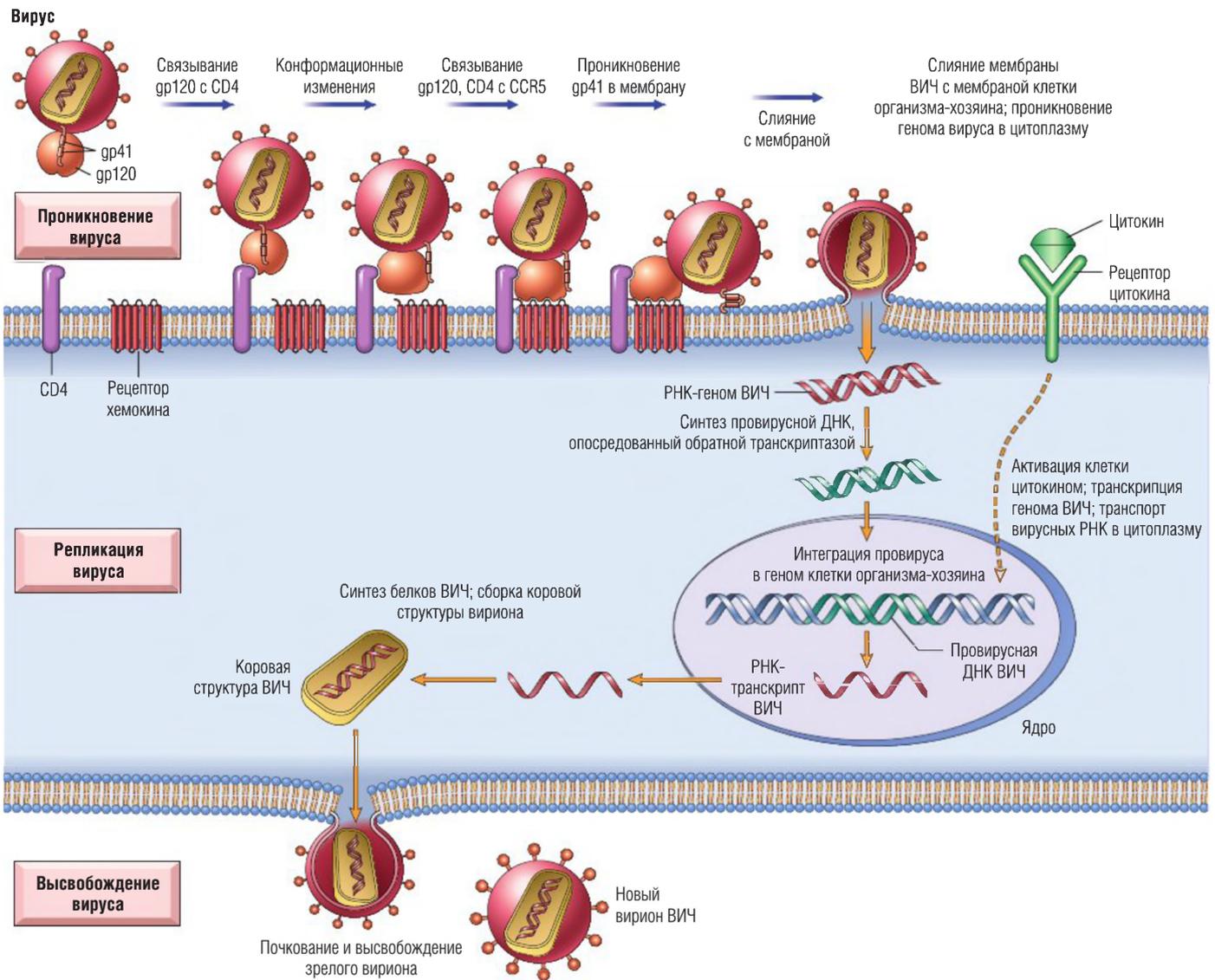


РИС. 6.45 Жизненный цикл ВИЧ, охватывающий период от проникновения вируса в клетку до образования вирионов. ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота [Wain-Hobson S. HIV. One on one meets two. Nature 384:117, 1996].

к синтезу двухцепочечной кДНК (провирусной ДНК) (см. рис. 6.45). В покоящихся Т-клетках кДНК ВИЧ может оставаться в цитоплазме в линейной эписомной форме. В делящихся Т-клетках кДНК принимает кольцевидную форму, проникает в ядро и затем интегрируется в геном организма-хозяина. После этой интеграции провирус может в течение нескольких месяцев или лет находиться в латентном состоянии. Возможна и другая ситуация, когда кДНК транскрибируется и образуются частицы полного вируса, отпочковывающиеся от клеточной мембраны. Такая продуктивная инфекция, ассоциированная с интенсивным почкованием вируса, приводит к смерти инфицированных клеток.

In vivo ВИЧ инфицирует Т-клетки памяти и активированные Т-клетки, однако не способен индуцировать продуктивное инфицирование наивных (неактивированных) Т-клеток. Наивные Т-клетки содержат

активную форму фермента, вызывающего мутацию в геноме ВИЧ, — АРОВЕС3G [136]. Это цитидиндезаминаза, индуцирующая мутации (цитозин → урацил) вирусной ДНК, образуемой в результате обратной транскрипции. Данные мутации ингибируют дальнейшую репликацию ДНК посредством еще не полностью понятных механизмов. Активация Т-клеток превращает клеточный АРОВЕС3G в неактивный высокомолекулярный комплекс, что объясняет способность вируса к репликации в Т-клетках памяти (предварительно активированных) и Т-клеточных линиях. У ВИЧ выработался также механизм противодействия этому защитному клеточному механизму: вирусный белок Vif связывается с АРОВЕС3G и ускоряет его деградацию клеточными протеазами.

Завершение жизненного цикла вируса в латентно инфицированных клетках происходит лишь после клеточной активации. Активация большого числа ин-

фицированных Т-клеток CD4+ приводит к их лизису. Активация Т-клеток антигеном или цитокинами повышает экспрессию нескольких факторов транскрипции, включая NF-κB, которые стимулируют транскрипцию генов, кодирующих цитокины, например IL-2 и его рецептор. В покоящихся Т-клетках NF-κB секвестрирован в цитоплазме в комплексе с белком ингибитором каппа В (IκB). Клеточная активация антигеном или цитокинами индуцирует цитоплазматические киназы, фосфорилирующие IκB. В результате комплекс становится мишенью для ферментативного расщепления, а NF-κB высвобождается и перемещается в ядро. В ядре он связывается с последовательностями промоторной области различных генов, включая гены цитокинов, которые экспрессируются в активированных Т-клетках. Длинные концевые повторы последовательности, фланкирующие геном ВИЧ, содержат и NF-κB-связывающие участки, которые могут быть активированы теми же факторами транскрипции [137].

Теперь представим себе латентно инфицированную клетку CD4+, на которую действует антиген окружающей среды. Индукция NF-κB в такой клетке (физиологический ответ) активирует транскрипцию провирусной ДНК ВИЧ (патологическое следствие) и в конечном итоге приводит к продукции вирионов и лизису клетки. Далее TNF и другие цитокины, образуемые активированными макрофагами, также стимулируют активность NF-κB и тем самым приводят к продукции РНК ВИЧ. Таким образом, оказывается, что ВИЧ-инфекция «цветет», когда Т-клетки и макрофаги организма-хозяина физиологически активированы. Такая активация *in vivo* может произойти в результате антигенной стимуляции самим ВИЧ или другими инфицирующими микроорганизмами. Инфицированные ВИЧ индивиды имеют повышенный риск развития других инфекций, приводящих к повышенной активации лимфоцитов и продукции провоспалительных цитокинов. В свою очередь, эти цитокины стимулируют дальнейшую продукцию ВИЧ, смерть образующихся Т-клеток CD4+ и усиление инфекции. Так у больных СПИДом возникает порочный круг и в итоге происходит неизбежное разрушение иммунной системы.

Механизм Т-клеточного иммунодефицита при ВИЧ-инфекции

Потеря Т-клеток CD4+ в основном обусловлена инфицированием клеток и прямым цитопатическим эффектом реплицирующегося вируса (рис. 6.46) [138]. Каждый день образуется ≈ 10 млрд новых вирусных частиц и погибает 1–2 млрд Т-клеток CD4+ [139]. Поскольку число инфицированных клеток в крови очень мало, длительное время подозревали, что иммунодефицит несоизмерен уровню инфекции и его невозможно объяснить смертью инфицированных клеток. Действительно, многие инфицированные клетки могут находиться в лимфоидной ткани слизистых оболочек и других периферических лимфоидных органов. Смерть этих клеток служит главной причиной непрекращающейся и часто существенной потери клеток.

Кроме того, до определенного момента иммунная система может заменять гибнущие Т-клетки, поэтому скорость потери Т-клеток обманчиво низка. Однако по мере прогрессирования заболевания обновление Т-клеток CD4+ уже не способно восполнять их потерю. Возможным механизмом прямого фатального действия вируса на инфицированные клетки может быть повышение проницаемости плазматической мембраны, связанное с отпочковыванием частиц вируса от инфицированных клеток, и репликация вируса, интерферирующая синтез белков.

В дополнение к прямому киллингу клетки вирусом потеря Т-клеток могут способствовать и другие механизмы (см. рис. 6.46) [140]:

- ВИЧ колонизирует лимфоидные органы (селезенку, лимфоузлы, миндалины) и может вызвать прогрессирующее разрушение структуры и клеточного состава лимфоидной ткани;
- постоянная активация неинфицированных клеток, отвечающих на ВИЧ или инфекции, обычно возникающие при СПИДе, приводит к смерти клеток, индуцированной активацией (апоптозу) [140, 141]. Таким образом, количество погибающих Т-клеток CD4+ становится значительно больше количества инфицированных клеток. Молекулярные механизмы смерти клеток этого типа неизвестны;
- потеря незрелых предшественников Т-клеток CD4+ в результате либо прямой инфекции тимусных клеток-предшественников, либо инфекции А-клеток, секретирующих цитокины, имеющие значение для созревания Т-клеток CD4+;
- слияние инфицированных и неинфицированных клеток с образованием синцития (гигантских клеток). В культуре ткани белок gp120, экспрессированный инфицированными клетками, связывается с CD4-молекулами на неинфицированных Т-клетках, затем клетки сливаются, увеличиваются в размерах и обычно погибают в течение нескольких часов. Свойством индуцировать образование синцития обычно обладает лишь Т-тропный тип Х4 ВИЧ-1, поэтому данный тип вируса часто называют индуцирующим синцитий вирусом в отличие от вируса R5;
- апоптоз неинфицированных Т-клеток CD4+ при связывании растворимого gp120 с CD4-молекулами и последующей активации антигенами через TCR. Высказано предположение, что такое перекрестное связывание CD4-молекул и активация Т-клеток обуславливают неадекватную сигнализацию и активацию путей, приводящих к смерти клеток. Цитотоксические Т-лимфоциты CD8+ способны уничтожать неинфицированные Т-клетки CD4+, покрытые gp120, высвободившимся из инфицированных клеток.

Хотя заметное снижение числа Т-клеток CD4+ (отличительный признак СПИДа) дает возможность объяснить большинство проявлений иммунодефицита на поздних стадиях заболевания, существуют убедительные доказательства присутствия качественных дефек-

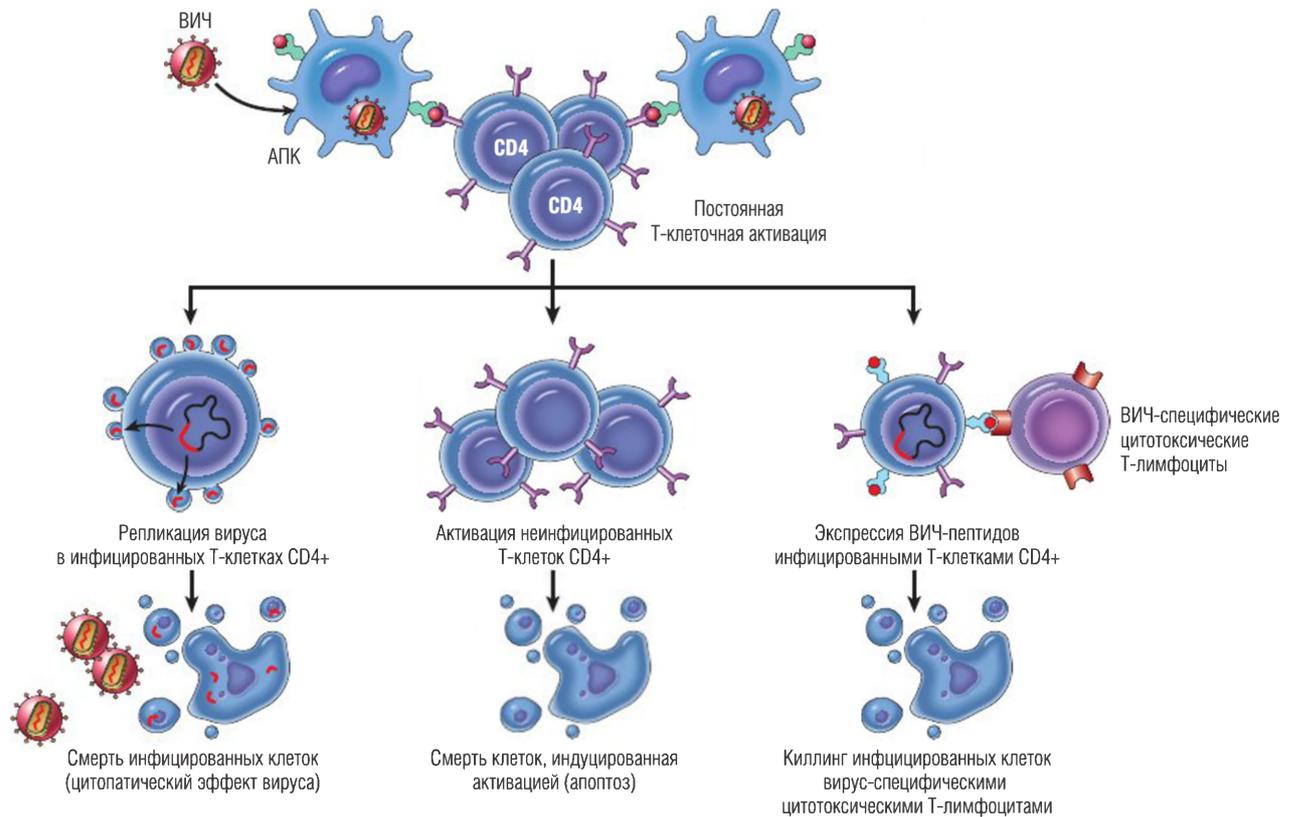


РИС. 6.46 Механизмы потери Т-клеток CD4+ при ВИЧ-инфекции. Показаны некоторые механизмы смерти Т-клеток после заражения ВИЧ. АПК — антигенпрезентирующая клетка; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

тов Т-клеток даже у лиц с бессимптомной ВИЧ-инфекцией, в частности снижение индуцированной антигеном пролиферации Т-клеток, ослабление ответа T_H1 -клеток по сравнению с ответом T_H2 -клеток, нарушения внутриклеточной сигнализации и многие другие. Ослабление ответа T_H1 -клеток приводит к глубокому дефициту клеточного иммунитета и повышению восприимчивости к вирусным инфекциям, а также другим внутриклеточным микробам. Кроме того, избирательно уменьшается число хелперных Т-клеток памяти CD4+ на ранних стадиях болезни, что обуславливает слабый вторичный ответ на ранее введенный антиген.

Хроническая инфекция, протекающая на низком уровне, или латентная инфекция Т-клеток (и макрофагов; см. далее) — важный признак ВИЧ-инфекции. Широко распространено мнение, что интегрированный провирус в отсутствие экспрессии вируса (латентная инфекция) способен сохраняться в клетках в течение нескольких месяцев или лет. Даже высокоэффективная антивирусная терапия, практически стерилизующая кровь, не элиминирует латентный вирус, «спрятанный» в клетках CD4+ (и в Т-клетках, и в макрофагах) лимфоузлов. По некоторым расчетам, 0,05% покоящихся Т-клеток CD4+ в лимфоузлах являются латентно инфицированными. Поскольку эти клетки представляют собой Т-клетки памяти, они сохраняются на месяцы и годы и служат персистирующим резервуаром вируса.

Т-клеткам CD4+ принадлежит ведущая роль в регуляции клеточного и гуморального иммунных ответов, поэтому утрата «главного регулятора» оказывает неблагоприятное влияние практически на любой другой компонент иммунного ответа (табл. 6.12).

Инфицирование других клеток при ВИЧ-инфекции

Помимо инфицирования и уменьшения численности Т-клеток CD4+ инфекция макрофагов [142] и дендритных клеток [143] также играет существенную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции. Подобно Т-клеткам, большинство макрофагов, инфицированных ВИЧ, обнаруживается в тканях, а число инфицированных вирусом моноцитов крови может быть низким. В некоторых тканях, например легких и головного мозга, инфицированными оказываются от 10 до 50% макрофагов. Следует упомянуть некоторые аспекты ВИЧ-инфекции макрофагов:

- для репликации ретровирусов необходимо клеточное деление, но ВИЧ-1 способен инфицировать окончательно дифференцированные (неделяющиеся) макрофаги и размножаться в них. Эта способность ВИЧ-1 зависит от присутствия гена *vpr*. Белок VPR дает возможность преинтеграционному комплексу ВИЧ проникнуть в ядро через ядерную пору;
- инфицированные макрофаги отпочковывают относительно небольшое количество вируса с кле-

ТАБЛИЦА 6.12 Основные нарушения функций иммунной системы при СПИДе**Лимфопения**

Возникает главным образом в результате истощения субпопуляции хелперных Т-лимфоцитов CD4+

Нарушения функций Т-клеток *in vivo*

Преимущественная утрата активированных Т-клеток и Т-клеток памяти
Ослабление реакции гиперчувствительности замедленного типа
Повышение восприимчивости к оппортунистическим инфекциям
Повышение частоты возникновения опухолей

Нарушения функций Т-клеток *in vitro*

Снижение пролиферативного ответа на митогены, аллоантигены и растворимые антигены
Снижение уровня цитотоксичности
Ослабление хелперной функции при образовании антител В-клетками
Уменьшение продукции IL-2 и IFN- γ

Поликлональная активация В-клеток

Гипергаммаглобулинемия и циркулирующие иммунные комплексы
Неспособность продуцировать антитела *de novo* в ответ на новые антигены
Слабый ответ В-клеток на нормальные сигналы активации *in vitro*

Нарушения функций моноцитов или макрофагов

Ослабление хемотаксиса и фагоцитоза
Снижение уровня экспрессии HLA класса II
Уменьшение способности презентировать антигены Т-клеткам

HLA — лейкоцитарные антигены человека; IFN — интерферон; IL — интерлейкин; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита.

точной поверхности, однако эти клетки содержат большое количество вирусных частиц, часто находящихся во внутриклеточных вакуолях. Хотя репликация вируса происходит в макрофагах, они высокорезистентны к цитопатическим эффектам ВИЧ в отличие от Т-клеток CD4+. Таким образом, макрофаги могут служить резервуаром инфекции и возбудитель остается надежно защищенным от воздействий со стороны организма. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда число Т-клеток CD4+ существенно снижено, макрофаги предоставляют возможность дальнейшей репликации вируса [144];

- по всей видимости, макрофаги выполняют функцию контролера, регулирующего доступ инфекции к клеткам. Следует вспомнить, что более чем в 90% случаев острая ВИЧ-инфекция характеризуется преобладанием циркулирующих М-тропных штаммов вируса. Эти данные показывают, что инициальная инфекция макрофагов или дендритных клеток может быть важным фактором в патогенезе ВИЧ-инфекции.

Опубликованы данные, что даже у неинфицированных моноцитов существуют необъяснимые функциональные дефекты, которые могут оказать существенное влияние на состояние защиты организма хозяина. К таким дефектам относятся нарушения микробицидной активности, сниженный хемотаксис,

уменьшение секреции IL-1, неадекватная секреция TNF и ослабление способности презентировать антигены Т-клеткам. Кроме того, даже небольшое количество инфицированных моноцитов крови может служить средством транспорта ВИЧ в различные органы, включая нервную систему.

Установлено, что помимо макрофагов мишенями инициации и поддержания ВИЧ-инфекции служат дендритные клетки двух типов: *дендритные клетки слизистых оболочек* и *фолликулярные дендритные клетки*. Предполагается, что дендритные клетки слизистых оболочек инфицируются вирусом и переносят его в регионарные лимфоузлы, где вирус передается Т-клеткам CD4+ [143]. Дендритные клетки экспрессируют также лектиноподобный рецептор, специфически связывающий ВИЧ и презентующий его в интактной инфекционной форме Т-клеткам, тем самым способствуя их инфицированию [145].

Фолликулярные дендритные клетки в герминативных центрах лимфоузлов, подобно макрофагам, служат потенциальным резервуаром ВИЧ. Некоторые из этих клеток могут быть восприимчивыми к ВИЧ-инфекции, но большая часть вирусных частиц обнаруживается на поверхности их древовидных отростков. Фолликулярные дендритные клетки имеют рецепторы для Fc-фрагментов Ig, поэтому способны захватывать вирионы ВИЧ, покрытые антителами анти-ВИЧ. Такие вирионы, локализованные на фолликулярных дендритных клетках, сохраняют способность инфицировать Т-клетки CD4+, т.к. проходят через сложную сеть, образуемую дендритными отростками фолликулярных дендритных клеток.

У больных СПИДом наблюдаются серьезные нарушения функций В-клеток. Как это ни парадоксально, при СПИДе происходит поликлональная активация В-клеток, приводящая к В-клеточной гиперплазии в герминативных центрах (особенно на ранних стадиях заболевания), плазмоцитозу в костном мозге, гипергаммаглобулинемии и образованию циркулирующих иммунных комплексов. Эта активация может быть результатом взаимодействия ряда факторов: реактивации (или реинфекции) CMV и EBV, каждый из которых является поликлональным активатором В-клеток; gp41 сам способен стимулировать рост и дифференцировку В-клеток; ВИЧ-инфицированные макрофаги продуцируют повышенное количество IL-6, также стимулирующего пролиферацию В-клеток.

Несмотря на присутствие спонтанно активированных В-клеток, организм больных СПИДом не способен полноценно продуцировать антитела к новым, посторонним антигенам. Частично это может быть обусловлено отсутствием Т-клеточной помощи, однако подавленным оказывается также иммунный ответ на Т-независимые антигены, что свидетельствует о каких-то внутренних дефектах В-клеток. Нарушение гуморального иммунитета делает этих пациентов жертвами диссеминированных инфекций, вызываемых капсульными бактериями, например *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, для эффективной опсонизации и элиминации которых необходимы антитела.

Патогенез поражений центральной нервной системы

Патогенез неврологических проявлений заслуживает особого упоминания в связи с тем, что нервная система также представляет собой мишень для ВИЧ-инфекции. Макрофаги и микроглия, клетки в ЦНС, принадлежащие к макрофагальной линии дифференцировки, служат преимущественными объектами инфицирования ВИЧ [146]. Вероятно, ВИЧ переносят в головной мозг инфицированные моноциты. В пользу этого говорит тот факт, что выделенные из мозга изоляты ВИЧ являются почти исключительно М-тропоными штаммами. Однако механизм индуцированных ВИЧ повреждений головного мозга остается неясным. Поскольку ВИЧ не инфицирует нейроны, а нейропатологические изменения часто менее выражены, чем можно было бы ожидать при наблюдаемой тяжести неврологических симптомов, большинство авторов полагают, что нейродефицит обусловлен вирусными продуктами и растворимыми факторами, образуемыми инфицированной микроглией. К числу этих растворимых факторов относятся обычные «виновники» ряда нарушений, например IL-1, TNF и IL-6. К ним же принадлежит оксид азота, индуцируемый в нейронах, как считают, под действием gp41. Предполагается также повреждение нейронов растворимым gp120 ВИЧ.

Возникновение и течение ВИЧ-инфекции

Вызываемое ВИЧ заболевание начинается как острая инфекция, защиту от которой приобретенный иммунный ответ обеспечивает лишь частично, далее болезнь прогрессирует, превращаясь в хроническую инфекцию периферических лимфоидных тканей (рис. 6.47). Обычно вирус проникает через эпителий слизистой оболочки. Последующие патологические процессы и клинические проявления инфекции можно разделить на несколько фаз: (1) острый ретровирусный синдром; (2) хроническая фаза, протекающая у большинства пациентов бессимптомно; (3) клинические проявления СПИДа (рис. 6.48; см. рис. 6.47) [131, 132].

Первичная инфекция, диссеминация вируса и острый ретровирусный синдром. Острая (ранняя) инфекция характеризуется инфицированием Т-клеток памяти CD4+ (экспрессирующих CCR5) в лимфоидной ткани слизистых оболочек и смертью многих инфицированных клеток. Поскольку слизистые оболочки представляют собой наиболее обширный резервуар Т-клеток в организме и главное место локализации Т-клеток памяти, местная смерть клеток приводит к значительному истощению популяции лимфоцитов [147, 148]. В крови и других тканях определяют небольшое число инфицированных клеток.

Вслед за инфекцией слизистых оболочек происходит диссеминация вируса и развитие иммунного ответа организма-хозяина. Дендритные клетки в эпителии мест проникновения вируса захватывают его и мигрируют в лимфоузлы. Оказавшись в лимфоидной ткани, дендритные клетки могут передать ВИЧ Т-клеткам CD4+ путем прямого клеточного контакта. В те-

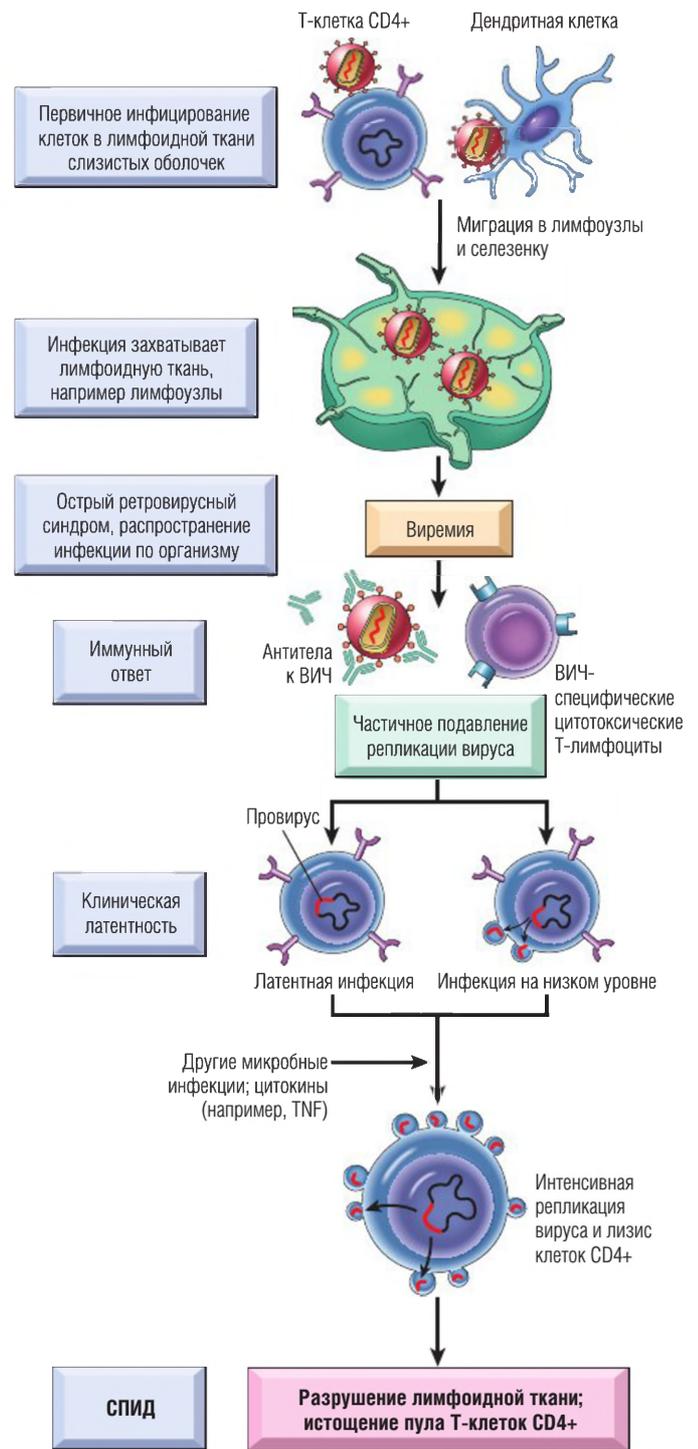


РИС. 6.47 Патогенез инфекции, вызванной ВИЧ-1. Инфекция начинается в тканях слизистых оболочек, главными мишенями служат Т-клетки памяти CD4+ и дендритные клетки. Затем инфекция распространяется в лимфатические узлы. Репликация вируса приводит к виремии, и вирус колонизирует всю лимфоидную ткань. Виремия ограничивается иммунным ответом организма-хозяина (не показано), и наступает фаза клинической латентности. Во время этой фазы репликация вируса в Т-клетках и макрофагах идет непрерывно, хотя в какой-то степени сдерживается иммунными механизмами (не показано). Продолжается постепенное уменьшение числа Т-клеток CD4+, в конце концов оно уменьшается настолько, что у пациента развиваются клинические симптомы СПИДа. TNF — фактор некроза опухоли; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита.

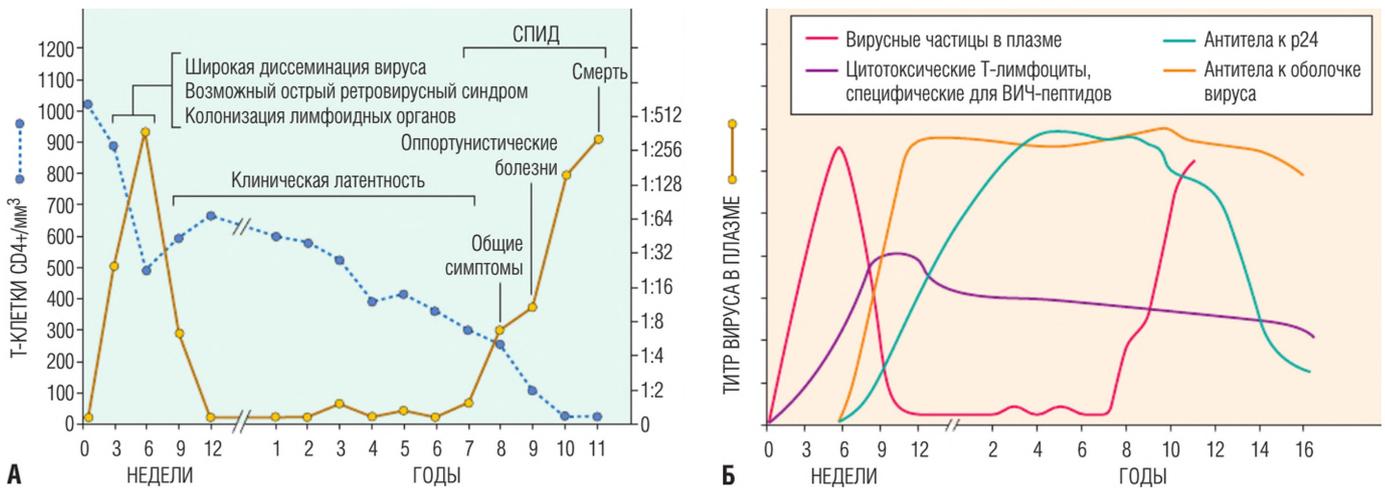


РИС. 6.48 Клиническое течение ВИЧ-инфекции. **(А)** В ранний период после первичного инфицирования происходит диссеминация вируса, возникает иммунный ответ на ВИЧ и часто острый вирусный синдром. В течение фазы клинической латентности репликация вируса продолжается и число Т-клеток CD4+ постепенно снижается, пока не достигнет критического уровня, ниже которого появляется серьезный риск возникновения ассоциированных со СПИДом заболеваний. **(Б)** Иммуный ответ на ВИЧ-инфекцию. Ответ цитотоксических Т-лимфоцитов на ВИЧ определяется через 2–3 нед после инициального инфицирования и достигает пика через 9–12 нед. В течение этого периода происходит заметная экспансия клонов вирус-специфических Т-клеток CD8+, и через 12 нед до 10% цитотоксических Т-лимфоцитов могут быть специфическими для вируса. Гуморальный иммунный ответ на ВИЧ достигает пика через \approx 12 нед. ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита [Fauci AS, Lane HC: Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related conditions. In Fauci AS et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1997, p 1791 — А].

чение нескольких суток после первого контакта с ВИЧ в лимфоузлах можно определить репликацию вируса. Это приводит к виремии, когда в крови пациента присутствует большое число частиц ВИЧ. Вирус диссеминирует в организме и инфицирует хелперные Т-клетки, макрофаги и дендритные клетки в периферической лимфоидной ткани.

По мере распространения ВИЧ-инфекции в организме пациента развиваются гуморальный и клеточный иммунные ответы [149]. Об этом свидетельствуют сероконверсия (наступающая обычно через 3–7 нед после предполагаемого заражения) и появление вирус-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, которые определяются в крови примерно к началу падения титра вируса. Причина этого явления, вероятнее всего, — инициальное сдерживание распространения ВИЧ-инфекции. Этот иммунный ответ частично подавляет инфекцию и продукцию вируса, благодаря чему виремия уменьшается до низкого (однако определяемого) уровня спустя \approx 12 нед после первичной экспозиции.

Острый ретровирусный синдром представляет собой клиническое проявление инициального распространения вируса и ответа организма-хозяина [150]. Установлено, что вирусный синдром развивается у 40–90% индивидов с первичной инфекцией обычно спустя 3–6 нед после инфицирования и спонтанно разрешается через 2–4 нед. Клинически эта фаза ассоциируется с самоограничивающимся острым заболеванием с неспецифическими симптомами, включая фарингит, миалгию, лихорадку, потерю массы тела и утомляемость, напоминая синдром, сходный с гриппом. Могут появиться и другие симптомы — сыпь, цервикальная аденопатия, диарея и рвота.

Содержание вируса в организме (вирусная нагрузка) в конце острой фазы отражает равновесие, установившееся между вирусом и ответной реакцией организма-хозяина. Такое стабильное состояние может сохраняться в течение нескольких лет. Уровень стабильной виремии, или точка контроля для вируса, представляет собой прогностический фактор скорости уменьшения числа Т-клеток CD4+ и, соответственно, прогрессирования ВИЧ-заболевания. В одном из исследований было установлено, что только у 8% пациентов с вирусной нагрузкой менее 4350 копий вирусной мРНК в 1 мкл крови заболевание перешло в СПИД через 5 лет, тогда как при вирусной нагрузке более 36 270 копий СПИД за тот же период возник у 62% пациентов [151]. В связи с этим виремия, оцениваемая по уровню РНК ВИЧ-1, служит полезным суррогатным маркером прогрессирования заболевания и имеет клиническое значение для лечения ВИЧ-инфекции.

Поскольку утрата функции иммунной защиты ассоциируется с уменьшением числа Т-клеток CD4+, то согласно классификации ВИЧ-инфекции, предложенной Centers for Disease Control and Prevention, пациенты разделены на три категории в соответствии с числом Т-клеток CD4+: имеющие 500 или более клеток в 1 мкл крови, от 200 до 499 клеток/мкл и менее 200 клеток/мкл (табл. 6.13). Число Т-клеток CD4+ в крови, возможно, наиболее надежный краткосрочный показатель прогрессирования заболевания. По этой причине именно число Т-клеток CD4+ (а не вирусную нагрузку) используют для определения того момента, когда следует приступить к комбинированной антиретровирусной терапии.

Хроническая инфекция: период клинической латентности. В следующей, хронической фазе заболева-

ТАБЛИЦА 6.13 Классификация Centers for Disease Control and Prevention клинических категорий ВИЧ-инфекции

Клинические категории	Категории по числу Т-клеток CD4+		
	1 (≥ 500 клеток/мкл)	2 (200–499 клеток/мкл)	3 (< 200 клеток/мкл)
А. Бессимптомная, острая (первичная) ВИЧ-инфекция или персистирующая генерализованная лимфаденопатия	A1	A2	A3
В. Симптоматическая, не относящаяся к А или С	B1	B2	B3
С. Индикаторные заболевания СПИДа, включая собственно заболевание, неврологическое заболевание или опухоль			

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита.
 [Centers for Disease Control and Prevention: 1993 revised classification system and expanded surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 41(RR-17):1, 1992.]

ния лимфоузлы и селезенка представляют собой место непрерывной репликации вируса и разрушения клеток (см. рис. 6.47). В течение этого периода болезни клинические проявления ВИЧ-инфекции незначительны или отсутствуют, поэтому данная фаза ВИЧ-инфекции носит название периода клинической латентности. Большинство Т-клеток периферической крови не содержит вируса, но на протяжении этой фазы происходит разрушение Т-клеток CD4+ в лимфоидной ткани и число циркулирующих Т-клеток CD4+ крови непрерывно снижается. В норме из общего числа Т-клеток в организме, равного $\approx 10^{12}$, более 90% содержится в лимфоидных тканях. Установлено, что каждый день ВИЧ разрушает от 1×10^9 до 2×10^9 Т-клеток CD4+. В начале заболевания организм способен продуцировать новые Т-клетки CD4+ почти с такой же скоростью, с какой их разрушает вирус. На данном этапе до 10% Т-клеток CD4+ в лимфоидных органах могут быть инфицированы, однако число циркулирующих инфицированных Т-клеток CD4+ в каждый конкретный момент может быть меньше 0,1% общего числа Т-клеток CD4+. Со временем, на протяжении нескольких лет, непрерывный цикл вирусной инфекции, смерть Т-клеток и новая инфекция постоянно снижают число Т-клеток CD4+ в лимфоидных тканях и крови.

Вместе с утратой Т-клеток CD4+ начинает ослабевать защита организма и возрастает уровень выживших Т-клеток CD4+, инфицированных ВИЧ, как и содержание вируса в расчете на клетку. По мере того как организм теряет способность бороться с вирусом, начинает возрастать уровень вирусной РНК. Не вполне ясно, каким образом ВИЧ удается избежать действия иммунных механизмов. Предложено несколько гипотез [152, 153]: (1) разрушение Т-клеток CD4+, главных эффекторов иммунного ответа; (2) антигенная вариабельность вируса; (3) снижение уровня экспрессии молекул МНС класса I, в связи с чем цитотоксические Т-лимфоциты CD8+ не распознают вирусные антигены. Во время этого периода вирус может измениться и использовать для проникновения в клетки-мишени рецепторы CXCR4 и CCR5. Такое переключение рецепторов ассоциировано с более быстрым снижением числа Т-клеток CD4+, возможно в результате более интенсивного инфицирования Т-клеток.

В хронической фазе инфекции симптомы у пациентов либо отсутствуют, либо развиваются такие минорные оппортунистические инфекции, как оральная кандидоз, вагинальный кандидоз, опоясывающий герпес, а иногда микобактериальный туберкулез (особенно частый в районах с недостаточными ресурсами питания, например в Африке, в областях южнее Сахары). Отмечено также развитие аутоиммунной тромбоцитопении (см. главу 14).

СПИД. Терминальная фаза заболевания представляет собой переход в СПИД, который характеризуется полным разрушением защитных сил организма, резким повышением уровня вируса в плазме и клинически выраженным, угрожающим жизни пациента состоянием. Обычные симптомы: длительная (более 1 мес) лихорадка, быстрая утомляемость, потеря массы тела и диарея. Через различные сроки развиваются тяжелые оппортунистические инфекции, вторичные опухоли или клинически выраженное неврологическое заболевание, включенное в список индикаторных заболеваний СПИДа (см. далее). Это состояние пациента обозначают как *развившийся СПИД*.

В отсутствие лечения у большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией заболевание переходит в СПИД после хронической фазы длительностью 7–10 лет. Такое типичное течение имеет исключения: возможно быстрое прогрессирование заболевания (так называемые прогрессоры) либо длительное отсутствие прогрессирования (так называемые непрогрессоры). У *прогрессоров* хроническая фаза длится 2–3 года после первичной инфекции. Приблизительно 5–15% инфицированных лиц принадлежат к *непрогрессорам*: симптомы отсутствуют в течение 10 лет и более, число Т-клеток CD4+ стабильно, вiremия остается на низком уровне (обычно менее 500 копий вирусной РНК в 1 мл плазмы) [154]. Примечательно, что у $\approx 1\%$ инфицированных лиц вирус в плазме не определяется (50–75 копий РНК в 1 мл). Таких пациентов называют *элитными контроллерами*. К этим индивидам с таким необычным течением заболевания привлечено внимание исследователей, т.к. изучение механизмов этого феномена может пролить свет на факторы, влияющие на развитие болезни. Проведенные исследования выявили, что эта группа гетерогенна по показателям, влияющим на течение заболевания. В большинстве случаев ви-

русные изоляты не имеют качественных отклонений, т.е. подобное течение болезни не может быть обусловлено «слабым» вирусом. Во всех случаях результаты исследований свидетельствуют о сильном иммунном ответе анти-ВИЧ, однако корреляция иммунных показателей с защитой пока не установлена. Некоторые из этих индивидов имеют высокий уровень иммунного ответа ВИЧ-специфических Т-клеток CD4+ и CD8+, причем такой уровень сохраняется на протяжении всего периода инфекции. Можно надеяться, что дальнейшие исследования дадут ответ на этот и другие вопросы, важные для понимания механизмов прогрессирования заболевания.

Клинические признаки СПИДа

Изложенные ранее данные уже позволяют составить достаточно полное представление о клинических проявлениях ВИЧ-инфекции. Спектр этих проявлений простирается от умеренно острого недомогания до тяжелого состояния. Характерные клинические признаки острой и хронической фаз ВИЧ-инфекции были описаны ранее, рассмотрим клинические проявления терминальной фазы — СПИДа. Следует подчеркнуть, что клинические проявления и оппортунистические инфекции, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией, могут быть различными в разных частях света. Течение заболевания также значительно изменилось в результате применения новых методов антиретровирусной терапии, и некоторые жизнеугрожающие осложнения теперь встречаются редко. Типичная клиническая картина СПИДа: лихорадка, похудение, диарея, генерализованная лимфаденопатия, множественные оппортунистические инфекции, неврологическое заболевание и во многих случаях вторичные опухоли. Инфекции и новообразования, перечисленные в табл. 6.14, включены в определение СПИДа.

Оппортунистические инфекции

Оппортунистические инфекции являются причиной летальных исходов в большинстве случаев СПИДа при отсутствии лечения. Многие из этих инфекций представляют собой результат реактивации латентных инфекций, которые в норме сдерживает полноценно функционирующая иммунная система, однако не может элиминировать их полностью, поскольку возбудитель в процессе эволюции выработал способность сосуществовать с организмом-хозяином. Действительная частота инфекций в различных частях света варьирует и заметно снизилась в результате применения высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART) [155]. Рассмотрим кратко некоторые оппортунистические инфекции.

У $\approx 15\text{--}30\%$ ВИЧ-инфицированных лиц без лечения в тот или иной период заболевания развивается пневмония, вызываемая *P. jiroveci* (реактивация предшествующей латентной инфекции). До применения HAART эта инфекция присутствовала у $\approx 20\%$ пациентов, однако стала встречаться значительно реже среди пациентов, отвечающих на HAART.

У многих пациентов наблюдают оппортунистические инфекции, вызванные другими возбудителями.

ТАБЛИЦА 6.14 Оппортунистические инфекции и новообразования у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа

Протозойные и глистные инвазии

Криптоспоридиоз или изоспоридиоз (энтерит)
Токсоплазмоз (пневмония или инфекция ЦНС)

Инфекции, вызываемые грибами

Пневмоцистоз (пневмония или диссеминированная инфекция)
Кандидоз (эзофагеальный, трахеальный, легочный)
Криптококкоз (инфекция ЦНС)
Кокцидиомикоз (диссеминированный)
Гистоплазмоз (диссеминированный)

Бактериальные инфекции

Микобактериоз (атипичный, т.е. вызванный *Mycobacterium avium-intracellulare*, диссеминированный или внелегочный; *Mycobacterium tuberculosis*, легочный или внелегочный)
Нокардиоз (пневмония, менингит, диссеминированная инфекция)
Инфекции, вызываемые *Salmonella* spp., диссеминированные

Вирусные инфекции

Цитомегаловирус (легочные, кишечные инфекции, ретинит или инфекции ЦНС)
Вирус простого герпеса (локализованные или диссеминированные инфекции)
Вирус ветряной оспы (локализованные или диссеминированные инфекции)
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита; ЦНС — центральная нервная система.

Наиболее часто встречаются *Candida* spp., CMV, атипичные и типичные микобактерии, *C. neoformans*, *T. gondii*, *Cryptosporidium* spp., вирус простого герпеса, полиомавирусы, папилломавирусы и *H. capsulatum*.

Кандидоз относится к наиболее распространенным микозам у пациентов со СПИДом. Чаще всего поражаются полость рта, влагалище и пищевод. При бессимптомной ВИЧ-инфекции оральный кандидоз служит признаком иммунологической декомпенсации и обычно возвещает о переходе заболевания в СПИД. Инвазивный кандидоз наблюдается редко, встречается у пациентов с лекарственно-индуцированной нейтропенией или в случае применения постоянного катетера.

Цитомегаловирус способен вызвать диссеминированное заболевание, но чаще поражает глаза и ЖКТ. До применения HAART у $\approx 25\%$ пациентов обнаруживали хориоретинит, однако HAART резко снизила частоту этого осложнения. Ретинит, вызываемый CMV, почти всегда встречается у пациентов с числом Т-клеток CD4+ менее 50 в 1 мкл. Желудочно-кишечные расстройства (5–10%) проявляются эзофагитом и колитом, последний ассоциируется со множественными изъязвлениями слизистой оболочки.

Диссеминированная бактериальная инфекция, вызываемая *атипичными микобактериями* (главным образом комплексом *M. avium-intracellulare*), возникает поздно, при тяжелом иммунодефиците. Совпадая с эпидемиями СПИДа, драматически возросла частота туберкулеза. Во всем мире $\approx 30\%$ летальных исходов среди пациентов со СПИДом связаны с туберкулезом,

однако в США это осложнение остается редким. У пациентов со СПИДом наблюдается реакция латентного заболевания легких, но также возможна первичная инфекция. В отличие от инфекции, вызываемой атипичными микобактериями, заболевание, возбудителем которого является *M. tuberculosis*, манифестирует на ранних стадиях СПИДа. Инфекция может быть ограничена легкими или вовлечь многие органы. Интенсивность проявлений зависит от степени иммуносупрессии; диссеминация более вероятна у пациентов с очень низким числом Т-клеток CD4+. Вызывают беспокойство сообщения об увеличении частоты выявления изолятов, резистентных ко многим антимикробактериальным средствам.

Криптококкоз возникает у $\approx 10\%$ пациентов со СПИДом. Как и в других ситуациях, связанных с иммуносупрессией, основное проявление криптококкоза — менингит. *T. gondii*, другой патоген, часто инвазирующий ЦНС при СПИДе, вызывает энцефалит и ответствен за возникновение 50% всех обширных поражений ЦНС.

Вирус JC, полиомавирус человека, является другим важным возбудителем инфекций ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов. Он вызывает прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию (см. главу 28). Инфекция, возбудителем которой служит *вирус простого герпеса*, проявляется слизисто-кожным изъязвлением, поражающим полость рта, пищевод, наружные гениталии и перианальную область. Персистирующую диарею, обычно возникающую у пациентов с запущенным СПИДом без терапии, часто вызывают простейшие, такие как *Cryptosporidium* spp., *I. belli* или микроспоридии. Пациенты страдают хронической, профузной диареей с водянистыми фекалиями, приводящей к потере жидкости. Диарея также возможна в результате инфицирования кишечными бактериями — *Salmonella* spp., *Shigella* spp. и комплексом *M. avium-intracellulare*.

Опухоли

У пациентов со СПИДом часто возникают опухоли, особенно саркома Капоши, неходжкинская В-клеточная лимфома, рак шейки матки у женщин и рак анальной области у мужчин [156]. Подсчитано, что у 25–40% ВИЧ-инфицированных пациентов без терапии со временем развивается злокачественное новообразование. Все эти опухоли, как полагают, вызваны онкогенными ДНК-вирусами, т.е. герпес-вирусом саркомы Капоши (KSHV), EBV (В-клеточная лимфома) и HPV (карцинома шейки матки и анальной области). Даже у здоровых людей любой из этих вирусов способен вызвать инфекцию, остающуюся латентной, если иммунная система функционирует нормально. Повышенный риск развития опухолей при СПИДе существует главным образом вследствие реактивации вирусов и неспособности организма больного сдерживать развитие инфекции, а также из-за ослабления противоопухолевого иммунитета.

Саркома Капоши. Эта сосудистая опухоль, в обычных условиях встречающаяся редко, — наиболее часто регистрируемая опухоль у больных СПИДом. Морфо-

логия саркомы Капоши и ее возникновение у пациентов, не инфицированных ВИЧ, описаны в главе 11. В начале эпидемии СПИДа до 30% гомо- или бисексуальных мужчин имели саркому Капоши, однако в последние годы с введением HAART наблюдается заметное уменьшение ее частоты — с 15 случаев на 1000 пациентов до менее 5 случаев [157].

Поражение при саркоме Капоши характеризуется пролиферацией веретенообразных клеток, экспрессирующих маркеры как эндотелиальных (сосудистых или лимфатических) клеток, так и клеток гладких мышц (см. главу 11). В избытке также присутствуют щелевидные сосудистые пространства, указывающие на то, что источником патологии могут быть примитивные мезенхимальные предшественники сосудистых каналов. Кроме того, при саркоме Капоши обнаруживаются хронические воспалительные клеточные инфильтраты.

Многие признаки саркомы Капоши свидетельствуют о том, что она не относится к злокачественным опухолям (несмотря на свое зловещее название) [158]. Так, веретенообразные клетки при многих саркомах Капоши имеют поликлональный или олигоклональный характер, хотя в запущенных случаях иногда становятся моноклональными. Веретенообразные клетки часто являются диплоидными, которым для пролиферации необходимы факторы роста. Когда веретенообразные клетки имплантируют иммунодефицитным мышам, опухоль не образуется, но кратковременно индуцируется образование новых кровеносных сосудов, прерываемых щелевидными пространствами, и воспалительных инфильтратов в окружающих тканях. Эти элементы напоминают признаки саркомы Капоши человека, однако имеют мышинное происхождение, и, когда элиминируются клетки саркомы Капоши человека, воспалительные и неоваскулярные элементы также регрессируют. Существующая модель патогенеза саркомы Капоши, основанная на этих наблюдениях, заключается в том, что веретенообразные клетки продуцируют провоспалительные и ангиогенные факторы, которые мобилизуют воспалительные и неоваскулярные элементы, и последние секвестрируют факторы, способствующие выживаемости или росту веретенообразных клеток (рис. 6.49).

Однако что именно инициирует этот цикл? Существуют убедительные данные, что сам ВИЧ не является виновником и что саркому Капоши вызывает KSHV, называемый также *герпес-вирусом человека 8-го типа* (HHV-8) [159]. С помощью эпидемиологических и молекулярных исследований установлена связь между KSHV и развитием саркомы Капоши. ДНК KSHV обнаружена практически при всех саркомах Капоши, включая те опухоли, которые встречаются у ВИЧ-отрицательных лиц. KSHV локализован строго в веретенообразных клетках и вызывает преимущественно латентную инфекцию. Однако для развития саркомы Капоши только KSHV-инфекции недостаточно, нужно участие кофакторов. При СПИДе в качестве такого фактора выступает ВИЧ. (Соответствующий кофактор при ВИЧ-отрицательной саркоме Капоши остается неизвестным.) Продолжается дискуссия о том, ка-

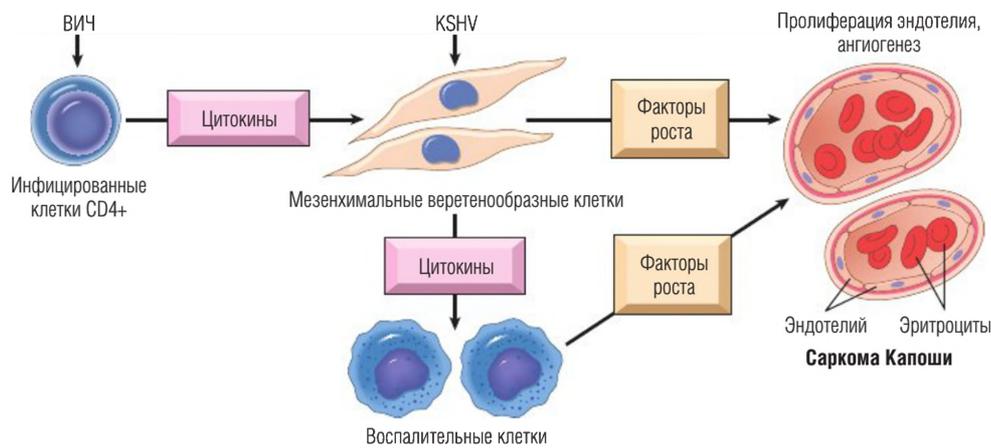


РИС. 6.49 Патогенез саркомы Капоши. Предполагаемая роль ВИЧ, герпес-вируса саркомы Капоши (KSHV) и цитокинов в развитии саркомы Капоши. Цитокины образуются мезенхимальными клетками, инфицированными KSHV, или ВИЧ-инфицированными клетками CD4+. В-клетки также могут быть инфицированы KSHV; вероятно, эти клетки связаны с лимфомами полостей тела, а также ассоциированы с KSHV-инфекцией, однако их роль при саркоме Капоши неясна. ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

ким образом ВИЧ способствует развитию саркомы Капоши. Согласно простейшей модели, опосредованная ВИЧ иммуносупрессия дает возможность KSHV распространяться в организме-хозяине, получая доступ ко все большему числу веретенообразных клеток и направляя их по пути неконтролируемого роста. Другая гипотеза заключается в том, что ВИЧ-инфицированные Т-клетки продуцируют цитокины или другие белки, способствующие пролиферации и выживаемости веретенообразных клеток. Ясно, что эти предположения не являются взаимоисключающими.

Также еще неизвестно, каким образом KSHV-инфекция приводит к развитию саркомы Капоши [158]. Подобно другим герпес-вирусам, KSHV вызывает латентную инфекцию, во время которой образуется ряд белков, имеющих потенциальное значение в стимуляции пролиферации веретенообразных клеток и предотвращении апоптоза. К этим белкам относятся вирусный гомолог циклина D и различные ингибиторы p53. Такие белки могут давать латентно инфицированным клеткам преимущество в росте и выживаемости *in vivo*, стимулируя начало их пролиферации. Кроме того, в небольшой субпопуляции клеток при саркоме Капоши происходит литическая вирусная репликация со смертью клеток и высвобождением прогени вируса. Литический цикл KSHV примечателен продукцией множества паракринных сигнальных молекул, включая вирусные гомологи цитокина IL-6 и различные хемокины. Возможно, последние играют существенную роль в индукции образования воспалительных инфильтратов, важного признака саркомы Капоши. Вклад вирусного IL-6 до сих пор неясен. Другой вирусный белок, продуцируемый во время литической инфекции, представляет собой конститутивно активный рецептор, связанный с G-белком. Этот белок привлекает внимание, поскольку его экспрессия активирует высвобождение сосудистого эндотелиального фактора роста, способствующего ангиогенезу в окружающей ткани. Следует отметить, что экспрессия вирусного рецептора, связанного с G-белком, у трансгенных мышей приводит к образованию неоваскуляр-

ных пространств, отдаленно напоминающих таковые в саркоме Капоши. Таким образом, есть достаточные основания полагать, что и латентная, и литическая KSHV-инфекции вносят свой вклад в патогенез саркомы Капоши.

KSHV-инфекция не ограничена эндотелиальными клетками. Филогенетически вирус родственен подсемейству лимфотропных герпес-вирусов, соответственно его геном обнаруживается в В-клетках инфицированных индивидов. KSHV-инфекция у пациентов со СПИДом также связана с редкой В-клеточной лимфомой (называемой *первичной лимфомой, связанной с полостями тела*) и мультицентрической болезнью Кеслмена (В-клеточным лимфопролиферативным расстройством).

Саркома Капоши, ассоциированная со СПИДом, клинически отличается от спорадической формы (см. главу 11). У ВИЧ-инфицированных индивидов опухоль обычно распространяется, поражая кожу, слизистые оболочки, лимфоузлы и легкие. Эта опухоль имеет тенденцию к большей агрессивности, чем классическая саркома Капоши.

Лимфомы. Ассоциированные со СПИДом лимфомы разделяют на 3 группы в зависимости от локализации: системные лимфомы, первичные лимфомы ЦНС и лимфомы, связанные с полостями тела [160]. *Системные лимфомы* поражают лимфоузлы и участки внутренних органов вне лимфоузлов. Частота системных лимфом — 80% всех связанных со СПИДом лимфом. ЦНС является наиболее часто поражаемой областью вне лимфоузлов, за ней следует ЖКТ, реже опухоль возникает практически в любом другом месте, включая глазницы, слюнные железы и легкие. Подавляющее большинство таких лимфом представляют собой агрессивные В-клеточные опухоли, выявляемые на поздней стадии (см. главу 13). ЦНС, помимо поражения системными неходжкинскими лимфомами, является также местом первичной локализации лимфоматоза у 20% пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых возникла лимфома. Первичную лимфому ЦНС регистрируют у пациентов со СПИДом в 1000 раз чаще,

чем в общей популяции. Лимфомы, связанные с полостями тела, встречаются редко, однако привлекают внимание необычным проявлением в виде плевральных, перитонеальных и перикардиальных выпотов.

В основе патогенеза В-клеточных лимфом, ассоциированных со СПИДом, лежит, вероятно, длительная поликлональная активация В-клеток, вследствие чего появляются моноклональные или олигоклональные В-клеточные популяции. Предполагают, что в ходе безудержной пролиферации в некоторых клонах происходят мутации или хромосомные транслокации, затрагивающие онкогены или гены-супрессоры опухолей, с последующей неопластической трансформацией (см. главу 7). Есть морфологические данные об активации В-клеток в лимфоузлах; считают, что такая стимуляция В-клеток является многофакторным процессом. У пациентов со СПИДом отмечаются высокие уровни различных цитокинов, некоторые из них, включая ИЛ-6, являются факторами роста В-клеток. Кроме того, играет определенную роль EBV, известный как поликлональный В-клеточный митоген. 50% системных В-клеточных лимфом и практически все лимфомы, первично возникшие в ЦНС, латентно инфицированы.

Другим признаком, указывающим на инфекцию EBV, служит волосистая лейкоплакия полости рта (белые пятна на языке), возникающая в результате индуцированной EBV плоскоклеточной пролиферации слизистой оболочки рта (см. главу 16). Если методом молекулярного футпринтинга EBV не определяется, вероятно, поликлональную активацию В-клеток инициировали другие вирусы и микробы. Отсутствуют доказательства того, что сам ВИЧ способен вызывать неопластическую трансформацию. Редкие эффузионные лимфомы, связанные с полостями тела, постоянно латентно инфицированы KSHV (см. ранее).

В результате увеличения продолжительности жизни пациентов со СПИДом количество лиц с неходжкинской лимфомой неуклонно растет. Считают, что у ≈ 6% всех пациентов со СПИДом в течение жизни развивается лимфома. Таким образом, риск возникновения неходжкинской лимфомы среди пациентов со СПИДом в ≈ 120 раз выше, чем в общей популяции. В отличие от саркомы Капоши иммунодефицит здесь прочно занял центральное место как предрасполагающий фактор. Предположительно пациенты с числом Т-клеток CD4+ менее 50 в 1 мкл относятся к группе крайне высокого риска.

Другие опухоли. У пациентов со СПИДом также повышена частота карциномы шейки матки и анальной области. Вероятно, это обусловлено реактивацией латентной инфекции, вызванной HPV, в результате иммуносупрессии [161]. Считают, что этот вирус тесно связан с плоскоклеточной карциномой шейки матки и предшествующими ей дисплазией шейки матки и карциномой *in situ* (см. главы 7, 22). Ассоциированную с HPV цервикальную дисплазию регистрируют у ВИЧ-инфицированных женщин в 10 раз чаще, чем у неинфицированных женщин, поэтому гинекологическое исследование должно быть частью рутинного обследования ВИЧ-инфицированных женщин.

Заболевание центральной нервной системы

Вовлечение в патологический процесс ЦНС — частое проявление СПИДа. От 40 до 60% пациентов со СПИДом имеют клинически выраженную неврологическую дисфункцию, а при аутопсии у 90% пациентов обнаруживают те или иные формы неврологических поражений. Важно отметить, что у некоторых пациентов неврологические проявления могут быть единственным или наиболее ранним признаком ВИЧ-инфекции.

В дополнение к оппортунистическим инфекциям и неоплазиям возникают различные обусловленные вирусом нейрпатологические изменения. К ним относят самоограничивающийся менингоэнцефалит, возникающий во время сероконверсии, асептический менингит, вакуолярную миелопатию, периферические нейропатии и прогрессивную энцефалопатию, наблюдаемую чаще всего и обозначаемую в клинике как комплекс СПИД-деменции (см. главу 28).

Влияние антиретровирусной лекарственной терапии на клиническое течение ВИЧ-инфекции

Введение в практику новых антиретровирусных лекарственных средств, нацеленных на обратную транскриптазу, протеазу и интегразу вируса, изменило клиническую картину СПИДа. Комбинированное применение этих лекарственных средств снизило частоту мутаций, резистентных к какому-либо одному из этих препаратов. Схема лечения получила название *высокоактивной антиретровирусной терапии* или *комбинированной антиретровирусной терапии*.

Для лечения ВИЧ-инфекции используют свыше 25 лекарственных средств 6 различных классов. Когда для лечения пациентов применяют комбинацию, состоящую по меньшей мере из 3 эффективных лекарственных средств, репликация вируса падает ниже уровня количественного определения (< 50 копий РНК в 1 мл) и остается на этом уровне неопределенно долго (при условии, что пациент строго придерживается схемы лечения). Даже если появляется резистентный к лекарственным средствам вирус, существуют вторая и третья линии защиты, чтобы подавить репликацию вируса. Как только это удастся, прогрессирующее снижение числа Т-клеток CD4+ прекращается. В течение нескольких лет число периферических Т-лимфоцитов CD4+ медленно повышается и часто достигает нормы (хотя по неизвестным причинам у значительной части пациентов после подавления вирусемии полного восстановления числа Т-клеток CD4+ не происходит).

После введения в практику HAART число умерших от СПИДа в США в год, равное на пике 16–18 на 100 тыс. человек в 1995–1996 гг., снизилось в 2005 г. примерно до 4 на 100 тыс. Многие ассоциированные со СПИДом расстройства, в частности оппортунистические инфекции, вызываемые *P. jiroveci*, и саркома Капоши, в настоящее время стали очень редкими. В результате существенного уменьшения показателей смертности повысилось число живущих носителей ВИЧ, в связи с чем существует повышенный риск распространения инфекции.

Несмотря на эти впечатляющие успехи, появились некоторые осложнения, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией и ее лечением. У ряда пациентов с длительным заболеванием при использовании антиретровирусной терапии наблюдали парадоксальное клиническое ухудшение в период восстановления иммунной системы, несмотря на повышение числа Т-клеток CD4+ и снижение вирусной нагрузки. Феномен получил название *воспалительного синдрома иммунного восстановления* [162]. Его причины неясны, однако установлено, что существует связь синдрома с нарушением регуляции иммунного ответа на высокоантигенное воздействие персистирующих микробов.

К более серьезным осложнениям длительно проводимой HAART относится ряд продолжительных токсических явлений: липоатрофия (потеря жирового слоя лица), накопление липидов (избыток центрального отложения жира), повышенный уровень липидов, резистентность к инсулину, периферическая нейропатия, преждевременное сердечно-сосудистое заболевание, а также болезни почек и дисфункция печени. Механизмы, лежащие в основе этих токсических явлений, остаются невыясненными. Однако стало совершенно очевидно, что при длительной HAART заболевание, не связанное со СПИДом, гораздо более частое явление, чем классическое заболевание, ассоциированное со СПИДом. К таким наиболее частым случаям относятся злокачественные опухоли (включая те формы, которые предположительно не связаны со СПИДом), ускоренное развитие сердечно-сосудистой патологии, болезни почек и печени. Многие из этих осложнений поражают ВИЧ-инфицированных индивидов в более раннем возрасте, чем лиц, не инфицированных ВИЧ. Механизм не связанных с ВИЧ осложнений неизвестен, однако могут играть определенную роль персистирующее воспаление и/или дисфункция Т-клеток.

Морфология. Гистологические изменения в тканях (за исключением поражений головного мозга) неспецифичны и не могут служить целям диагностики. В целом патологические признаки СПИДа представляют собой не что иное, как признаки распространенных оппортунистических инфекций, саркомы Капоши и лимфоидных опухолей. Большинство этих поражений рассмотрены в других главах книги, т.к. встречаются также у индивидов без ВИЧ-инфекции. Поражения ЦНС описаны в главе 28.

В биоптатах, полученных из увеличенных лимфоузлов на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, обнаруживается *выраженная фолликулярная гиперплазия*. Зона мантии, окружающая фолликулы, размыта, поэтому герминативные центры выглядят слившимися с межфолликулярными участками. Эти изменения, в первую очередь захватывающие В-клеточные области лимфоузла, морфологически отражают поликлональную активацию В-клеток и гипергаммаглобулинемию, обнаруживаемые у пациентов со СПИДом. При электронной микроскопии и с помощью гибридизации *in situ* в герминативных центрах можно определить частицы ВИЧ. Здесь они сконцентрированы на отростках фолликулярных дендритных клеток, предположительно в виде иммунных комплексов. В ранней фазе ВИЧ-

инфекции вирусную ДНК можно обнаружить в ядрах Т-клеток CD4+, расположенных преимущественно в парафолликулярных районах. В-клеточная гиперплазия находит свое отражение также в костном мозге, обычно содержащем повышенное число плазматических клеток, и в мазках периферической крови, где часто видны «монетные столбики» — неустойчивые агрегаты эритроцитов, образующиеся вследствие гипергаммаглобулинемии.

По мере прогрессирования заболевания бурная пролиферация В-клеток затухает и сменяется выраженной инволюцией фолликулов. Клеточный пул фолликулов истощается, и организованная сеть фолликулярных дендритных клеток разрывается. Герминативные центры могут даже стать гиалинизированными. В течение этой стадии содержание вируса в лимфоузлах снижается, частично в результате разрушения фолликулярных дендритных клеток. Эти «выжженные» лимфоузлы малы и атрофичны, и в них могут найти прибежище многочисленные оппортунистические патогены. В результате глубокой иммуносупрессии воспалительная реакция на инфекцию и в лимфоузлах, и в других областях тела может быть скудной или атипичной. Так, микобактерии могут не вызывать образования гранулем вследствие дефицита клеток CD4+. В запустевших лимфоузлах и других органах присутствие инфекционных агентов бывает трудно определить, не используя специальных методов окрашивания. Истощение лимфоидной ткани не ограничивается лимфоузлами; на поздних стадиях СПИДа селезенка и тимус также выглядят «заброшенной местностью».

Хотя в терапии ВИЧ-инфекции достигнуты значительные успехи, прогноз для пациентов со СПИДом остается неутешительным. В США эффективная лекарственная терапия снизила показатели смертности, но даже после лечения пациенты остаются носителями вирусной ДНК, присутствующей в лимфоидной ткани. И действительно, существуют убедительные данные о том, что после лечения даже у больных без симптомов, у которых вирус практически не определяется в течение нескольких лет, возникает активная инфекция, если пациент прекращает лечение. Можно ли добиться излечения в случае персистенции вируса? Предприняты огромные усилия в попытке разработать вакцину, но остается преодолеть еще много препятствий, прежде чем профилактика, основанная на вакцинации, станет реальностью [163, 164]. Эту задачу затрудняет обнаруженная с помощью молекулярного анализа крайне высокая степень полиморфизма вируса в изолятах, полученных от разных пациентов. Ситуация осложняется еще и тем, что до сих пор корреляты иммунной защиты не определены достаточно полно. В связи с этим в настоящее время эффективные мероприятия общественного здравоохранения по предупреждению заражения и антиретровирусные лекарственные средства остаются главными способами борьбы против СПИДа.

Амилоидоз

Предполагается, что иммунологические механизмы играют роль в патогенезе большого числа заболеваний

помимо описанных в данной главе. Некоторые из них обсуждены в главах, посвященных отдельным органам и системам. Амилоидоз рассмотрен в этой главе, т.к. представляет собой системное заболевание, которое может затрагивать компоненты иммунной системы, хотя его патогенез, возможно, связан с патологическим синтезом белков, а иммунные расстройства ассоциированы лишь с некоторыми формами амилоидоза.

Амилоид представляет собой патологическое белковоподобное вещество, откладывающееся во внеклеточном пространстве различных тканей и органов. Поскольку отложение амилоида протекает бессимптомно, а иногда без каких-либо видимых причин, его распознавание в конечном итоге зависит от морфологической идентификации этого своеобразного вещества в биоптатах. С помощью световой микроскопии и окрашивания гематоксилином и эозином амилоид определяется как аморфное, эозинофильное, гиалиновое внеклеточное вещество, которое по мере накопления занимает межклеточное пространство и, сдавливая прилежащие клетки, вызывает их атрофию. Чтобы отличить амилоид от других гиалиновых отложений (например, от коллагена, фибрина), применяют различные гистохимические методы (см. далее). Вероятно, чаще всего используют окрашивание конго красным, придающим розовый или красный цвет тканевым отложениям в обычном свете, однако гораздо более наглядным и специфическим является ярко-зеленое двойное лучепреломление при наблюдении в поляризационный микроскоп (рис. 6.50).

Все отложения амилоида имеют однотипные внешний вид и характеристики окрашивания, однако химически амилоид не представляет собой нечто особенное [165]. Существуют три главных и несколько минорных биохимических форм. Их патогенетические механизмы различаются, поэтому амилоидоз следует рассматривать не как единое заболевание, а как группу болезней с общим свойством — отложением белков сходного внешнего вида. В основе морфологического подобия лежит единообразная физическая организация амилоидных белков, на чем остановимся в первую очередь.

Свойства амилоидных белков

Физическая природа амилоида

Электронно-микроскопическое исследование показывает, что амилоид построен из длинных неразветвленных фибрилл диаметром $\approx 7,5-10$ нм. Такая структура присуща всем формам амилоида. С помощью рентгеноструктурного анализа и инфракрасной микроскопии выявлена характерная перекрестная β -складчатая конформация (рис. 6.51). Конформация не зависит от клинической формы или химического состава и обуславливает специфическое окрашивание конго красным и двойное лучепреломление.

Химическая природа амилоида

Приблизительно 95% вещества амилоида составляют фибриллярные белки, а оставшиеся 5% — Р-компонент и другие гликопротеины. Из более чем 20 идентифицированных биохимически различных амилоидных белков 3 встречаются наиболее часто: (1) белок AL образуется из легких цепей Ig, продуцируемых плазматическими клетками; (2) белок AA образуется из уникального, не-Ig-белка, синтезируемого в печени; (3) белок A β образуется из белка-предшественника β -амилоида (найден в местах поражений головного мозга при болезни Альцгеймера).

Амилоидный фибриллярный белок AL. Построен из полных легких цепей Ig или из аминоконцевых фрагментов легких цепей либо из тех и других. Большинство из исследованных белков AL состоит из легких λ -цепей, однако в некоторых случаях идентифицированы κ -цепи. Белок AL образуется из свободных легких цепей Ig, секретируемых моноклональной популяцией плазматических клеток, и его отложение ассоциировано с определенными формами плазматочных опухолей (см. главу 13).

Амилоидный фибриллярный белок AA. Не обладает структурной гомологией с Ig. Этот белок имеет молекулярную массу 8500 Да и состоит из 76 остатков аминокислот. AA-фибриллы образуются в результате протеолиза более крупного (12 000 Да) белка-предшественника, называемого *сывороточным амило-*

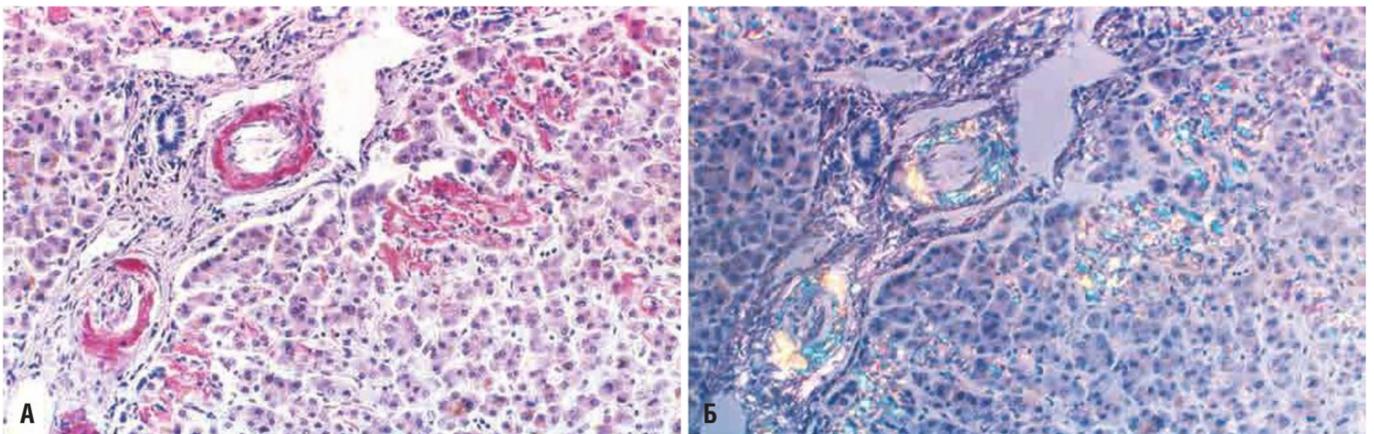


РИС. 6.50 Амилоидоз. (А) Срез печени, окрашенный конго красным. Выявляются розово-красные отложения амилоида в стенках сосудов и вдоль синусоидов. (Б) Обратите внимание на двойное лучепреломление при исследовании отложений с помощью поляризационного микроскопа [предоставлено Dr. Trace Worrell and Sandy Hinton, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas TX].

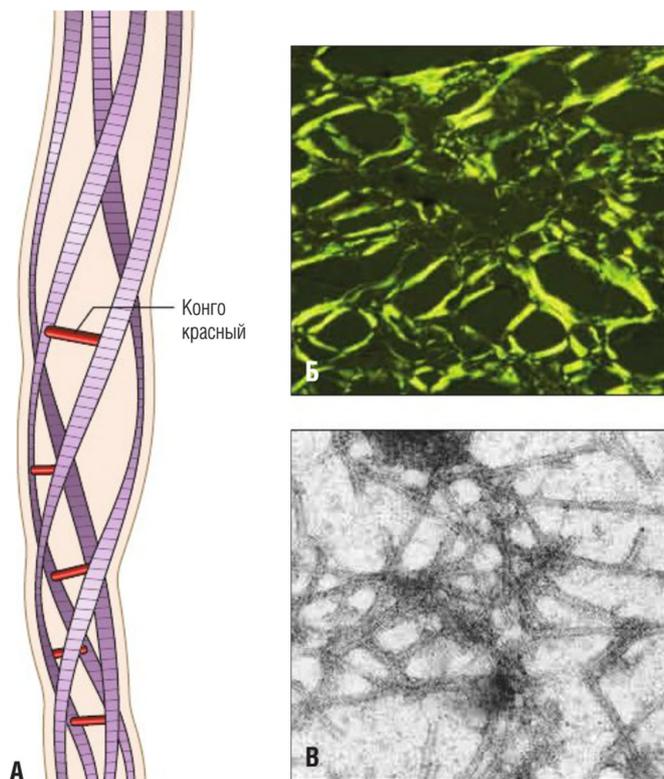


РИС. 6.51 Структура амилоида. (А) Схематическое изображение амилоидного волокна, состоящего из 4 фибрилл (каждое волокно может содержать до 6 фибрилл), переплетенных друг с другом, с регулярно расположенными связями, образуемыми красителем конго красным. (Б) Ярко-зеленое двойное лучепреломление в поляризованном свете — диагностический признак амилоида (окрашивание конго красным). (В) Электронная микрофотография фибрилл амилоида шириной 7,5–10 нм [Merlini G and Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 349:583–596, 2003; предоставлено Massachusetts Medical Society].

идом А (SAA), синтезируемым в печени и циркулирующим в ассоциации с ЛВП. Продукция SAA повышается при воспалительном ответе острой фазы, поэтому данная форма амилоидоза ассоциируется с хроническим воспалением и ее часто называют *вторичным амилоидозом*.

Амилоидный фибриллярный белок Аβ. Представляет собой пептид с молекулярной массой 4000 Да, составляющий сердцевину мозговых бляшек при болезни Альцгеймера, а также откладывающийся в стенке кровеносных сосудов мозга у индивидов с этим заболеванием. Белок Аβ образуется в результате протеолиза гораздо более крупного мембранного гликопротеина под названием *амилоидный белок-предшественник*. Эта форма амилоида описана в главе 28.

В отложениях амилоида при различных клинических ситуациях было найдено несколько других биохимически отличных белков:

- *транстиретин* представляет собой нормальный сывороточный белок, который связывает и транспортирует тироксин и ретинол. Мутантная форма транстиретина (и его фрагменты) откладываются при определенных генетических рас-

стройствах, составляющих группу семейных амилоидных полинейропатий [167]. Транстиретин имеет несколько мутаций, способствующих его отложению в тканях в форме амилоида. Транстиретин откладывается также в сердце пожилых людей (сенильный системный амилоидоз), однако в таких случаях молекула транстиретина имеет нормальную последовательность аминокислот;

- β_2 -микроглобулин (компонент молекул МНС класса I и нормальный белок сыворотки) идентифицирован как субъединица амилоидных фибрилл ($A\beta_2m$) при амилоидозе, осложняющем состояние пациентов в случае длительного гемодиализа;
- в небольшом количестве наблюдений заболеваний, вызванных прионами, в ЦНС неправильно свернутые *прионные белки* агрегируются во внеклеточном пространстве и приобретают структурные и тинкториальные свойства амилоидного белка. В связи с этим прионные болезни иногда приводят в качестве примеров местного амилоидоза.

В амилоиде всегда присутствуют другие второстепенные компоненты: компонент сывороточного амилоида Р, протеогликаны и высокосульфатированные гликозаминогликаны. Сывороточный амилоидный белок Р способствует отложению амилоида, стабилизируя фибриллы и уменьшая их клиренс.

Патогенез

Амилоидоз возникает в результате неправильного свертывания белков, которые откладываются в виде фибрилл во внеклеточных тканях, нарушая их нормальные функции [165, 166]. Неправильно свернутые белки часто нестабильны и самоассоциируются, приводя в конечном итоге к образованию олигомеров и фибрилл, откладывающихся в тканях. Причиной амилоидоза может быть любое состояние, связанное с избыточной продукцией белков, склонных к неправильному свертыванию (рис. 6.52). Образующие амилоид белки распадаются на 2 большие категории: (1) нормальные белки, исходно обладающие склонностью к неправильному свертыванию, ассоциации и образованию фибрилл, когда продуцируются в повышенном количестве; (2) мутантные белки, предрасположенные к неправильному свертыванию и последующей агрегации.

В обычных условиях неправильно свернутые белки деградируются внутриклеточно в протеосомах или внеклеточно макрофагами. По-видимому, при амилоидозе нарушаются механизмы контроля качества процессинга белков, поэтому вне клеток накапливается большое количество неправильно свернутого белка. Такой механизм позволяет объяснить большинство форм амилоидоза. SAA синтезируется клетками печени под влиянием цитокинов, таких как IL-6 и IL-1, образующихся при воспалении; таким образом, длительное воспаление приводит к возрастанию уровня SAA. Однако повышенная продукция SAA сама по себе недостаточна для отложения амилоида. На этот

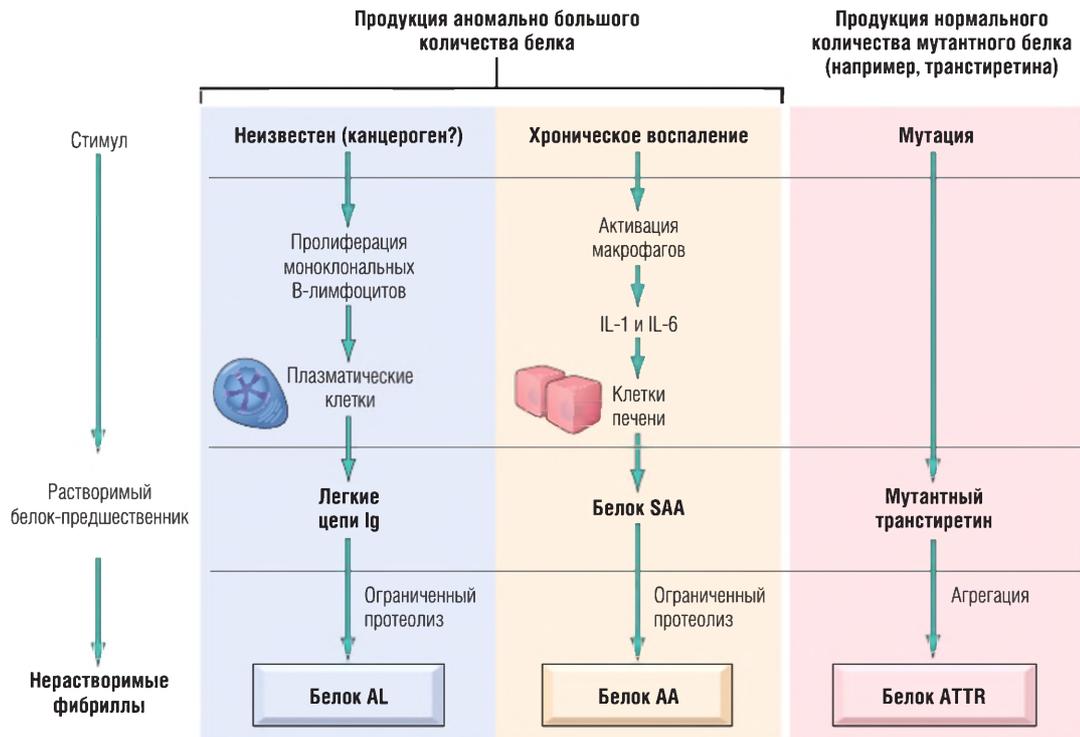


РИС. 6.52 Патогенез амилоидоза. Показаны предполагаемые механизмы, лежащие в основе отложения основных форм амилоидных фибрилл. Ig — иммуноглобулин; IL — интерлейкин.

счет существует два возможных объяснения. Согласно одному из них, в норме SAA разрушается под действием ферментов моноцитов с образованием конечных растворимых продуктов. Соответственно у индивидов с амилоидозом наблюдается дефект ферментов, результат которого — неполное расщепление SAA и продукция нерастворимых AA-молекул. Альтернативное объяснение состоит в том, что генетически детерминированная аномалия собственно молекул SAA делает их резистентными к деградации макрофагами.

При семейном амилоидозе отложение транстиретина в виде амилоидных фибрилл происходит не в результате избыточной продукции транстиретина, а из-за того, что генетически детерминированные изменения структуры транстиретина делают его склонным к неправильному свертыванию и агрегации и резистентным к протеолизу.

Классификация

Поскольку биохимическая форма амилоида (например, AA) ассоциируется с его отложением в различных клинических ситуациях, в нашем обсуждении использована клиничко-биохимическая классификация амилоидоза (табл. 6.15). Амилоидоз может быть *системным* (генерализованным), захватывающим несколько систем органов, или *локализованным*, когда отложения ограничены единственным органом, например сердцем.

Клинически системный амилоидоз подразделяют на *первичный амилоидоз*, ассоциированный с определенными дефектами иммунцитов, и *вторичный амилоидоз*, возникающий как осложнение основного па-

тологического процесса — хронического воспаления или деструкции тканей [167]. *Наследственный, или семейный, амилоидоз* составляет отдельную, хотя и гетерогенную, группу с различными формами вовлечения органов в патологический процесс.

Первичный амилоидоз

При этой форме амилоид обычно распределяется системно и относится к AL-типу. Первичный амилоидоз — наиболее частая форма амилоидоза в США: ежегодно регистрируют от 1275 до 3200 новых случаев. Во многих из них наблюдают определенную форму *дискразии плазматических клеток*. Системный амилоидоз наблюдается у 5–15% индивидов со множественной миеломой — плазмноклеточной опухолью, характеризующейся множественными остеолитическими поражениями скелетной системы (см. главу 13). Для злокачественных В-клеток характерен синтез аномально количества одиночного специфического Ig (моноклональная гаммапатия), отражающегося на электрофореграмме сыворотки как пик миеломного белка. Помимо синтеза полных молекул Ig может происходить образование и выход в кровь только легких (κ или λ) цепей Ig (называемых *белком Бенс-Джонса*). Поскольку этот белок отличается малой молекулярной массой, он часто экскретируется с мочой. Амилоидные отложения содержат те же легкие цепи белка. Почти у всех индивидов с миеломой и амилоидозом белок Бенс-Джонса присутствует в сыворотке и/или моче, однако у большинства пациентов с миеломой, имеющих свободные легкие цепи, амилоидоз не возникает. Отсюда очевидно, что присутствие белка Бенс-

ТАБЛИЦА 6.15 Классификация амилоидоза

Клинико-патологическая категория	Ассоциированные заболевания	Основной фибриллярный белок	Химически родственный белок-предшественник
Системный (генерализованный) амилоидоз			
Первичный амилоидоз (дискразии иммуноцитов с амилоидозом)	Множественная миелома и другие формы пролиферации моноклональных плазматических клеток	AL	Легкие цепи Ig, в основном λ
Вторичный амилоидоз (реактивный системный амилоидоз)	Хронические воспалительные заболевания	AA	Сывороточный амилоид А
Амилоидоз, ассоциированный с гемодиализом	Хроническая почечная недостаточность	A β_2 m	β_2 -Микроглобулин
Наследственный (семейный) амилоидоз			
Семейная средиземноморская лихорадка		AA	Сывороточный амилоид А
Семейная амилоидная нейропатия (несколько типов)		ATTR	Транстретин
Системный сенильный амилоидоз		ATTR	Транстретин
Локализованный амилоидоз			
Сенильный сердца	Болезнь Альцгеймера	A β	APP
Эндокринный			
Медулярная карцинома щитовидной железы		A Cal	Кальцитонин
Острова Лангерганса	Сахарный диабет типа II	AIAPP	Островковый амилоидный пептид
Изолированный амилоидоз предсердий		AANF	Предсердный натрийуретический фактор

APP — амилоидный белок-предшественник; Ig — иммуноглобулин.

Джонса хотя и необходимо, но недостаточно для возникновения амилоидоза. Будет ли белок Бенс-Джонса откладываться как амилоид, зависит от других факторов, в частности от типа продуцируемых легких цепей (*амилоидогенного потенциала*) и чувствительности к расщеплению.

У большинства индивидов с амилоидом AL-типа классическая множественная миелома или другое явное В-клеточное новообразование отсутствует; по традиции такие случаи классифицируют как первичный амилоидоз, т.к. клинические признаки определяются эффектами отложения амилоида, а не ассоциированным заболеванием. Однако практически во всех таких наблюдениях можно обнаружить моноклональные Ig и/или свободные легкие цепи. У большинства таких пациентов отмечается умеренное повышение в костном мозге числа плазматических клеток, секретирующих предположительно предшественники белка AL. Очевидно, что у этих пациентов в основе расстройства лежат дискразия плазматических клеток и продукция аномального белка, а не образование опухолевой массы.

Вторичный амилоидоз

При этой форме отложения амилоида распределяются системно и состоят из белка AA. Вторичный амилоидоз (реактивный системный амилоидоз) вторичен по отношению к ассоциированному воспалительному заболеванию. В свое время наиболее важными из таких

болезней были туберкулез, бронхоэктазы и хронический остеомиелит, однако после появления эффективной антимикробной химиотерапии значение этих заболеваний снизилось. В настоящее время вторичный амилоидоз стал более частым осложнением таких болезней, как ревматоидный артрит, другие заболевания соединительной ткани, в частности анкилозирующий спондилит, и воспалительные заболевания кишечника, особенно болезнь Крона и язвенный колит. Из перечисленных заболеваний наиболее часто встречается ревматоидный артрит. Амилоидоз у этих пациентов наблюдается в $\approx 3\%$ случаев и приобретает клиническое значение в 50% из них. Наркоманы, использующие подкожный путь введения героина, также имеют высокую частоту развития генерализованного вторичного амилоидоза. Пусковым механизмом амилоидоза здесь служат, вероятно, хронические кожные инфекции. Вторичный амилоидоз также может возникать в ассоциации с опухолями неиммунной природы, из них чаще всего наблюдаются почечно-клеточная карцинома и лимфома Ходжкина.

Амилоидоз, ассоциированный с гемодиализом

У пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на длительном гемодиализе, амилоидоз развивается в результате отложения β_2 -микроглобулина. В сыворотке лиц с заболеванием почек этот белок присутствует в высокой концентрации и сохраняется в кровотоке, т.к. не фильтруется через диализную мем-

брану. У пациентов часто возникает туннельный синдром запястья вследствие отложения β_2 -микроглобулина. Более чем у 50% пациентов при долговременном диализе (> 20 лет) появляются отложения амилоида в синовиальной ткани, суставах или оболочке сухожилий.

Наследственный амилоидоз

Описаны различные наследственные (семейные) формы амилоидоза. Большинство из них встречается редко и лишь в отдельных географических районах. Наиболее частым и лучше всего изученным является аутосомно-рецессивное расстройство, называемое *семейной средиземноморской лихорадкой* [168]. Этот аутовоспалительный синдром, ассоциированный с аномально высокой продукцией цитокина IL-1, клинически характеризуется приступами лихорадки, сопровождающейся воспалением серозных поверхностей, включая брюшину, плевру и синовиальную оболочку. Ген, обуславливающий заболевание, кодирует белок *тирин*, принадлежащий к комплексу белков, регулирующих воспаление посредством продукции провоспалительных цитокинов (см. главу 2) [169, 170]. Заболевание в основном поражает армян, арабов и евреев (испанского, португальского и североафриканского происхождения). Иногда оно ассоциируется с распространенным амилоидозом. Фибриллярные белки AA указывают, что эта форма амилоидоза родственна рецидивирующим приступам воспаления.

Аутосомно-доминантные наследственные заболевания характеризуются отложением амилоида в нервах периферической и вегетативной нервной системы. Эти семейные амилоидные полинейропатии описаны относительно различных частей света. При всех этих генетических расстройствах фибриллы состоят из мутантного транстиретина.

Локализованный амилоидоз

Иногда отложения амилоида ограничены одиночными органом или тканью и не затрагивают какие-либо другие участки организма. Отложения могут представлять собой легко определяемые узелковые массы или обнаруживаться лишь при микроскопическом исследовании. Узелковые отложения чаще всего встречаются в легких, гортани, коже, мочевом пузыре, языке и тканях около глаза. На периферии этих амилоидных масс часто присутствуют инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и плазматических клеток. В некоторых случаях амилоид состоит из белка AL, поэтому может представлять собой локализованную форму амилоида, происходящего из иммуноцитов.

Эндокринный амилоидоз

Микроскопические местные отложения амилоида можно обнаружить в некоторых опухолях эндокринных органов, например при медуллярной карциноме щитовидной железы, опухолях островков поджелудочной железы, феохромоцитоме и недифференцированной карциноме желудка, а также в островках Лангерганса при сахарном диабете типа II. При этих заболеваниях источником амилоидогенных белков, по-видимому, служат полипептидные гормоны (на-

пример, секретлируемые при медуллярной карциноме) или уникальные белки (например, островковый амилоидный полипептид).

Сенильный амилоидоз

Некоторые формы отложений амилоида возникают по мере старения организма. *Сенильный (старческий) системный амилоидоз* относится к системному отложению амилоида у пациентов в возрасте 70–80 лет. Поскольку доминирующей патологией этого возраста являются заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные, соответственно, с дисфункцией сердца, эту форму ранее называли *сенильным амилоидозом сердца*. Симптомами могут быть ограниченная кардиомиопатия и аритмии (см. главу 12). При этой форме амилоид состоит из нормальных молекул транстиретина. Кроме спорадических случаев сенильного системного амилоидоза известна и другая форма, поражающая преимущественно сердце и возникающая в результате отложения мутантного транстиретина. Приблизительно 4% представителей негроидной расы в США являются носителями мутантного аллеля, причем кардиомиопатия была идентифицирована как у гомозиготных, так и у гетерозиготных пациентов. Точное количество пациентов с этой мутацией и клинически выраженной болезнью сердца, неизвестно.

Морфология. Не существует постоянных или отличительных форм распределения отложений амилоида в органах и тканях для какой-либо из описанных категорий. Классическая локализация — почки, печень, селезенка, лимфоузлы, надпочечники, щитовидная железа и многие другие ткани. Макроскопически пораженные органы часто увеличены, восковидные, имеют плотную консистенцию. Если отложения достаточно велики, то нанесение йода на поверхность среза дает желтое окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое после аппликации серной кислоты.

Как указано ранее, гистологическая диагностика амилоидоза основана на особенностях окрашивания амилоида. Чаще всего используют метод окрашивания конго красным, после чего отложения амилоида приобретают розовый или красный цвет при обычном освещении. В поляризованном свете окрашенный конго красным амилоид дает ярко-зеленое двойное лучепреломление (см. рис. 6.50Б). Такая реакция является общей для всех форм амилоида и обусловлена перекрестной β -складчатой конфигурацией его фибрилл. Подтверждение можно получить с помощью электронной микроскопии. Амилоиды AA, AL и транстиретин различают, используя специфические иммуногистохимические методы. Поскольку типы распределения амилоида в органах при различных клинических формах амилоидоза варьируют, рассмотрим каждый из наиболее часто поражаемых органов отдельно.

Почки. Амилоидоз почек является наиболее частой и потенциально наиболее опасной формой заболевания. Почки могут иметь нормальные размеры и цвет или быть увеличенными, а в запущенных случаях иметь сальный вид и сморщиваться вследствие ишемии, вызванной сужением сосудов за счет отложения амилоида в стенках артерий и артериол.

Гистологические исследования выявили, что в основном амилоид откладывается в базальных мембранах клубочков, однако также поражаются интерстициаль-

ная перитубулярная ткань, артерии и артериолы. Гломерулярные отложения вначале выглядят как незначительные утолщения мезангиального матрикса, обычно сопровождающиеся неровным расширением базальной мембраны гломерулярных капилляров. Со временем мезангиальные отложения и отложения вдоль базальной мембраны вызывают сужение капилляров, а также искривление сосудистого пучка клубочка. С развитием гломерулярного амилоидоза просвет капилляров облитерируется и исчезающий клубочек заполняется слившейся массой или широкими переплетенными лентами амилоида (рис. 6.53).

Селезенка. Амилоидоз селезенки может не отразиться на ее величине, а может вызвать спленомегалию — от умеренной до выраженной (до 800 г). Существует две формы отложений амилоида в селезенке, причины которых неизвестны. В первом случае отложения в основном ограничиваются фолликулами селезенки с образованием подобных тапиоке гранул, видимых при макроскопическом исследовании. Это так называемая *саговая селезенка*. При другой форме амилоид откладывается в стенках синусов селезенки и захватывает соединительнотканную сеть красной пульпы. Слияние ранних отложений приводит к образованию больших, похожих на карту областей амилоидоза. Это так называемая *сальная* (напоминающая свиное сало) *селезенка*.

Печень. Отложения могут быть незаметными либо приводить к умеренной или выраженной гепатомегалии. Вначале амилоид появляется в пространстве Диссе, а затем неуклонно оттесняет соседние клетки печеночной паренхимы и синусоиды (см. рис. 6.50). Со временем происходят деформация и атрофия (в результате сдавливания), гепатоциты исчезают и обширные области печеночной паренхимы замещаются амилоидом. Часто вовлекаются сосуды и амилоид откладывается в перисинусоидальном пространстве. Функция печени обычно сохранена, несмотря на порой обширное вовлечение органа.

Сердце. Амилоидоз сердца (см. главу 12) может иметь любую форму системного амилоидоза. Сердце — главный орган, поражаемый при сенильном системном амилоидозе. Сердце может быть увеличенным и плотным, однако чаще при макроскопическом исследовании отклонения не обнаруживаются. Гистологическими изменениями могут быть локальные скопления амилоида под эндокардом и в миокарде между мышечны-

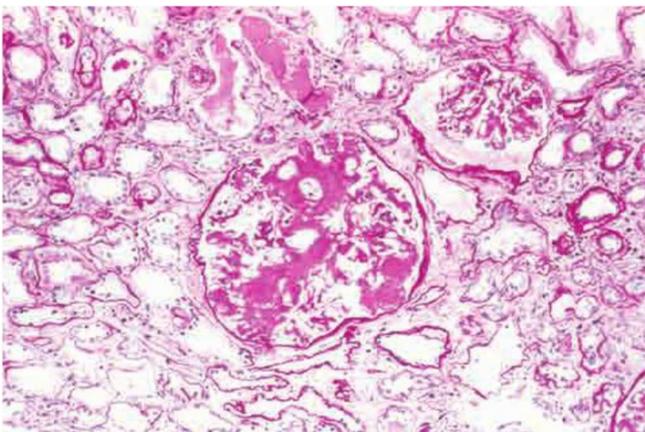


РИС. 6.53 Амилоидоз почки. Клубочек почти целиком облитерирован в результате массивного накопления амилоида.

ми волокнами. Распространение этих отложений в миокарде со временем вызывает компрессионную атрофию волокон миокарда. Если отложения амилоида располагаются субэндокардиально, могут произойти повреждения проводящей системы, отражающиеся у некоторых пациентов на электрокардиограмме.

Другие органы. Амилоидоз других органов встречается, как правило, в случае системных заболеваний. Обычными местами его локализации являются надпочечники, щитовидная железа и гипофиз. Может вовлекаться ЖКТ на любом уровне — от полости рта (десны, язык) до ануса. На ранних стадиях отложения амилоида появляются в кровеносных сосудах, однако могут распространяться на прилежащие области подслизистой и субсерозной ткани и мышц.

Узелковые отложения в языке могут вызвать макроглоссию, откуда возник термин *опухолеобразующий амилоид языка*. Дыхательные пути могут быть вовлечены локально или диффузно, начиная с гортани и заканчивая мельчайшими бронхиолами. Образуются амилоидные бляшки, поражаются также кровеносные сосуды (см. главу 28). Амилоидоз периферических и вегетативных нервов служит признаком некоторых амилоидных нейропатий. Отложения амилоида у пациентов на длительном гемодиализе наиболее выражены в связках запястья, что приводит к сдавливанию срединного нерва (туннельному синдрому запястья). У таких пациентов также могут быть обширные отложения амилоида в суставах.

Клинические признаки. Амилоидоз может быть обнаружен неожиданно как анатомическое изменение, не вызывающее клинических проявлений, но он также способен привести к летальному исходу. Симптомы зависят от размеров отложений и их локализации. Вначале клинические проявления часто неспецифичны: слабость, похудение, головокружение или обмороки. Позднее симптомы становятся более специфическими и чаще всего указывают на расстройства со стороны почек, сердца и ЖКТ.

Поражение почек вызывает протеинурию, которая может быть достаточно тяжелой, вплоть до нефротического синдрома (см. главу 20). Прогрессирующая облитерация клубочков в запущенных случаях в конце концов приводит к почечной недостаточности и уремии. Почечная недостаточность является обычной причиной смерти. **Амилоидоз сердца** может протекать как бессимптомная хроническая сердечная недостаточность. В более тяжелых случаях появляются нарушения проведения и аритмии, которые могут оказаться фатальными. Иногда амилоидоз сердца вызывает ограниченную форму кардиомиопатии, имитируя хронический рестриктивный перикардит (см. главу 12). **Амилоидоз ЖКТ** может быть совершенно бессимптомным или сопровождаться разнообразными признаками. **Амилоидоз языка** способен вызвать его значительное увеличение и утрату эластичности, что нарушает речь и затрудняет глотание. Отложения в желудке и кишечнике приводят к мальабсорбции, диарее и расстройствам пищеварения.

Диагностика амилоидоза зависит от обнаружения отложений амилоида в тканях. Для этой цели исследуют биоптаты почки, если есть клинические проявления со стороны этого органа, или ткани прямой кишки

и десен при подозрении на системный амилоидоз. Изучение аспиринов абдоминального жира, окрашенных конго красным, также можно использовать для диагностики системного амилоидоза. Тест вполне специфичен, однако его чувствительность низкая. При подозрении на амилоидоз, ассоциированный с иммуноцитами, следует провести электрофорез и иммуноэлектрофорез белков сыворотки и мочи. Исследование аспиринов костного мозга в таких случаях часто дает картину моноклонального плазмоцитоза даже в отсутствие явных признаков множественной миеломы. Сцинтиграфия с применением радиоактивно меченого компонента сывороточного амилоида Р (SAP) представляет собой быстрый и специфический тест, т.к. SAP связывается с отложениями амилоида, тем самым позволяя обнаружить его присутствие. Тест также дает возможность определить степень амилоидоза и оценить эффект проводимой терапии.

Прогноз для индивидов с генерализованным амилоидозом неблагоприятный. Медиана выживаемости пациентов с амилоидозом, ассоциированным с иммуноцитами (за исключением множественной миеломы), составляет 2 года после установления диагноза. При амилоидозе, ассоциированном с миеломой, прогноз еще хуже. Прогноз для индивидов с реактивным системным амилоидозом несколько лучше и в определенной степени зависит от лечения имеющихся расстройств. Есть сообщения о резорбции амилоида после проведенного лечения, однако такие случаи встречаются редко. В настоящее время разрабатывают новые терапевтические подходы, направленные на коррекцию неправильного свертывания белков и подавление фибриллогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akira S et al: Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124:783, 2006.
2. Krosggaard M, Davis MM: How T cells “see” antigen. *Nat Immunol* 6:239, 2005.
3. Jung D, Alt FW: Unraveling V(D)J recombination; insights into gene regulation. *Cell* 116:299, 2004.
4. Kuhns MS et al: Deconstructing the form and function of the TCR/CD3 complex. *Immunity* 24:133, 2006.
5. Carding SR, Egan PJ: Gammadelta T cells: functional plasticity and heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2:336, 2002.
6. Bendelac A et al: The biology of NKT cells. *Annu Rev Immunol* 25:297, 2007.
7. Davis SJ et al: The nature of molecular recognition by T cells. *Nat Immunol* 4:217, 2003.
8. Steinman RM, Banchereau J: Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 449:419, 2007.
9. Allen CD et al: Germinal-center organization and cellular dynamics. *Immunity* 27:190, 2007.
10. Lanier LL: NK cell recognition. *Annu Rev Immunol* 23:225, 2005.
11. Cyster JG: Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs. *Science* 286:2098, 1999.
12. von Andrian UH, Mempel TR: Homing and cellular traffic in lymph nodes. *Nat Rev Immunol* 3:867, 2003.
13. Bajenoff M et al: Highways, byways and breadcrumbs: directing lymphocyte traffic in the lymph node. *Trends Immunol* 28:346, 2007.
14. von Andrian UH, Mackay CR: T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 343:1020, 2000.

15. Klein J, Sato A: The HLA system. *N Engl J Med* 343:702; 782, 2000.
16. Hennecke J, Wiley DC: T cell receptor–MHC interactions up close. *Cell* 104:1, 2001.
17. Trombetta ES, Mellman I: Cell biology of antigen processing in vitro and in vivo. *Annu Rev Immunol* 23:975, 2005.
18. Thorsby E, Lie BA: HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: genes involved and possible mechanisms. *Transpl Immunol* 14:175, 2005.
19. Germain RN, Jenkins MK: In vivo antigen presentation. *Curr Opin Immunol* 16:120, 2004.
20. Greenwald RJ et al: The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 23:515, 2005.
21. Reiner SL: Development in motion: helper T cells at work. *Cell* 129:33, 2007.
22. Bettelli E et al: T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol* 8:345, 2007.
23. Steinman L: A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell–mediated tissue damage. *Nat Med* 13:139, 2007.
24. McHeyzer-Williams LJ et al: Helper T cell–regulated B cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 311:59, 2006.
25. Sallusto F et al: Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol* 22:745, 2004.
26. Kay AB: Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med* 344:30, 2001.
27. Galli SJ et al: The development of allergic inflammation. *Nature* 454:445, 2008.
28. Romagnani S: Cytokines and chemoattractants in allergic inflammation. *Mol Immunol* 38:881, 2002.
29. Stetson DB et al: Th2 cells: orchestrating barrier immunity. *Adv Immunol* 83:163, 2004.
30. Rothenberg ME, Hogan SP: The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 24:147, 2006.
31. Wills-Karp M, Ewart SL: Time to draw breath: asthma-susceptibility genes are identified. *Nat Rev Genet* 5:376, 2004.
32. Golden DB: What is anaphylaxis? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7:331, 2007.
33. Baumann U, Schmidt RE: The role of Fc receptors and complement in autoimmunity. *Adv Exp Med Biol* 495:219, 2001.
34. Jancar S, Sanchez Crespo M: Immune complex–mediated tissue injury: a multistep paradigm. *Trends Immunol* 26:48, 2005.
35. Nigrovic PA, Lee DM: Synovial mast cells: role in acute and chronic arthritis. *Immunol Rev* 217:19, 2007.
36. Gutcher I, Becher B: APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation. *J Clin Invest* 117:1119, 2007.
37. Russell JH, Ley TJ: Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol* 20:323, 2002.
38. Goodnow CC et al: Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature* 435:590, 2005.
39. Singh NJ, Schwartz RH: Primer: mechanisms of immunologic tolerance. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:44, 2006.
40. Walker LS, Abbas AK: The enemy within: keeping self-reactive T cells at bay in the periphery. *Nat Rev Immunol* 2:11, 2002.
41. Mathis D, Benoist C: Back to central tolerance. *Immunity* 20:509, 2004.
42. Mathis D, Benoist C: A decade of AIRE. *Nat Rev Immunol* 7:645, 2007.
43. Nemazee D: Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance. *Nat Rev Immunol* 6:728, 2006.
44. Schwartz RH: T cell anergy. *Annu Rev Immunol* 21:305, 2003.
45. Mueller DL: E3 ubiquitin ligases as T cell anergy factors. *Nat Immunol* 5:883, 2004.
46. Riley JL, June CH: The CD28 family: a T-cell rheostat for therapeutic control of T-cell activation. *Blood* 105:13, 2005.
47. Sakaguchi S, Powrie F: Emerging challenges in regulatory T cell function and biology. *Science* 317:627, 2007.
48. Zheng Y, Rudensky AY: Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. *Nat Immunol* 8:457, 2007.

49. Bidere N et al: Genetic disorders of programmed cell death in the immune system. *Annu Rev Immunol* 24:321, 2006.
50. Rieux-Laucat F: Inherited and acquired death receptor defects in human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Dir Autoimmun* 9:18, 2006.
51. Goodnow CC: Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell* 130:25, 2007.
52. Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 345:340, 2001.
53. Gregersen PK, Behrens TW: Genetics of autoimmune diseases—disorders of immune homeostasis. *Nat Rev Genet* 7:917, 2006.
54. Rioux JD, Abbas AK: Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature* 435:584, 2005.
55. Xavier RJ, Rioux JD: Genome-wide association studies: a new window into immune-mediated diseases. *Nat Rev Immunol* 8:631, 2008.
56. Gregersen PK et al: PTPN22: setting thresholds for autoimmunity. *Semin Immunol* 18:214, 2006.
57. Cho JH, Abraham C: Inflammatory bowel disease genetics: Nod2. *Annu Rev Med* 58:401, 2007.
58. Bach JF: Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun* 25 (Suppl):74, 2005.
59. Vanderlugt CL, Miller SD: Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2:85, 2002.
60. D'Cruz DP et al: Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 369:587, 2007.
61. Riemekasten G, Hahn BH: Key autoantigens in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 44:975, 2005.
62. Migliorini P et al: Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity* 38:47, 2005.
63. Hahn BH: Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 338:1359, 1998.
64. Keren DF: Antinuclear antibody testing. *Clin Lab Med* 22:447, 2002.
65. Koike Tet al: Antiphospholipid antibodies: lessons from the bench. *J Autoimmun* 28:129, 2007.
66. Fischer MJ et al: The antiphospholipid syndrome. *Semin Nephrol* 27:35, 2007.
67. Kyttaris VC et al: Systems biology in systemic lupus erythematosus: integrating genes, biology and immune function. *Autoimmunity* 39:705, 2006.
68. Morel L: Genetics of human lupus nephritis. *Semin Nephrol* 27:2, 2007.
69. Harley JB et al: Unraveling the genetics of systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 28:119, 2006.
70. Manderson AP et al: The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol* 22:431, 2004.
71. Fairhurst AM et al: Systemic lupus erythematosus: multiple immunological phenotypes in a complex genetic disease. *Adv Immunol* 92:1, 2006.
72. Yurasov S et al: B-cell tolerance checkpoints in healthy humans and patients with systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 1062:165, 2005.
73. Hoffman RW: T cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 113:4, 2004.
74. Rahman AH, Eisenberg RA: The role of toll-like receptors in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 28:131, 2006.
75. Banchereau J, Pascual V: Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity* 25:383, 2006.
76. Mackay F et al: B cells and the BAFF/APRIL axis: fast-forward on autoimmunity and signaling. *Curr Opin Immunol* 19:327, 2007.
77. White S, Rosen A: Apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 15:557, 2003.
78. Borchers AT et al: Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci* 1108:166, 2007.
79. Sigal LH: Basic science for the clinician 42: handling the corpses: apoptosis, necrosis, nucleosomes and (quite possibly) the immunopathogenesis of SLE. *J Clin Rheumatol* 13:44, 2007.
80. Calamia KT, Balabanova M: Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 22:148, 2004.
81. Schwartz MM: The pathology of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 27:22, 2007.
82. Stojanovich L et al: Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 6:421, 2007.
83. Hanly JG: Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 31:273, 2005.
84. Tincani A et al: Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology (Oxford)* 45 (Suppl 4):iv8, 2006.
85. Patel P, Werth V: Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin* 20:373, 2002.
86. Garcia-Carrasco M et al: Pathophysiology of Sjögren's syndrome. *Arch Med Res* 37:921, 2006.
87. Jonsson R et al: Sjögren's syndrome—a plethora of clinical and immunological phenotypes with a complex genetic background. *Ann N Y Acad Sci* 1108:433, 2007.
88. Witte T: Antifodrin antibodies in Sjögren's syndrome: a review. *Ann N Y Acad Sci* 1051:235, 2005.
89. James JA et al: Role of viruses in systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 13:370, 2001.
90. Varga J, Abraham D: Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 117:557, 2007.
91. Boin F, Rosen A: Autoimmunity in systemic sclerosis: current concepts. *Curr Rheumatol Rep* 9:165, 2007.
92. Sakkas LI et al: Mechanisms of disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:679, 2006.
93. Cepeda EJ, Reveille JD: Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 16:723, 2004.
94. Fonseca C et al: A polymorphism in the *CTGF* promoter region associated with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 357:1210, 2007.
95. Lemaire R et al: Fibrillin in Marfan syndrome and tight skin mice provides new insights into transforming growth factor-beta regulation and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 18:582, 2006.
96. Venables PJ: Mixed connective tissue disease. *Lupus* 15:132, 2006.
97. Jennette JC, Falk RJ: Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 19:10, 2007.
98. Guillevin L, Dorner T: Vasculitis: mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther* 9 (Suppl 2):S9, 2007.
99. Rocha PN et al: Effector mechanisms in transplant rejection. *Immunol Rev* 196:51, 2003.
100. Heeger PS: T-cell allorecognition and transplant rejection: a summary and update. *Am J Transplant* 3:525, 2003.
101. Colvin RB: Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 18:1046, 2007.
102. Truong LD et al: Acute antibody-mediated rejection of renal transplant: pathogenetic and diagnostic considerations. *Arch Pathol Lab Med* 131:1200, 2007.
103. Mitchell RN: Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. *Annu Rev Pathol* 4:19, 2009.
104. Tang IY et al: Immunosuppressive strategies to improve outcomes of kidney transplantation. *Semin Nephrol* 27:377, 2007.
105. Girlanda R, Kirk AD: Frontiers in nephrology: immune tolerance to allografts in humans. *J Am Soc Nephrol* 18:2242, 2007.
106. Shlomchik WD: Graft-versus-host disease. *Nat Rev Immunol* 7:340, 2007.
107. Casanova JL, Abel L: Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science* 317:617, 2007.
108. Cunningham-Rundles C, Ponda PP: Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol* 5:880, 2005.
109. Notarangelo L et al: Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 117:883, 2006.

110. Conley ME et al: Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development. *Immunol Rev* 203:216, 2005.
111. Schaffer AA et al: Deconstructing common variable immunodeficiency by genetic analysis. *Curr Opin Genet Dev* 17:201, 2007.
112. Castigli E, Geha RS: Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 117:740, 2006.
113. Latiff AH, Kerr MA: The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem* 44:131, 2007.
114. Durandy A et al: Pathophysiology of B-cell intrinsic immunoglobulin class switch recombination deficiencies. *Adv Immunol* 94:275, 2007.
115. Sullivan KE: DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Adv Exp Med Biol* 601:37, 2007.
116. Buckley RH: Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol* 22:625, 2004.
117. Kovanen PE, Leonard WJ: Cytokines and immunodeficiency diseases: critical roles of the gamma(c)-dependent cytokines interleukins 2, 4, 7, 9, 15, and 21, and their signaling pathways. *Immunol Rev* 202:67, 2004.
118. Blackburn MR, Kellems RE: Adenosine deaminase deficiency: metabolic basis of immune deficiency and pulmonary inflammation. *Adv Immunol* 86:1, 2005.
119. Sobacchi C et al: RAG-dependent primary immunodeficiencies. *Hum Mutat* 27:1174, 2006.
120. O'Shea JJ et al: Jak3 and the pathogenesis of severe combined immunodeficiency. *Mol Immunol* 41:727, 2004.
121. Reith W, Mach B: The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. *Annu Rev Immunol* 19:331, 2001.
122. Cavazzana-Calvo M et al: Gene therapy for severe combined immunodeficiency. *Annu Rev Med* 56:585, 2005.
123. Pike-Overzet K et al: New insights and unresolved issues regarding insertional mutagenesis in X-linked SCID gene therapy. *Mol Ther* 15:1910, 2007.
124. Ochs HD, Thrasher AJ: The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 117:725, 2006.
125. Sjöholm AG et al: Complement deficiency and disease: an update. *Mol Immunol* 43:78, 2006.
126. Cicardi M et al: C1 inhibitor: molecular and clinical aspects. *Springer Semin Immunopathol* 27:286, 2005.
127. Smith LJ: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Lab Sci* 17:172, 2004.
128. Frankel AD, Young JA: HIV-1: fifteen proteins and an RNA. *Annu Rev Biochem* 67:1, 1998.
129. Li L et al: Roles of HIV-1 auxiliary proteins in viral pathogenesis and host-pathogen interactions. *Cell Res* 15:923, 2005.
130. Rohr O et al: Regulation of HIV-1 gene transcription: from lymphocytes to microglial cells. *J Leukoc Biol* 74:736, 2003.
131. Stevenson M: HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 9:853, 2003.
132. Letvin NL, Walker BD: Immunopathogenesis and immunotherapy in AIDS virus infections. *Nat Med* 9:861, 2003.
133. Sierra S et al: Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol* 34:233, 2005.
134. Lusso P: HIV and the chemokine system: 10 years later. *EMBO J* 25:447, 2006.
135. Arenzana-Seisdedos F, Parmentier M: Genetics of resistance to HIV infection: role of co-receptors and co-receptor ligands. *Semin Immunol* 18:387, 2006.
136. Harris RS, Liddament MT: Retroviral restriction by APOBEC proteins. *Nat Rev Immunol* 4:868, 2004.
137. Greene WC, Peterlin BM: Charting HIV's remarkable voyage through the cell: basic science as a passport to future therapy. *Nat Med* 8:673, 2002.
138. Hazenberg MD et al: T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. *Nat Immunol* 1:285, 2000.
139. Simon V, Ho DD: HIV-1 dynamics in vivo: implications for therapy. *Nat Rev Microbiol* 1:181, 2003.
140. Grossman Z et al: CD4+ T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? *Nat Med* 8:319, 2002.
141. McCune JM: The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* 410:974, 2001.
142. Verani A et al: Macrophages and HIV-1: dangerous liaisons. *Mol Immunol* 42:195, 2005.
143. Larsson M: HIV-1 and the hijacking of dendritic cells: a tug of war. *Springer Semin Immunopathol* 26:309, 2005.
144. Blankson JN et al: The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu Rev Med* 53:557, 2002.
145. Wu L, KewalRamani VN: Dendritic-cell interactions with HIV: infection and viral dissemination. *Nat Rev Immunol* 6:859, 2006.
146. Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J: The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol* 5:69, 2005.
147. Haase AT: Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nat Rev Immunol* 5:783, 2005.
148. Brenchley JM et al: HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? *Nat Immunol* 7:235, 2006.
149. Gandhi RT, Walker BD: Immunologic control of HIV-1. *Annu Rev Med* 53:149, 2002.
150. Picker LJ: Immunopathogenesis of acute AIDS virus infection. *Curr Opin Immunol* 18:399, 2006.
151. Mellors JW et al: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167, 1996.
152. Peterlin BM, Trono D: Hide, shield and strike back: how HIV-infected cells avoid immune eradication. *Nat Rev Immunol* 3:97, 2003.
153. Johnson WE, Desrosiers RC: Viral persistence: HIV's strategies of immune system evasion. *Annu Rev Med* 53:499, 2002.
154. Deeks SG, Walker BD: Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity* 27:406, 2007.
155. Kaplan JE et al: Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 30 (Suppl 1):S5, 2000.
156. Scadden DT: AIDS-related malignancies. *Annu Rev Med* 54:285, 2003.
157. Yarchoan R et al: Therapy insight: AIDS-related malignancies—the influence of antiviral therapy on pathogenesis and management. *Nat Clin Pract Oncol* 2:406, 2005.
158. Ganem D: KSHV infection and the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 1:273, 2006.
159. Moore PS, Chang Y: Molecular virology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356:499, 2001.
160. Carbone A, Gloghini A: AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 130:662, 2005.
161. Einstein MH, Kadish AS: Anogenital neoplasia in AIDS. *Curr Opin Oncol* 16:455, 2004.
162. Murdoch DM et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther* 4:9, 2007.
163. McMichael AJ: HIV vaccines. *Annu Rev Immunol* 24:227, 2006.
164. Letvin NL: Correlates of immune protection and the development of a human immunodeficiency virus vaccine. *Immunity* 27:366, 2007.
165. Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349:583, 2003.
166. Pepys MB: Amyloidosis. *Annu Rev Med* 57:223, 2006.
167. Obici L et al: Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 1753:11, 2005.
168. van der Hilst JC et al: Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 5:87, 2005.
169. Stojanov S, Kastner DL: Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 17:586, 2005.
170. Ting JP et al: CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 6:183, 2006.

Опухоли

Номенклатура 292

Характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей 295

Степень дифференцировки и анаплазия 296

Темпы роста 299

Опухолевые стволовые клетки и клоны опухолевых клеток 300

Локальная инвазия опухолей 301

Метастазирование 302

Эпидемиология 304

Заболееваемость злокачественными опухолями 306

Распространенность в зависимости от региона и факторов окружающей среды 307

Возраст 308

Генетическая предрасположенность к злокачественным опухолям 308

Приобретенные предопухолевые состояния 310

Молекулярные основы канцерогенеза 312

Ключевые механизмы злокачественной трансформации 313

Автономность опухолевого роста: онкогены 315

Невосприимчивость к факторам, ингибирующим рост и старение клеток: гены-супрессоры опухолей 323

Уклонение от апоптоза 333

Безграничный потенциал репликации: теломераза 335

Ангиогенез 335

Инвазия и метастазирование 337

Геномная нестабильность как основной фактор, способствующий злокачественной трансформации 341

Стромальное микроокружение и канцерогенез 343

Метаболические изменения: эффект Варбурга 344

Нарушение регуляции генов, ассоциированных со злокачественными опухолями 345

Молекулярная основа многоступенчатого канцерогенеза 348

Канцерогенные агенты и их взаимодействие с клетками 350

Химический канцерогенез 350

Радиационный канцерогенез 353

Микробный канцерогенез 354

Иммунная защита от опухолей –

противоопухолевый иммунитет 358

Опухолевые антигены 359

Противоопухолевые эффекторные механизмы 361

Иммунный надзор и уклонение от иммунной защиты 362

Клинические аспекты опухолевого роста 363

Классификации и стадирование опухолей 366

Лабораторная диагностика злокачественных опухолей 367

Злокачественные опухоли — вторая причина смерти в США, уступающая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. Помимо высокой смертности злокачественные новообразования приносят значительные моральные и физические страдания пациентам. Трудно ответить на вопрос, когда будет разработан метод лечения злокачественных опухолей, поскольку злокачественные опухоли — это не одна болезнь, а множество заболеваний, характеризующихся тяжелыми нарушениями регуляции роста. Отдельные опухолевые заболевания, такие как лимфома Ходжкина, являются курабельными, тогда как другие, например аденокарцинома поджелудочной железы, плохо поддаются лечению и практически всегда заканчиваются летальным исходом. Единственная возможность контролировать опухолевый рост — раскрыть его патогенез. Молекулярные механизмы патогенеза успешно изучают. Появились обнадеживающие новости: в конце последнего десятилетия XX в. и начале XXI в. в США отмечено снижение показателей смертности от онкологических заболеваний среди мужчин и женщин [1].

В этой главе рассмотрены доброкачественные и злокачественные опухоли, их морфологические и биологические особенности, а также молекулярные механизмы канцерогенеза. Обсуждены вопросы взаимодействия организма-хозяина и опухоли и ответа организма на рост опухоли.

Номенклатура

Термин *неоплазия* буквально означает «новый рост», т.е. *новообразование*. Термин *опухоль* в значении припухлости при воспалении не используют; таким образом, в настоящее время термин «опухоль» является синонимом термина «неоплазия». Новообразования изучает наука *онкология* (от греч. *oncos* — опухоль).

Хотя все медики понимают, что означает неоплазия, тем не менее дать точное определение — сложная задача. Английский онколог Р.А. Виллис дал следующее определение [2]: «Опухоль — патологическая и избыточная масса ткани, рост которой нескоординирован, превышает таковой в нормальных тканях и сохраняется в той же чрезмерной мере после прекращения действия стимулов, его вызвавших». Известно, что рост опухоли, продолжающийся даже после прекращения действия вызвавшего ее фактора, является результатом повреждения генома в прогенеторных клетках. В результате этих генетических изменений неоплазия приобретает нерегулируемый и автономный (независимый от физиологических регуляторных стимулов) рост, хотя в определенной степени зависимый от поступления питательных веществ из организма-хозяина (опухоленосителя) и кровоснабжения. Как будет представлено далее, вся популяция опухолевых клеток берет начало от единственной клетки с генетическими перестройками, что позволяет говорить о *моноклональном* происхождении опухолей.

Опухоль считают *доброкачественной*, когда микроскопические и макроскопические особенности свидетельствуют о ее доброкачественном характере: она

является локализованной, не распространяется на другие участки, поддается местному хирургическому удалению, не приводит к смерти пациента. Следует отметить, однако, что иногда доброкачественные опухоли проявляются не только локальными процессами, но и вызывают серьезные болезни (см. далее).

Злокачественные опухоли называют *раковыми* *опухолями*, *раком* (от лат. *carcer* — краб, рак) из-за способности опухоли инфильтрировать любые ткани (врастать в них). Злокачественность применительно к новообразованиям означает, что опухоль может прорастать и разрушать прилежащие структуры, распространяться на отдаленные участки (метастазировать) и вызвать смерть пациента. Не все злокачественные опухоли обязательно заканчиваются летальным исходом, некоторые удается диагностировать на ранних стадиях и успешно лечить, но диагноз «злокачественная опухоль» по-прежнему остается опасным сигналом.

Все опухоли, доброкачественные и злокачественные, имеют два основных структурных компонента: (1) *паренхиму*, построенную из опухолевых клеток; (2) *строму*, построенную из соединительной ткани, кровеносных сосудов и клеток воспалительного инфильтрата организма-хозяина. Паренхиматозные опухолевые клетки в значительной степени определяют биологическое поведение опухоли и ее патологические последствия, однако рост и развитие опухоли также зависят от ее стромы. Строма крайне важна для роста неоплазии, т.к. обеспечивает адекватное кровоснабжение и образует структурную основу, необходимую для роста паренхиматозных клеток. Кроме того, стромальные и паренхиматозные опухолевые клетки осуществляют двухсторонние межклеточные взаимодействия, напрямую определяющие рост опухоли. В некоторых опухолях строма развита слабо, в результате опухоль приобретает мягкую и дрябловатую консистенцию. В других случаях паренхиматозные клетки стимулируют формирование обильной стромы, богатой коллагеном, этот процесс называют *десмоплазией*. Некоторые опухоли с выраженной десмопластической реакцией, например рак молочной железы, имеют твердую консистенцию. Их называют *скиррозными*.

Доброкачественные опухоли. Названия доброкачественных опухолей образуются путем присоединения суффикса *-ом* к типу клеток, из которых развивается опухоль. Это, как правило, относится к опухолям мезенхимального происхождения. Например, доброкачественную опухоль из фиброзной ткани называют *фибромой*, из хрящевой ткани — *хондромой*. Напротив, номенклатура доброкачественных эпителиальных опухолей более сложна. В одних случаях их классифицируют на основе микроскопических особенностей, в других — по макроскопическому виду, в третьих — по клеточному происхождению.

Например, термин *аденома* используют для обозначения доброкачественных неоплазий из железистого эпителия, формирующего железистые структуры. Доброкачественную эпителиальную опухоль из клеток почечных канальцев, формирующую железистоподобные структуры, следует называть *аденомой*, как и

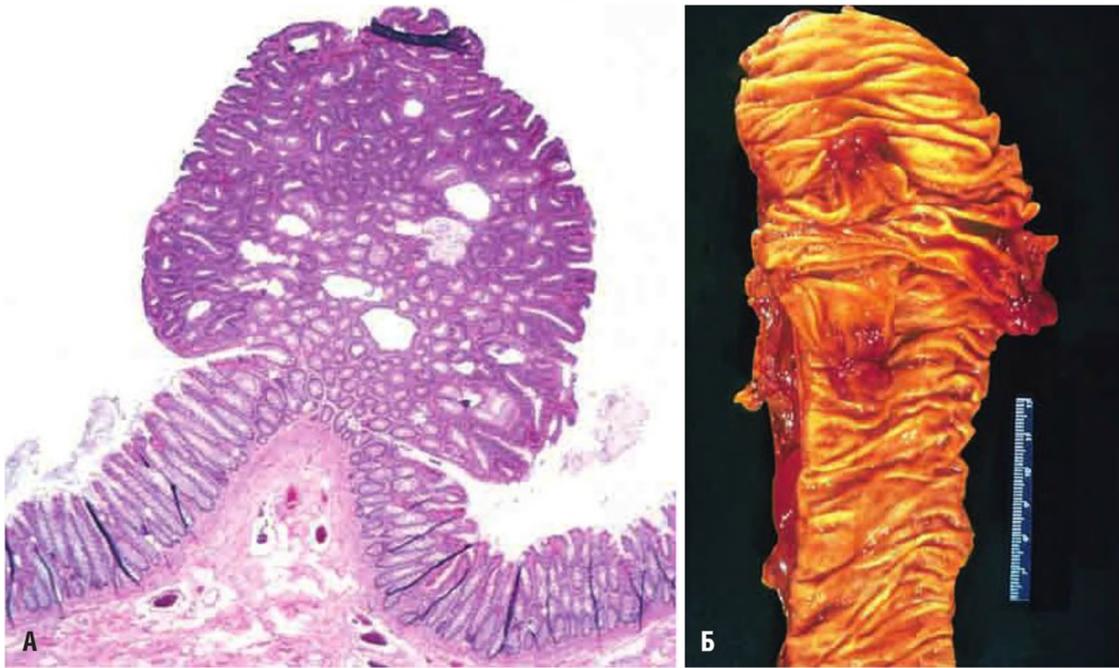


РИС. 7.1 Полип толстой кишки. (А) Доброкачественная железистая опухоль (аденома), выступающая в просвет толстой кишки и соединяющаяся со слизистой оболочкой посредством развитой ножки. (Б) Макропрепарат первичных множественных полипов толстой кишки.

опухоль коры надпочечников, не образующую железистых структур. *Папилломы* — доброкачественные эпителиальные опухоли, растущие на поверхности в виде микроскопических или макроскопических пальцевидных или бородавчатых выростов. При наличии в аденомах крупных кистозных полостей, как это бывает в яичниках, их называют *цистаденомами*. В некоторых опухолях формируются сосочковые структуры, выпячивающиеся в просвет кист; такие опухоли называют *сосочковыми цистаденомами*. В случае, когда опухоль (как доброкачественная, так и злокачественная) макроскопически имеет вид образования, растущего на поверхности слизистых оболочек и выпячивающегося в просвет полых органов, например желудка или кишки, ее называют *полипом* (рис. 7.1).

Злокачественные опухоли. Номенклатура злокачественных опухолей аналогична таковой доброкачественных опухолей с определенными дополнениями и исключениями. Злокачественные опухоли, возникающие из мезенхимальной ткани или ее производных, называют *саркомами* (от греч. *sar* — мясо рыбы) за их внешнее сходство с разделанной рыбой из-за малого количества соединительнотканной стромы (например, фибросаркома, хондросаркома, лейомиосаркома и рабдомиосаркома). Злокачественные неоплазии эпителиального происхождения из клеток всех трех эмбриональных листков называют *карциномами*. Злокачественные новообразования из эпителия кожи имеют эктодермальное происхождение, их тоже называют карциномами. Карциномами также являются злокачественные опухоли из эпителия почечных канальцев, имеющего мезодермальное происхождение, и злокачественные опухоли из покровного эпителия кишки, возникающего из эктодермы. Карциномы классифи-

цируют на типы. Злокачественные опухоли, в которых опухолевые клетки напоминают многослойный плоский эпителий, называют *плоскоклеточными карциномами*, а новообразование из эпителия, формирующего железистые структуры, — *аденокарциномами*¹. В некоторых случаях возможно определить ткане- или органоспецифичность. Иногда название карциномы отражает название ткани или органа, в котором развивается опухоль, например *почечно-клеточная карцинома*, *бронхогенная плоскоклеточная карцинома*. Однако нередко опухоль построена из недифференцированных клеток неизвестного тканевого происхождения, в таком случае ее следует называть *недифференцированной карциномой*.

Паренхиматозные клетки в доброкачественных и злокачественных опухолях схожи между собой, как будто они развились из общей прогенеторной клетки. Действительно, неоплазии имеют моноклональное происхождение (см. далее). В некоторых случаях опухолевые клетки могут подвергнуться дивергентной дифференцировке, в результате формируются *смешанные опухоли*. Типичный пример — *смешанная опухоль слюнной железы*. В этих опухолях есть развитый эпителиальный компонент, расположенный среди миксоматозной стромы, напоминающей хрящ, и островков хрящевой и костной ткани (рис. 7.2). Полагают, что все эти элементы опухоли происходят из одной клетки-предшественника эпителиальных и миоэпителиальных клеток слюнных желез. Для таких опухолей используют специальный термин — *плеоморфная аденома*. Большинство опухолей, включая

¹ Карциномы из переходного эпителия называют переходноклеточными карциномами. — *Прим. научн. ред. перев.*

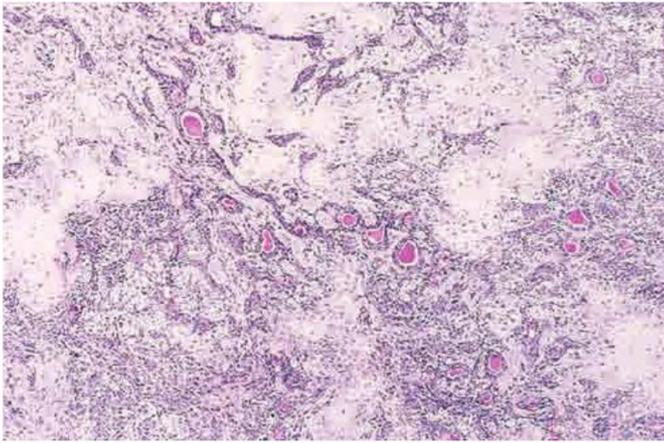


РИС. 7.2 Смешанная опухоль околоушной слюнной железы содержит эпителиальные клетки, формирующие трубочки, и миксоматозную строму, которая напоминает хрящ [предоставлено Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

смешанные, построены из клеток одного зародышевого листка. Плеоморфные смешанные опухоли не следует смешивать с *тератомами*, которые построены из зрелых или незрелых клеток и тканей, являющихся производными двух, а иногда и всех трех зародышевых листков. Тератомы возникают из тотипотентных клеток, которые присутствуют в нормальных яичниках и семенниках, а также в секвестрированных патологических остатках эмбриональной ткани по ходу срединной линии. Такие тотипотентные клетки обладают способностью дифференцироваться в любые типы клеток взрослого организма, поэтому неудивительно, что в опухолях из таких клеток обнаруживаются беспорядочно расположенные элементы, являющиеся подобием разнообразных тканей — костной, эпителиальной, мышечной, жировой, нервной и других. В случае высокой дифференцировки всех компонентов опухоли говорят о *доброкачественной (зрелой) тератоме*; при уменьшении степени дифференцировки тератому считают *незрелой*, потенциально или явно *злокачественной*.

ной. Если такая опухоль развивается в яичниках, ее называют *кистозной тератомой (дермоидной кистой)*. Она располагается строго по линиям эктодермы и содержит волосяные фолликулы, сальные железы, зачатки зубов и т.д. (рис. 7.3).

Номенклатура наиболее часто встречающихся опухолей представлена в табл. 7.1. Отмечается ряд явных несоответствий в названиях некоторых неоплазий. Например, такие наименования, как *лимфома*, *мезотелиома*, *меланома* и *семинома*, звучат как названия доброкачественных опухолей, хотя их широко используют в медицинской практике для обозначения злокачественных неоплазий. Есть и другие случаи неточной терминологии. *Гамартома* — это опухолевидное доброкачественное образование из неправильно развитой зрелой ткани, присущей данному органу. Гамартома относится к мальформациям, несмотря на то что в названии имеется суффикс *-ом*. Например, хондроматозная гамартома легкого содержит островки дезорганизованной, но гистологически нормальной хрящевой ткани, бронхиального эпителия и сосудов. В то же время во многих гамартомах легких обнаруживается клональность по повторяющейся транслокации генов, кодирующих синтез белков хроматина [3]. Таким образом, по своим молекулярно-морфологическим характеристикам гамартотомы легких имеют опухолевое происхождение, поэтому наличие суффикса *-ом* в названии оправданно. Другим примером неточного употребления термина является *хористома*. Эту врожденную аномалию правильнее называть *клеточной гетеротопией*. Примером может служить обнаружение зрелой и правильно построенной ткани поджелудочной железы, островки которой можно обнаружить в подслизистой оболочке желудка, двенадцатиперстной кишки или тонкой кишки. Такие гетеротопии могут содержать островки Лангерганса и экзокринной паренхимы. Использование термина *хористома*, означающего опухоль, в случаях тканевых гетеротопий приводит к неверной интерпретации процесса. Несмотря на то что терминология неоплазий совсем не проста, ее использование является важным, т.к. это

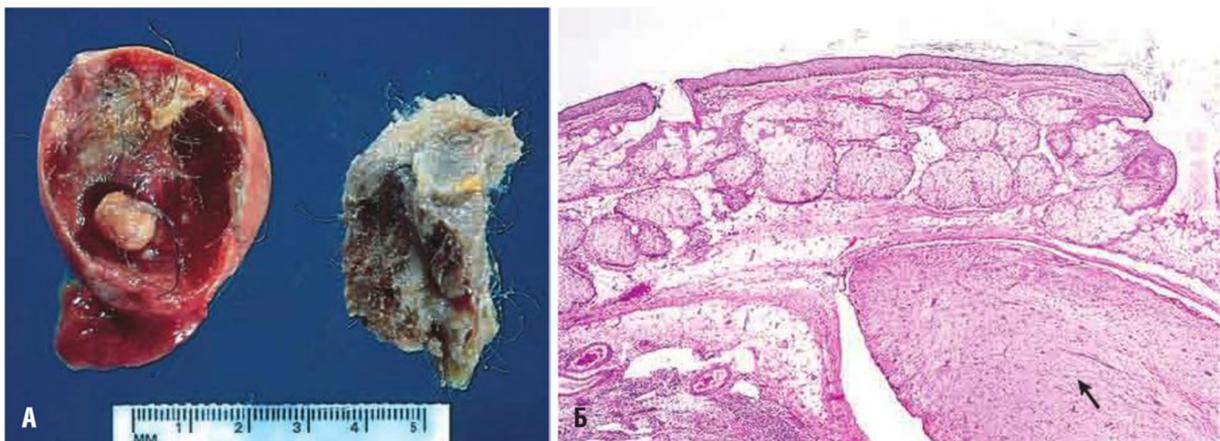


РИС. 7.3 (А) Макроскопический вид разреза кистозной тератомы яичника. Обратите внимание на присутствие волосяных фолликулов, сальных желез, зачатков зубов. (Б) Микроскопический вид той же опухоли, содержащей элементы кожи, потовых желез, жировую ткань и участки нервной ткани (стрелка).

ТАБЛИЦА 7.1 Номенклатура опухолей

Гистогенез	Доброкачественные	Злокачественные
Паренхима представлена одним типом клеток		
Опухоли мезенхимального происхождения		
Производные соединительной ткани	Фиброма Липома Хондрома Остеома	Фибросаркома Липосаркома Хондросаркома Остеосаркома
Производные эндотелиальных и связанных с ними клеток		
Кровеносные сосуды	Гемангиома	Ангиосаркома
Лимфатические сосуды	Лимфангиома	Лимфангиосаркома
Синовиальные оболочки		Синовиальная саркома
Серозные оболочки		Мезотелиома
Мозговые оболочки	Менингиома	Инвазивная менингиома
Производные кроветворной и лимфоидной ткани		
Кроветворные клетки		Лейкемии
Лимфоидная ткань		Лимфомы
Производные мышечной ткани		
Клетки гладких мышц	Лейомиома	Лейомиосаркома
Клетки поперечнополосатых мышц	Рабдомиома	Рабдомиосаркома
Опухоли из эпителия		
Многослойный плоский эпителий	Плоскоклеточная папиллома	Плоскоклеточная (эпидермоидная) карцинома
Базальные клетки кожи и ее придатков		Базально-клеточная карцинома
Железистый эпителий	Аденома Папиллома Цистаденома	Аденокарцинома Сосочковая карцинома Цистаденокарцинома
Дыхательные пути	Бронхиальная аденома	Бронхогенная карцинома
Почечный эпителий	Тубулярная аденома почки	Почечно-клеточная карцинома
Печеночные клетки	Аденома печени	Гепатоцеллюлярная карцинома
Переходный эпителий мочевыводящих путей	Переходно-клеточная папиллома	Переходно-клеточная карцинома
Эпителий плаценты	Пузырный занос	Хорионкарцинома
Эпителий яичек (зародышевые клетки)		Семинома Эмбриональная карцинома
Меланоцитарные опухоли	Невус	Злокачественная меланома
Паренхима представлена несколькими типами клеток — производными одного зародышевого листка (смешанные опухоли)		
Слюнные железы	Плеоморфная аденома (смешанная опухоль слюнной железы)	Злокачественная смешанная опухоль слюнной железы
Почечная бластома		Опухоль Вильмса
Паренхима представлена несколькими типами клеток — производными нескольких зародышевых листков (тератогенные опухоли)		
Тотипотентные клетки гонад и эмбриональных зачатков	Зрелая тератома, дермоидная киста	Незрелая тератома, тератокарцинома

условный язык, с помощью которого классифицируют опухоли с учетом их природы и клинического поведения.

Характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей

Ничто не может быть важнее для пациента с новообразованием, чем узнать, что опухоль является доброкачественной. В большинстве случаев диагностику с высокой точностью можно провести на основании общепринятых клинических и анатомических критериев дифференциальной диагностики. Однако в ряде случаев поставить правильный диагноз непросто.

Определенные особенности опухоли могут одновременно указывать на ее доброкачественный и злокачественный характер. В ряде случаев, несмотря на усилия патолога, определить тип опухоли не удастся. По определенным морфологическим признакам можно предполагать доброкачественный характер опухоли, тогда как другие признаки указывают на ее злокачественность. В отдельных случаях отсутствует идеальная конкордантность между внешними проявлениями опухоли и ее биологическим поведением. В таких ситуациях может быть полезным определение молекулярного профиля неоплазии (см. далее) и использование дополнительных молекулярных тестов. Иногда доброкачественное строение опухоли скрывает ее агрессивную природу, но в целом разграничить доброкачественные и злокачественные опухоли можно на

основании степени дифференцировки и анаплазии опухолевых клеток, скорости роста, локальной инвазии и наличия метастазов.

СТЕПЕНЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И АНАПАЗИЯ

Степень дифференцировки паренхиматозных опухолевых клеток определяется по их морфологическому и функциональному сходству с нормальными зрелыми клетками тканей; отсутствие дифференцировки носит название *анаплазии*. Доброкачественные опухоли построены из зрелых, хорошо дифференцированных клеток (рис. 7.4, 7.5). Доброкачественная опухоль из адипоцитов (липома) состоит из зрелых жировых клеток и напоминает зрелую жировую клетчатку, что в ряде случаев не дает возможности идентифицировать опухолевую природу процесса при микроскопическом

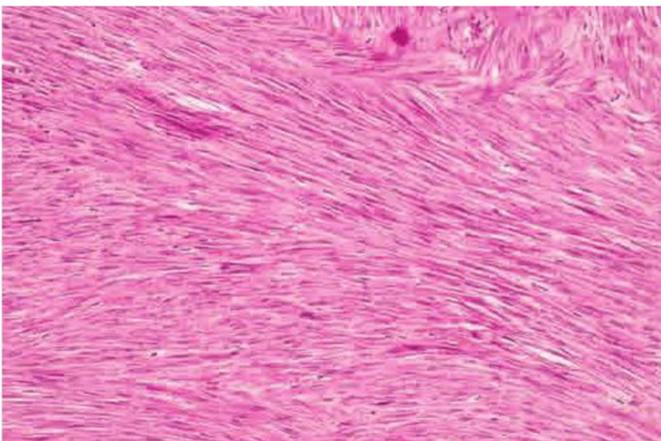


РИС. 7.4 Лейомиома матки. Доброкачественная, хорошо дифференцированная опухоль содержит переплетающиеся пучки опухолевых клеток гладких мышц, которые по внешнему виду идентичны нормальным лейомиоцитам миометрия.

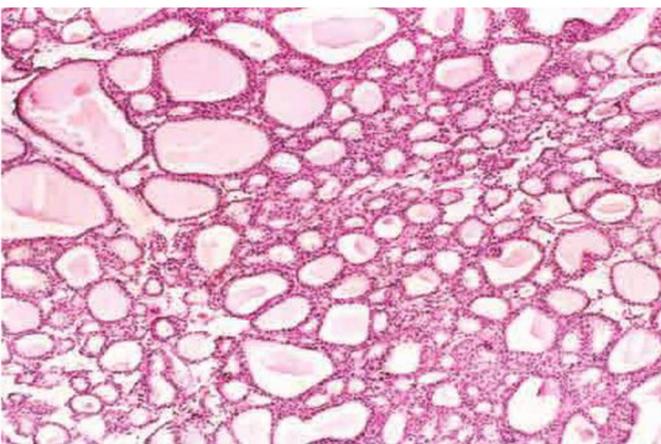


РИС. 7.5 Доброкачественная опухоль (аденома) щитовидной железы. Обращает на себя внимание нормальный вид (хорошо дифференцированный) фолликулов щитовидной железы, заполненных коллоидом [предоставлено Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

исследовании отдельных клеток. Только рост этих клеток в виде узла позволяет правильно поставить диагноз. В хорошо дифференцированных доброкачественных опухолях митозы наблюдаются крайне редко и имеют нормальную конфигурацию.

Злокачественные неоплазии отличаются широким диапазоном дифференцировки паренхиматозных опухолевых клеток: от хорошо дифференцированных (рис. 7.6) до полностью недифференцированных неоплазий. Например, высокодифференцированные аденокарциномы щитовидной железы могут содержать кажущиеся нормальными фолликулы, а некоторые плоскоклеточные карциномы построены из клеток, не отличающихся от нормальных клеток плоского эпителия (рис. 7.7). Иногда такие опухоли трудно отличить от доброкачественных гиперплазий. Промежуточное место между злокачественными опухолями крайних степеней дифференцировки занимают так называемые *умеренно дифференцированные* злокачественные опухоли.

Злокачественные опухоли, построенные из недифференцированных клеток, называют *анаплазированными*. Утрата дифференцировки, или анаплазия, — отличительный признак злокачественности. Буквальное значение термина «анаплазия» — «возврат к прошлому», что соответствует процессу дедифференцировки (утраты структурной и функциональной дифференцировки нормальной клетки). В настоящее время полагают, что большинство злокачественных опухолей возникают не в результате дедифференцировки зрелых нормальных клеток, а развиваются из не полностью дифференцированных клеток, по свойствам подобных стволовым клеткам, например из тканевых стволовых клеток (см. главу 3). Высокодифференцированные опухоли (см. рис. 7.7) построены из дочерних

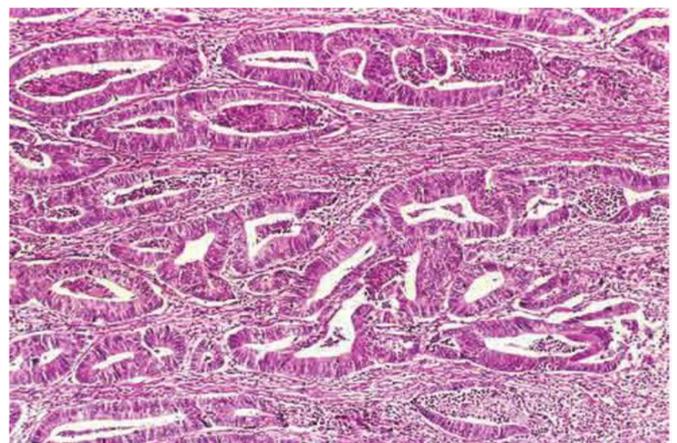


РИС. 7.6 Злокачественная опухоль (аденокарцинома) толстой кишки. Обратите внимание, что по сравнению с нормальными железами доброкачественной опухоли, имеющими правильную форму (см. рис. 7.5), железы, пораженные злокачественной опухолью, отличаются неправильной формой и размерами. Эта опухоль относится к дифференцированным, поскольку в ней сохраняется способность образовывать железистые структуры. Железы, пораженные злокачественной опухолью, инфильтрируют мышечную пластинку толстой кишки [предоставлено Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

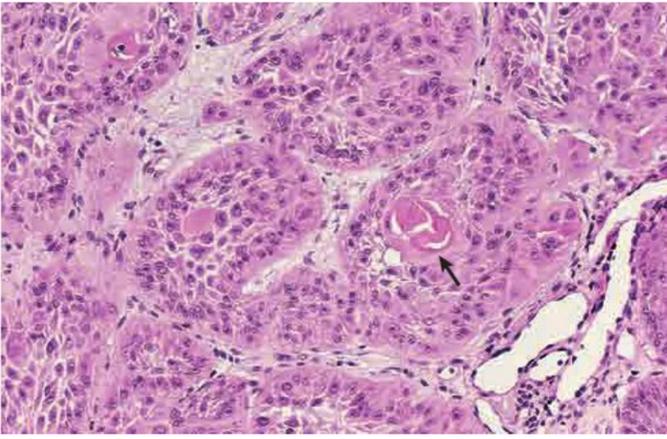


РИС. 7.7 Высокодифференцированная плоскоклеточная карцинома кожи. Клетки опухоли поразительно похожи на нормальный плоский эпителий, содержат межклеточные мостики и скопления кератиновых «жемчужин» (стрелка) [предоставлено Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

клеток злокачественных опухолевых стволовых клеток и частично сохраняют способность к дифференцировке, в то время как в низкодифференцированных опухолях эта способность утрачивается.

С анаплазией часто сочетается целый ряд морфологических изменений:

- **полиморфизм.** Клетки опухоли и их ядра отличаются значительным полиморфизмом — выраженной вариабельностью по размерам и форме (рис. 7.8). Таким образом, клетки в пределах одной опухоли не являются мономорфными, а представлены и крупными клетками, размеры которых в несколько раз превышают размеры соседних, и мелкими примитивными клетками;
- **нарушение структуры ядра.** Характерным является обилие хроматина в ядрах и их выраженное темное окрашивание (*гиперхромия*). Ядра опухолевых клеток имеют диспропорционально круп-

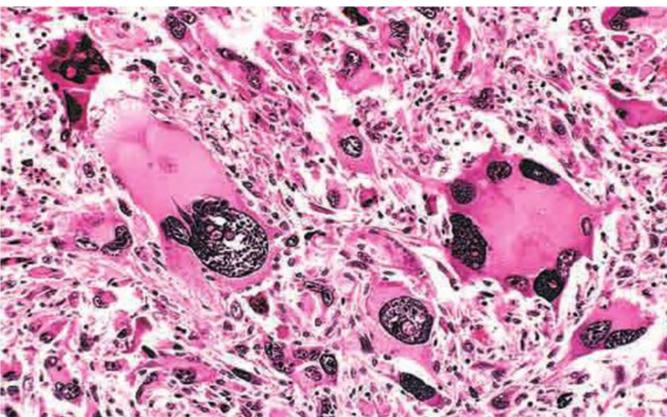


РИС. 7.8 Анаплазированная опухоль скелетных мышц (рабдомиосаркома). Обратите внимание на выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, гиперхромия ядер и наличие опухолевых гигантских клеток [предоставлено Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

ные размеры, ядерно-цитоплазматическое соотношение может достигать 1 : 1 вместо 1 : 4 или 1 : 6 в норме. Ядра неправильной формы, хроматин ядер грубый и крупноглыбчатый и конденсируется под кариолеммой. Обычно в таких ядрах обнаруживаются крупные ядрышки;

- **митозы.** В отличие от высокодифференцированных неоплазий в низкодифференцированных и недифференцированных злокачественных опухолях отмечается большое количество митозов, что связано с высокой пролиферативной активностью паренхиматозных клеток этих опухолей. Присутствие митозов, однако, не всегда свидетельствует о злокачественности опухоли или наличии опухолевой ткани. Многие нормальные ткани организма имеют высокие темпы обновления, например костномозговая ткань, в которой обнаруживаются множественные митотические фигуры, а также неопухолевые патологические процессы, сопровождающиеся пролиферацией клеток, включая гиперпластические реакции. Большее значение для подтверждения злокачественного характера опухоли имеет обнаружение атипичных, уродливых митотических фигур с триполярным, четырехполярным или мультиполярным митотическим веретеном (рис. 7.9);
- **утрата полярности.** Анаплазированные клетки обычно не способны поддерживать взаимную ориентацию в тканевых структурах (т.е. теряют нормальную полярность). Небольшие и крупные комплексы опухолевых клеток растут анархично и дезорганизованно;
- **другие изменения.** К другим проявлениям анаплазии относится образование опухолевых гигантских клеток, содержащих одно или множество гиперхромных ядер (см. рис. 7.8). Эти гигантские клетки не следует путать с клетками воспалительного ответа — гигантскими клетками Пирогова–Лангханса и гигантскими клетками инородных тел, имеющими макрофагальное (монокитарное) происхождение и содержащими

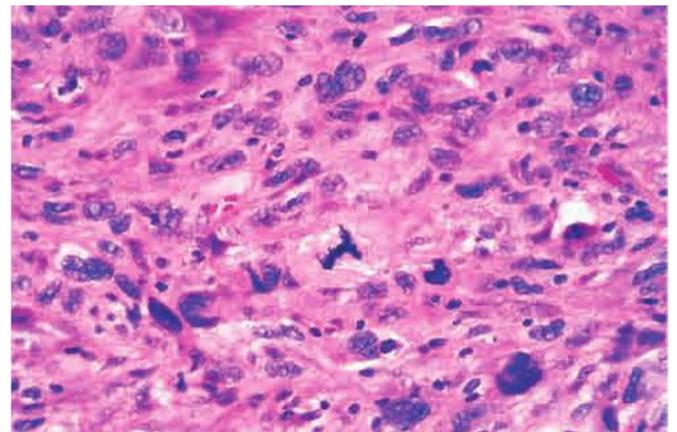


РИС. 7.9 Анаплазированные опухолевые клетки, различные по величине и форме, при большом увеличении. В центре выделяется опухолевая клетка с атипичным триполярным веретеном.

множество нормальных мелких ядер. Следует также отметить, что растущей опухоли нужно достаточное кровоснабжение, тогда как в стро-ме оно недостаточное, поэтому во многих анапластических опухолях появляются центрально расположенные крупные очаги ишемического некроза.

В заключение рассмотрим процессы метаплазии и дисплазии. *Метаплазия* — это процесс замены одного типа клеток другим. Метаплазия наблюдается в местах повреждения тканей, репарации и регенерации. Часто сформировавшиеся ткани более приспособлены к изменившимся факторам окружающей среды. Например, при гастроэзофагальном рефлюксе повреждение плоского эпителия пищевода приводит к его замещению железистым эпителием (желудочным или кишечным), который более устойчив к воздействию кислот среды. *Дисплазия* — термин, буквально означающий «нарушение роста». Дисплазия часто присутствует в метаплазированной ткани, но это не значит, что метаплазированная ткань обязательно одновременно является и дисплазированной. Дисплазия встречается в основном в эпителиальной ткани и характеризуется утратой единообразия отдельных клеток и их ориентации в тканевых структурах. Клетки в очагах дисплазии содержат гиперхромные ядра крупных размеров и отличаются полиморфизмом, а также высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Не исключено нарушение структуры ткани. Примером может служить дисплазия плоского эпителия, при которой нарушается созревание клеток базального слоя, имеющих цилиндрическую форму. Они становятся уплощенными и располагаются в поверхностных слоях, эпителий замещается темными клетками базального типа, распространяющимися в толще эпителиального пласта. Митотические фигуры встречаются чаще обычного. Нередко они имеют необычную локализацию в эпителиальной структуре. Например, в многослойном плоском эпителии митозы выявляются не только в

базальных слоях, где они находятся в норме, но и в других слоях и даже среди поверхностных клеток. В случае выраженных диспластических изменений и распространения их по всей толще эпителиального пласта при сохранной базальной мембране говорят о *карциноме in situ* (рис. 7.10), являющейся преинвазивной стадией злокачественных новообразований. При проникновении опухолевых клеток через базальную мембрану карцинома становится *инвазивной*. Часто в сохранной ткани вблизи инвазивной карциномы выявляются очаги дисплазии, а в определенных ситуациях, таких как длительное курение сигарет и развитие пищевода Барретта, тяжелая дисплазия эпителия нередко предшествует развитию рака. Однако прогрессирование дисплазии в злокачественную опухоль не является обязательным процессом. Умеренная дисплазия не захватывает всего эпителиального пласта и может иметь обратимый характер в случае устранения причины, ее вызывающей, и восстановления нормального эпителия. Прогрессирование карциномы *in situ* в инвазивную злокачественную опухоль может занять годы.

Вероятно, чем выше уровень дифференцировки трансформированных клеток, тем ближе они по своим функциональным характеристикам к нормальным клеткам. В связи с этим доброкачественные и высокодифференцированные карциномы эндокринных желез часто имеют такую же способность к продукции гормонов, как и исходная зрелая ткань. Для диагностики таких опухолей используют факт повышения уровней гормонов в крови. Высокодифференцированная плоскоклеточная карцинома продуцирует цитокератин, а высокодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома продуцирует желчь. Анаплазированные, недифференцированные опухолевые клетки независимо от их гистогенеза теряют сходство с исходными зрелыми тканями, в которых они возникли. В некоторых случаях опухоли проявляют непредвиденную функциональную активность. В ряде опухолей продуциру-

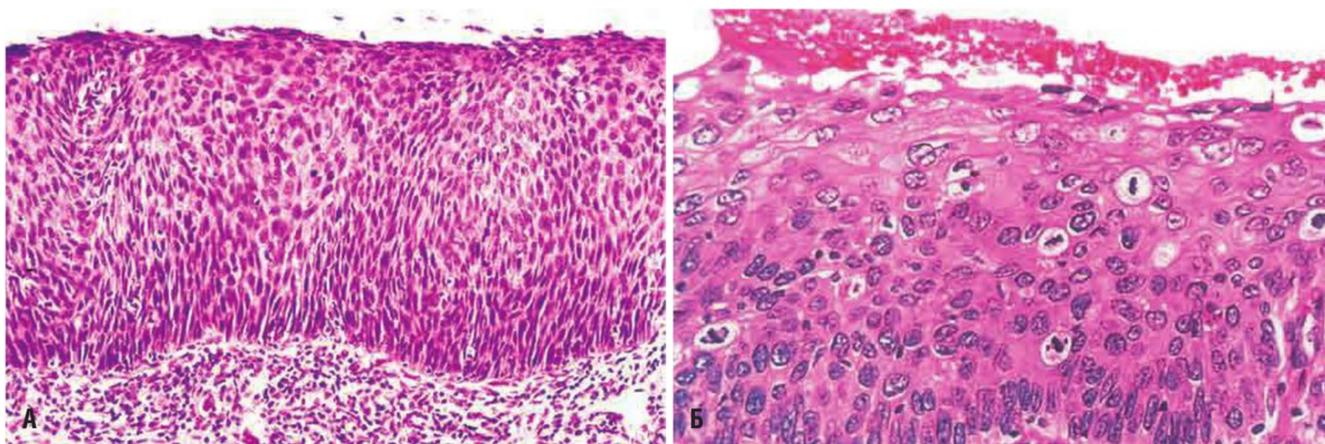


РИС. 7.10 (А) Карцинома *in situ*. При малом увеличении видно, что вся толща эпителия замещена атипичными диспластическими клетками. Послойная дифференцировка клеток плоского эпителия отсутствует. Базальная мембрана не повреждена, в стро-ме опухолевые клетки отсутствуют. (Б) При большом увеличении на другом участке эпителиального пласта видны нарушения нормальной дифференцировки клеток, выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, множественные фигуры митозов, простирающиеся к поверхности. Неповрежденная базальная мембрана (располагается ниже) не попала в поле зрения.

ются фетальные белки, не синтезируемые соответствующими зрелыми клетками у взрослых. Карциномы неэндокринного происхождения способны секретировать различные гормоны. К примеру, бронхогенная карцинома может продуцировать АКТГ, паратиреоид-подобный гормон, инсулин, глюкагон и другие гормоны. За редким исключением, быстрорастущие, менее дифференцированные и более анаплазированные опухоли имеют менее выраженную функциональную активность. Клетки доброкачественных опухолей всегда являются зрелыми и напоминают соответствующие нормальные зрелые клетки; клетки злокачественных опухолей бывают дифференцированы в большей или меньшей степени, но при этом всегда имеются признаки нарушенной дифференцировки.

ТЕМПЫ РОСТА

Основным предметом спора при обсуждении биологии опухолей являются факторы, влияющие на темпы роста, клинические проявления и ответ на терапию неоплазий. Один из вопросов — сколько времени нужно для развития диагностируемой опухоли. Достоверно подсчитано, что исходная трансформированная клетка (диаметр ≈ 10 мкм) и ее производные должны пройти путь по крайней мере 30 удвоений клеточной популяции для достижения количества 10^9 клеток (масса ≈ 1 г), что соответствует минимальному размеру клинически диагностируемой опухоли. Для увеличения опухоли до 10^{12} клеток (масса ≈ 1 кг) нужно всего 10 удвоений клеточной популяции, что соответствует максимальному размеру опухоли, совместимому с жизнью пациента. Приведенные расчеты основаны на предположении, что все потомки трансформированной клетки сохраняют способность делиться и не происходит потери пула делящихся клеток. Концепция опухоли как «постоянно работающего патологического генератора» в целом некорректна, что будет обсуждено далее. Тем не менее данные расчеты позволяют сделать чрезвычайно важный вывод: *к моменту клинического выявления солидная опухоль уже проживает основную часть своей «жизни»*. Данное обстоятельство является главной помехой в лечении злокачественных опухолей и подчеркивает необходимость разработки диагностических маркеров для выявления злокачественных опухолей на ранней стадии.

Темпы роста опухолей определяются тремя факторами: (1) временем удвоения опухолевых клеток; (2) фракцией опухолевых клеток, составляющих репликативный пул; (3) скоростью выхода клеток из митотического цикла или их смерти. Поскольку в большинстве опухолей механизмы контроля клеточного цикла нарушены, клетки могут не выйти из митотического цикла без участия обычных механизмов. Делящиеся опухолевые клетки проходят митотический цикл не быстрее нормальных клеток, а за то же время или даже большее. Следовательно, рост опухоли не связан с укорочением времени их митотического цикла.

Клинические и экспериментальные исследования позволили установить, что на ранних субмикроско-

пических стадиях пролиферативный пул составляют трансформированные клетки (рис. 7.11). Эту группу опухолевых клеток называют *фракцией роста*. По мере роста опухоли клетки покидают пролиферативный пул в результате недостаточного питания, некроза, апоптоза, дифференцировки, перехода в непролиферативную фазу клеточного цикла (G_0). Таким образом, к моменту клинической диагностики большинство опухолевых клеток уже не относятся к пролиферативному пулу. Даже в некоторых быстрорастущих опухолях фракция роста составляет около 20% клеток или менее.

Прогрессирование опухоли и скорость ее роста определяются преобладанием процессов продукции клеток над их потерей. В ряде опухолей, прежде всего тех, которые содержат относительно большую фракцию роста, дисбаланс значителен, что обуславливает более быстрый темп роста опухоли по сравнению с опухолями, в которых пролиферация клеток незначительно превышает их потери. Некоторые лейкомии, лимфомы и определенные виды рака легкого (например, мелкоклеточная карцинома) имеют относительно большую фракцию роста, что и определяет быстрое прогрессирование процесса. В сравнении с ними такие опухоли, как рак толстой кишки и рак молочной железы, характеризуются наличием небольшой фракции роста (количество пролиферирующих клеток в них превышает потери клеток примерно на 10%), растут значительно медленнее.

Изучение клеточной кинетики позволило сделать важные концептуальные и практические выводы:

- в быстрорастущих опухолях происходит быстрое обновление клеток при наличии высокого уровня пролиферации и апоптоза клеток, т.е. если опухоль растет, то уровень пролиферации опухолевых клеток выше уровня их смерти;
- фракция роста чрезвычайно чувствительна к химиотерапии. Поскольку большинство противоопухолевых препаратов действуют на клетки, находящиеся в митотическом цикле, следовательно, опухоли с репликативным пулом, состав-

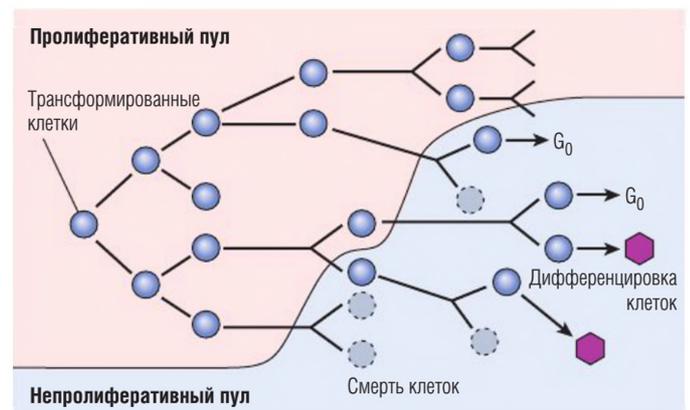


РИС. 7.11 Схема роста опухоли. По мере роста популяции опухолевых клеток все большее их количество покидает делящийся пул, переходит в непролиферативную фазу клеточного цикла (G_0) и дифференцируется, другие погибают.

ляющим 5% клеток, будут расти медленно, но при этом проявлять рефрактерность к действию препаратов, убивающих делящиеся клетки. В связи с этим первостепенной задачей в стратегии лечения опухолей с низкой фракцией делящихся клеток (например, рака толстой кишки и рака молочной железы) является перевод опухолевых клеток из фазы G_0 в митотический цикл. Затем возможны паллиативное удаление новообразования или радиотерапия. Выжившие после этого опухолевые клетки имеют тенденцию входить в митотический цикл и становятся чувствительными к лекарственной терапии. Подобные подходы лежат в основе принципа комбинированной терапии. Некоторые агрессивные опухоли (определенные лимфомы и лейкомии), содержащие крупный пул пролиферирующих клеток, буквально плавятся под действием химиотерапии, т.е. излечение возможно.

Теперь вернемся к вопросу, поставленному ранее: сколько времени нужно трансформированной клетке, чтобы сформировать клинически выявляемую опухоль, содержащую 10^9 клеток? При условии, что каждая из дочерних клеток остается в клеточном цикле и ни одна не выходит из цикла и не погибает, ожидаемый ответ — 90 дней (30 удвоений при продолжительности клеточного цикла 3 дня). В действительности же латентный период развития диагностируемой опухоли предсказать невозможно. Он значительно больше, чем 90 дней, и измеряется годами для большинства солидных опухолей. Это еще раз подчеркивает, что злокачественные опухоли у человека удаётся диагностировать только после значительных перестроек клеточного цикла. После того как опухоль стала клинически выявляемой, среднее время удвоения ее объема, например при раке толстой кишки и раке легкого, составляет 2–3 месяца. Как показал анализ факторов, определяющих скорость роста, варибельность времени удвоения опухоли чрезвычайно широка: менее 1 месяца при злокачественных неоплазиях у детей и более 1 года при определенных опухолях слюнных желез. Злокачественные опухоли в действительности являются непредсказуемым заболеванием.

Темпы роста опухолей в целом коррелируют с их уровнем дифференцировки. Большинство злокачественных новообразований растут быстрее, чем доброкачественные опухоли, но существует множество исключений из данного правила. Некоторые доброкачественные опухоли растут значительно быстрее отдельных злокачественных. Более того, темпы роста злокачественных и доброкачественных опухолей не постоянны. На темпы роста опухолей могут влиять такие факторы, как гормональное воздействие, адекватность кровоснабжения, или неизвестные воздействия. Например, темпы роста лейомиом (доброкачественных опухолей гладких мышц) матки зависят от уровня эстрогенов и могут меняться соответственно уровню гормонов. Нередко такие опухоли не увеличиваются в размерах в течение 10 лет, что подтверждают

повторные клинические обследования женщин. Во время беременности лейомиомы часто быстро увеличиваются в размерах. После менопаузы опухоли могут прекращать расти, становясь в значительной степени фиброзированными и кальцинированными. Подобные изменения связаны с восприимчивостью опухоли к уровню циркулирующих стероидных гормонов, в частности эстрогенов. Злокачественные опухоли отличаются большим разнообразием темпов роста. Некоторые из них медленно растут на протяжении многих лет, затем входят в фазу быстрого роста, моментально диссеминируют, приводя к летальному исходу в течение нескольких месяцев после обнаружения. Вполне вероятно, что такое поведение опухоли обусловлено появлением агрессивного субклона трансформированных клеток. В противоположность этому встречаются злокачественные опухоли, растущие относительно медленно, даже медленнее, чем доброкачественные новообразования. Есть также сообщения об исключительных случаях, когда рост злокачественных опухолей практически останавливался на годы. Еще более редкими являются некоторые злокачественные опухоли, способные исчезать спонтанно, но подобные «чудеса» остаются интригующими загадками.

ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И КЛОНЫ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Для осуществления непрерывного роста и поддержания гомеостаза многих тканей, содержащих короткоживущие клетки (например, клетки крови, эпителия ЖКТ и кожи) необходимо наличие резидентной популяции тканевых стволовых клеток, которые являются долгоживущими и способными к самообновлению. В тканях эти стволовые клетки выявляются редко, их обнаруживают в нишах, образованных так называемыми поддерживающими клетками, которые продуцируют паракринные факторы, обеспечивающие жизнедеятельность стволовых клеток [4]. Тканевые стволовые клетки делятся асимметрично (см. главу 3), в результате образуются два типа дочерних клеток: с ограниченным пролиферативным потенциалом (они достигают окончательной дифференцировки и погибают) и сохраняющие свойства стволовых клеток.

Злокачественные опухоли бессмертны. Их клетки не имеют лимита пролиферации. Следовательно, злокачественные новообразования, как и нормальные ткани, должны содержать клетки со свойствами «стволовости» [5, 6]. Концепция злокачественных опухолевых стволовых клеток имеет большое значение в связи с несколькими аспектами. Наиболее значимый заключается в следующем: если злокачественные опухолевые стволовые клетки нужны для персистенции опухоли, то для излечения больного, пораженного опухолью, их необходимо уничтожить. Выдвигается гипотеза, что злокачественные опухолевые стволовые клетки, как и нормальные стволовые клетки, обладают высокой внутренней устойчивостью по отношению к обычной терапии, поскольку имеют низкий уровень пролиферативной активности, а также экспрессируют гены, например ген поливалентной лекарственной

устойчивости 1 (*MDR1*), который противодействует лекарственным химиопрепаратам [5, 6]. Ограниченный успех современных методов терапии отчасти может быть объяснен неспособностью уничтожить опухолевые стволовые клетки, которые и являются источником развития злокачественной опухоли. Злокачественные опухолевые стволовые клетки могут происходить из тканевых стволовых клеток или из более дифференцированных клеток, которые в процессе злокачественной трансформации приобрели способность самообновления. Исследования больных лейкозией (см. главу 13) подтвердили оба варианта происхождения этих клеток. Например, хроническая миелоидная лейкозия развивается из трансформированных нормальных кроветворных стволовых клеток, в то время как определенные формы острой миелоидной лейкозии происходят из более дифференцированной миелоидной клетки-предшественника, преобравшей способность к самообновлению. Определение «лейкемические стволовые клетки» побудило исследователей к поискам злокачественных опухолевых стволовых клеток в солидных опухолях. В большинстве таких исследований акцент был сделан на идентификации опухоль-инициирующих клеток — клеток, поддерживающих рост опухоли и обеспечивающих ее идентичность при трансплантации иммунодефицитным мышам. Опухоль-инициирующие клетки найдены в нескольких опухолях человека, включая карциному молочной железы, мультиформную глиобластому, рак толстой кишки и острую миелоидную лейкозию [5–8], в которых они составляют от 0,1 до 2% опухолевых клеток. В некоторых злокачественных новообразованиях опухоль-инициирующие клетки встречаются часто и составляют до 25% опухолевых клеток [9].

Таким образом, одни опухоли могут иметь небольшое количество опухоль-инициирующих клеток, которые подвергаются дифференцировке и образуют опухоль, в то время как другие опухоли могут в основном состоять из опухоль-инициирующих клеток. В будущем важно идентифицировать онкогенный клон опухолевых клеток в каждой опухоли, чтобы направить терапию против опухолевых стволовых клеток. Остается неясным, являются ли гены и сигнальные пути, поддерживающие жизнедеятельность злокачественных опухолевых стволовых клеток, теми же, что регулируют гомеостаз нормальных тканевых стволовых клеток. Например, *BM11*, компонент комплекса, ремоделирующего хроматин, инициирует «стволовость» как в нормальных кроветворных клетках, так и в лейкоэмических стволовых клетках, а сигнальный путь *WNT*, являющийся ключевым регуляторным путем нормальных стволовых клеток кишечных крипт, также вовлечен в поддержание опухолевых стволовых клеток кишечной аденокарциномы [9, 10]. Важнейшие вопросы, оставшиеся без ответов, концентрируются вокруг следующих проблем. Являются ли опухоль-инициирующие клетки точными копиями злокачественных опухолевых стволовых клеток? Остается ли у злокачественных опухолевых стволовых клеток зависимость от ниши, которая поддерживает нормальные стволовые клет-

ки? Возможно ли селективно и прицельно воздействовать на факторы «стволовости» злокачественных опухолевых стволовых клеток?

ЛОКАЛЬНАЯ ИНВАЗИЯ ОПУХОЛЕЙ

Подавляющее большинство доброкачественных опухолей характеризуется локализованным ростом в месте своего возникновения. Эти опухоли не способны инфильтрировать, инвазировать прилежащие ткани или метастазировать в отдаленные органы, как это делают злокачественные опухоли. Например, поскольку фибромы и аденомы растут медленно, то вокруг большинства из них развивается соединительнотканная волокнистая капсула, которая отделяет их от ткани организма-хозяина. Капсула, вероятно, формируется из ВКМ организма-хозяина, в то время как паренхима подвергается атрофии под давлением растущей опухоли. Такая инкапсуляция не препятствует росту опухоли, но отделяет доброкачественную опухоль от соседних тканей, позволяет ее определить при пальпации и удалить хирургически путем энуклеации (рис. 7.12, 7.13). Нужно подчеркнуть, что не все доброкачественные опухоли имеют капсулу. Например, гемангиомы (опухоли, построенные из переплетающихся крове-



РИС. 7.12 Фиброаденома молочной железы. Коричневая инкапсулированная небольшая опухоль, четко отграниченная от ткани молочной железы белого цвета.

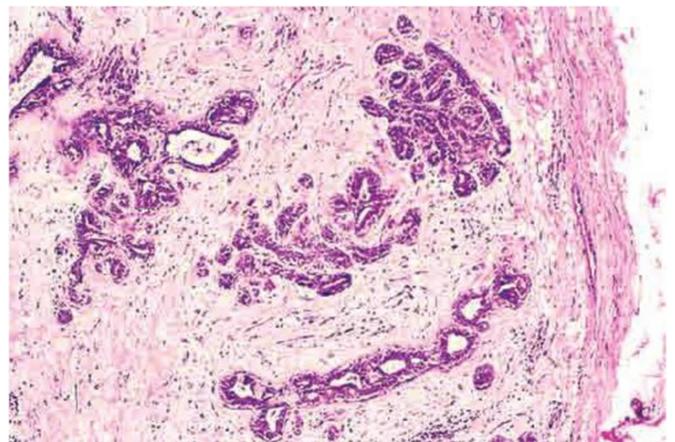


РИС. 7.13 Микроскопическая картина фиброаденомы молочной железы, представленной на рис. 7.12. Фиброзная капсула (справа) четко отграничивает опухоль от окружающей ткани [предоставлено Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

носных сосудов) часто не имеют хорошо развитой капсулы и могут пенетрировать в ткани в месте своего возникновения (обычно в дерме).

Злокачественные опухоли растут за счет инфильтрации, инвазии и разрушения прилежащих тканей, что обеспечивает их проникновение в окружающие ткани. В целом злокачественные опухоли плохо отграничены от окружающих нормальных тканей, т.е. отсутствуют четко выраженные границы опухоли (рис. 7.14, 7.15). Есть, однако, отдельные примеры медленно растущих злокачественных опухолей, как бы окруженных фиброзной капсулой, которая широким фронтом распространяется на прилежащие ткани. Однако микроскопическое исследование таких опухолей с псевдокапсулой обычно позволяет обнаружить крошечные крабовидные инвагинаты, идущие из краев новообразования и инфильтрирующие прилежащие ткани, что придает опухоли характерный крабовидный макроскопический вид.

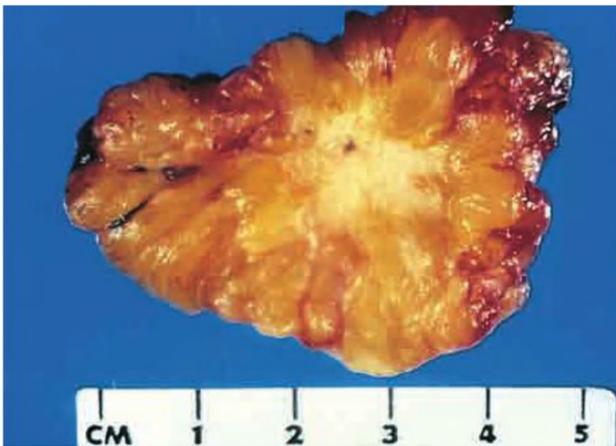


РИС. 7.14 Поверхность разреза карциномы протока молочной железы. Новообразование как бы стягивает и инфильтрирует прилежащую ткань. Опухоль имеет каменистую плотность при пальпации.

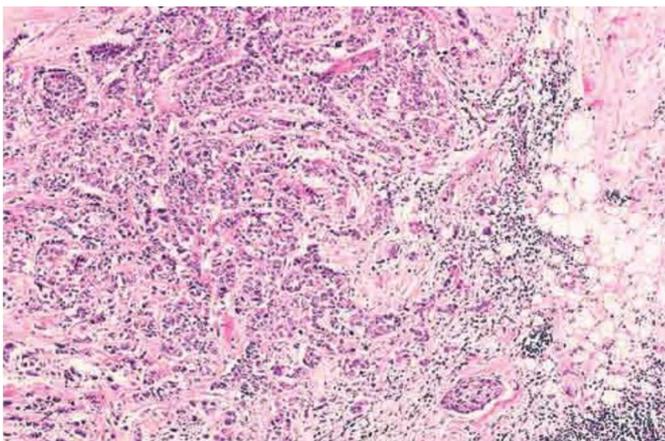


РИС. 7.15 Микроскопическая картина карциномы молочной железы, представленной на рис. 7.14. Видна инфильтрация стромы и жировой клетчатки молочной железы гнездовыми и трабекулярными комплексами опухолевых клеток (сравните с рис. 7.13). Обратите внимание на отсутствие четкой капсулы [предоставлено Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

Большинство злокачественных опухолей, безусловно, обладают инфильтрирующим ростом и могут прорасти, например, в стенки толстой кишки или матки, а также в виде грибовидной массы в эпидермис. У этих опухолей отсутствуют анатомически определяемые границы. Такой инфильтрирующий рост усложняет или делает вообще невозможным хирургическое удаление опухоли. Даже если опухоль имеет четкие границы, необходимо удалять широкую зону прилежащих нормальных тканей. Инфильтрирующий рост опухоли является вторым по значимости и надежности признаком после метастазирования, позволяющим отличать злокачественную опухоль от доброкачественной. Ранее было отмечено, что для некоторых злокачественных опухолей характерно наличие преинвазивной стадии, называемой *карциномой in situ*. Такое обычно наблюдается при карциномах кожи, молочной железы и некоторых других органов, но наиболее хорошо выражено при карциноме шейки матки (см. главу 22). Карцинома *in situ* при цитологическом исследовании характеризуется отсутствием инвазии в базальную мембрану. Полагают, что такие опухоли от инвазивных злокачественных опухолей отделяет всего одна ступень; со временем большинство из них разрушают базальную мембрану и инфильтрируют подлежащую строму.

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

Термин *метастазирование* означает появление вторичных очагов опухоли в отдаленных тканях (метастазов). Инвазивный рост и метастазирование опухоли однозначно свидетельствуют о ее злокачественности. Именно за счет инвазии злокачественные опухоли проникают в кровеносные и лимфатические сосуды, полости тела и распространяются в другие ткани. Всем злокачественным новообразованиям, за небольшим исключением, свойственно метастазирование. Основными исключениями из данного правила являются злокачественные глиальные опухоли ЦНС, называемые *глиомами*, а также базально-клеточная карцинома кожи. Обе группы злокачественных новообразований обладают локальной инвазией, но при этом редко метастазируют. Таким образом, инвазивность и метастазирование не совпадают.

В целом более агрессивные и быстрорастущие первичные опухоли больших размеров имеют высокую вероятность появления метастазов. Однако опять есть несколько исключений. Опухоли малых размеров, хорошо дифференцированные и медленно растущие, иногда дают распространенные метастазы. Напротив, некоторые быстрорастущие и крупного размера опухоли остаются локализованными в течение многих лет. На процесс метастазирования влияют многие факторы.

Приблизительно 30% пациентов с солидными опухолями (за исключением злокачественных образований кожи, кроме меланом) имеют клинически выявляемые метастазы. Наличие метастазов значительно уменьшает курательность опухоли, поэтому не удастся одержать победу в борьбе со злокачественными опухо-

лями, если не будут внедрены методы профилактики развития злокачественных опухолей и методы, позволяющие предотвратить развитие метастазов.

Пути метастазирования

Злокачественные опухоли диссеминируют в организме одним из трех путей: (1) имплантационным по поверхности предсуществующих полостей; (2) лимфогенным; (3) гематогенным. Прямой перенос опухолевых клеток посредством хирургических инструментов теоретически возможен, однако маловероятен, поэтому данный артифициальный путь диссеминации опухолевых клеток здесь рассмотрен не будет. Опишем каждый из трех путей метастазирования отдельно.

Имплантационный путь метастазирования. Этот путь метастазирования отмечается при врастании опухоли в естественную полость. Наиболее часто имплантация происходит по брюшной полости (рис. 7.16), но встречается и в грудной полости, полости перикарда, субарахноидальном пространстве и в полости суставов. Этот путь распространения особенно характерен для карцином яичника, которые часто локализуются на поверхности брюшины на большом протяжении, при этом она выглядит как покрытая глазурью. Опухоль может буквально стелиться по поверхности брюшины, не прорастая в паренхиму брюшных органов. Возможна имплантация опухолевой ткани в другом месте без инвазии в подлежащие ткани. Иногда секреторирующие слизь карциномы аппендикса приводят к накоплению в брюшной полости слизи вместе с желеобразными опухолевыми массами, что называют *псевдомиксомой брюшины*.

Лимфогенный путь метастазирования. Этот путь метастазирования более типичен для карцином (рис. 7.17), но иногда и метастазирование сарком идет по этому пути. В опухолях нет функционирующих лимфатических сосудов, поэтому для лимфогенного пути метастазирования наибольшее значение имеют лимфатические сосуды, находящиеся в краях опухоли [11]. Однако лимфатическая и кровеносная системы тесно взаимосвязаны, поэтому все формы карцином и

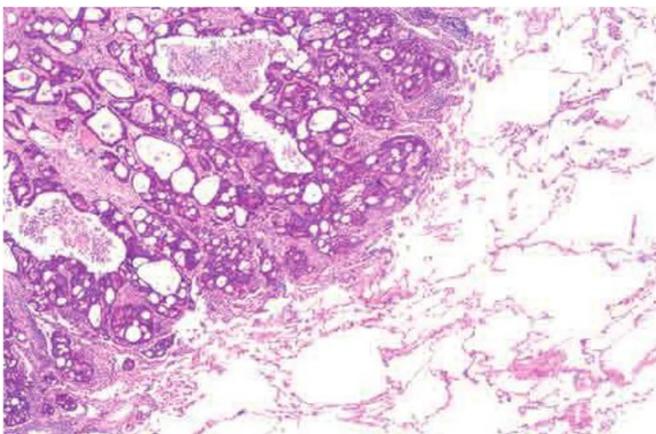


РИС. 7.16 Карцинома толстой кишки, инфильтрирующая прилежащую жировую ткань [предоставлено Dr. Melissa Upton, University of Washington, Seattle, WA].

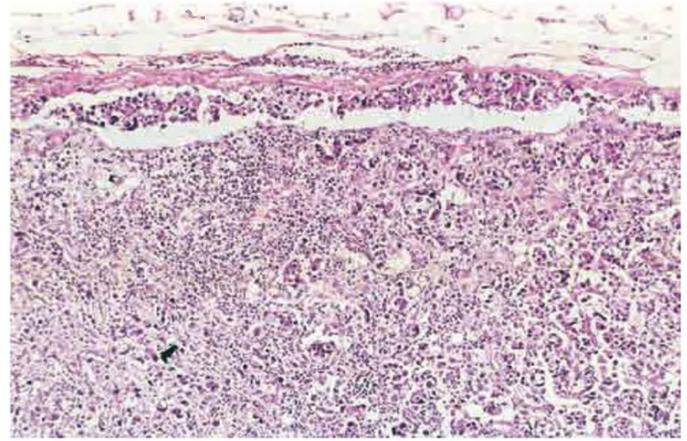


РИС. 7.17 Подмышечный лимфоузел с метастазом карциномы молочной железы. Синус под капсулой лимфоузла содержит опухолевые клетки (вверху). Группы опухолевых клеток инфильтрируют субкапсулярную часть коры [предоставлено Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

сарком могут распространяться по обеим системам. Локализация лимфогенных метастазов зависит от расположения первичной опухоли и путей лимфатического оттока. Карцинома молочной железы обычно возникает в ее верхнем наружном сегменте и сначала распространяется в подмышечные лимфоузлы. Однако злокачественные опухоли в области средних сегментов молочной железы могут распространиться в лимфоузлы вдоль внутренней грудной артерии. В дальнейшем в обоих случаях метастазы могут распространиться в надключичные и подключичные лимфоузлы. Карциномы легкого, возникающие в дыхательных путях, метастазируют сначала в регионарные перибронхиальные лимфоузлы, а затем в трахеобронхиальные и лимфоузлы ворот легкого и средостения. В некоторых случаях опухолевые клетки обходят ближайшие лимфатические узлы из-за развития венозно-лимфатических анастомозов, воспалительных изменений или облитерации лимфатических протоков при облучении и задерживаются в более отдаленных по отношению к опухоли лимфоузлах, где развиваются так называемые skip-метастазы.

При раке молочной железы для прогноза и подбора подходящей терапии очень важно определить вовлеченность подмышечных лимфоузлов. С целью избежать значительных постхирургических осложнений, связанных с полным удалением подмышечных лимфоузлов, проводят *биопсию сторожевого лимфоузла* для выявления наличия или отсутствия в нем метастазов. Сторожевой лимфоузел — это «первый лимфоузел в регионарном лимфатическом бассейне, который получает лимфу, вытекающую из первичной опухоли» [12]. Этот лимфоузел определяют с помощью инъекции радиоактивных меток и синих красителей с последующим исследованием замороженных срезов сторожевого лимфоузла во время операции. Биопсия сторожевого лимфоузла позволяет определить степень распространения опухоли, что помогает планировать лечение [12, 13].

Регионарные лимфоузлы во многих случаях выполняют роль барьера для дальнейшего распространения опухоли, по крайней мере на некоторое время. Предполагают, что клетки, задержавшиеся в лимфоузле, могут быть уничтожены в результате опухолеспецифического иммунного ответа.

Продукты некроза и антигенов опухоли часто вызывают реактивные изменения в лимфоузлах в виде увеличения и гиперплазии фолликулов (лимфаденита) и пролиферации макрофагов в подкапсульных синусоидах (синусового гистиоцитоза). Следует отметить, что увеличение регионарных первичных лимфоузлов может быть вызвано: (1) распространением и ростом в них злокачественных опухолевых клеток; (2) реактивной гиперплазией (см. главу 13). В связи с этим не всегда увеличение проксимальных лимфоузлов означает злокачественное поражение, но должно вызывать подозрение.

Гематогенный путь метастазирования. Этот путь метастазирования приводит к наиболее фатальным последствиям. Он наиболее характерен для сарком, но иногда этим путем идет распространение карцином. Как и следует ожидать, вращание опухолевых клеток в стенки артерий менее вероятно, чем в стенки вен. С венозным кровотоком опухолевые клетки достигают первого капиллярного барьера, где они и оседают.

Ввиду того что вся портальная кровь дренируется через печень, а вся кровь из полых вен — через легкие, наиболее часто в процессы гематогенного распространения злокачественных опухолей вовлекаются печень и легкие (рис. 7.18, 7.19). Злокачественные опухолевые образования, локализующиеся около позвоночного столба, часто метастазируют через паравертебральное сплетение; по этому пути, вероятно, идет метастазирование в позвоночник карциномы щитовидной железы и предстательной железы.

У определенных видов рака есть склонность к инвазии в вены. Клетки почечно-клеточной карциномы часто прорастают в почечную вену. Опухоль наподобие змеи растет в просвете нижней полых вены, иногда достигая правых отделов сердца. Гепатоцеллюлярная карцинома может проникать через портальные и печеночные сосуды и прорасти в главные венозные каналы. Такой внутривенный рост может не сопровождаться широкой диссеминацией злокачественной опухоли. Гистологические признаки проникновения мелких сосудов на участке первичной опухоли являются зловещим предзнаменованием. Однако к таким изменениям следует относиться с осторожностью, поскольку они не всегда указывают на неизбежное развитие метастазов.

Многие наблюдения подтверждают, что локализацию метастазов невозможно объяснить только особенностями анатомического расположения опухоли и путями оттока венозной крови. Например, карцинома молочной железы в основном метастазирует в кости, бронхогенные карциномы имеют тенденцию давать метастазы в надпочечники и головной мозг, метастазы нейробластом могут локализоваться в печени и костях. И наоборот, скелетные мышцы, хотя и богаты капил-

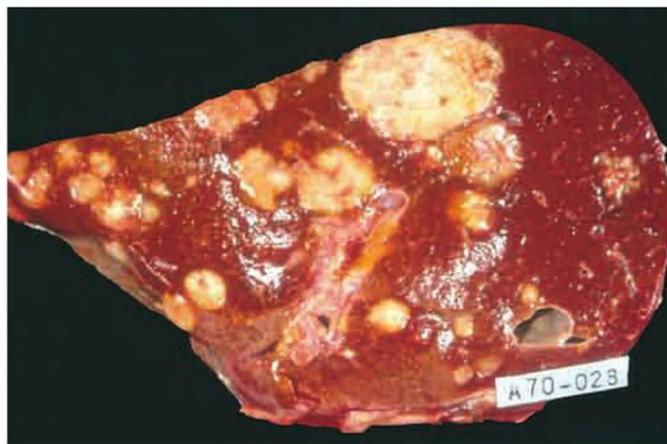


РИС. 7.18 Печень со множественными метастазами злокачественной опухоли.

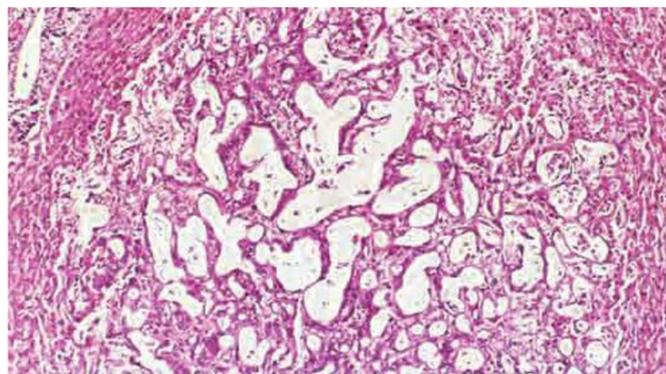


РИС. 7.19 Микроскопическая картина метастазов аденокарциномы поджелудочной железы в виде узлов в печени [предоставлено Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

лярами, редко являются мишенью метастазирования. Молекулярные механизмы такой тканеспецифической локализации метастазов будут обсуждены далее.

Различные особенности опухолей, обсужденные ранее, а также представленные в табл. 7.2 и на рис. 7.20, позволяют дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования. Далее, зная структуру злокачественных опухолей и их поведение, мы можем рассмотреть их эпидемиологию и молекулярные основы канцерогенеза.

Эпидемиология

Поскольку злокачественные опухоли — это результат нарушения роста и поведения клетки, причину надо искать на клеточном и молекулярном уровнях. Эпидемиология злокачественных опухолей может внести существенный вклад в знания об их происхождении. Общепринятое мнение, что курение сигарет имеет причинно-следственную связь с развитием рака легкого, возникло прежде всего из эпидемиологических исследований. Сравнение уровня заболеваемости раком толстой кишки и диетических пристра-

ТАБЛИЦА 7.2 Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей

Характеристика	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
Дифференцировка/анаплазия	Высокодифференцированные, структура в ряде случаев повторяет тканевый источник	Частичная утрата дифференцировки с проявлениями анаплазии, структурная атипия
Темпы роста	Прогрессируют обычно медленно, могут остановиться в росте или регрессировать, фигуры митоза редки, отсутствуют патологические митозы	Рост автономный, может быть медленным и быстрым, фигуры митоза многочисленны, встречаются патологические митозы
Локальная инвазия	Обычно представляют собой экспансивно растущее, четко отграниченное новообразование, которое не инвазирует и не прорастает в окружающие нормальные ткани	Имеют локальную инвазию, инфильтрируют прилежащие ткани; иногда внешне выглядят как узел с экспансивным характером роста
Метастазирование	Отсутствует	Частое; чем больше размер и меньше дифференцировка у первичной опухоли, тем вероятнее наличие метастазов

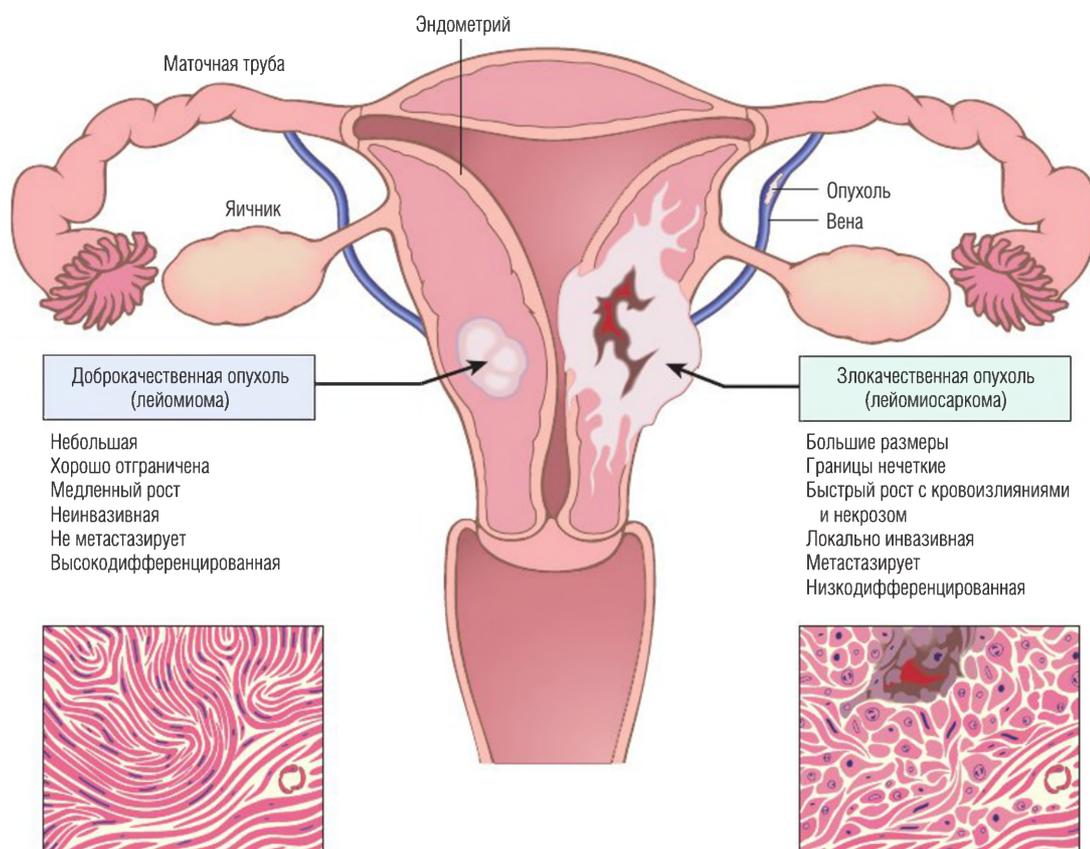


РИС. 7.20 Сравнительная характеристика доброкачественной опухоли миометрия (лейомиома) и злокачественной опухоли миометрия (лейомиосаркома) того же происхождения.

ствий в западных странах и в Африке привело к признанию того, что жир и низкое содержание волокон могут быть важнейшей причиной данного типа злокачественных опухолей. Ценную информацию о причинах злокачественных опухолей можно получить с помощью эпидемиологических исследований, затрагивающих специфическую экологическую обстановку, расовые особенности (возможно, наследственность) и культурные влияния. Венерические болезни,

связанные с увеличенным риском развития злокачественных новообразований (предопухоловая патология), также вносят свой вклад в патогенез последних. В следующем разделе книги дана информация об общем уровне злокачественных опухолей, что позволяет оценить значимость проблемы, затем рассмотрены некоторые факторы окружающей среды, которые влияют на предрасположенность к злокачественным опухолям.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Некоторые данные о вероятности развития злокачественной опухоли определенной формы можно получить из национальных регистров частоты и уровней смертности от злокачественных опухолей. Например, у жителей США примерно в 1 случае из 5 есть вероятность смерти от злокачественной опухоли. В 2008 г. выявлено около 1 437 180 новых случаев злокачественных неоплазий и 565 650 летальных исходов от злокачественных опухолей, что составило 23% всей смертности и уступало лишь показателям летальности сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В эти данные не включены еще 1 млн наблюдений хорошо поддающегося лечению рака кожи немеланоцитарного происхождения и 122 тыс. случаев карцином *in situ*, в основном молочной железы, и меланом [1]. Частота встречаемости и уровень смертности от злокачественных опухолей представлены на рис. 7.21. Самые распространенные карциномы у мужчин развиваются в предстательной железе, легких и колоректальной области. У женщин наиболее частыми являются рак молочной железы, легких, толстой кишки и прямой кишки. Среди населения США на рак легкого, молочной железы, предстательной железы и колоректальной области приходится более 50% диагностированных случаев злокачественных опухолей и неоплазий, приведших к летальному исходу [1].

Рост заболеваемости, стандартизованный по возрасту (число смертей на 100 тыс. человек), для многих видов злокачественных опухолей с годами претерпел значительные изменения. За последние 50 лет XX в. стандартизованные по возрасту показатели смертности от злокачественных опухолей значительно возросли как среди мужского, так и среди женского населе-

ния. В то же время уровень смертности от злокачественных опухолей среди мужчин снизился на 18,4% с 1990 г., а уровень заболеваемости стабилизировался с 1995 г. [1]. Уровень смертности от злокачественных опухолей среди женщин снизился на 10,5% с 1991 г., а уровень заболеваемости стабилизировался с 1995 г. [1]. При этом среди мужчин снижение смертности от злокачественных опухолей произошло примерно на 80% за счет уменьшения показателей смертности от рака легкого, предстательной железы и колоректального рака [1]. Среди женщин уровень смертности от злокачественных опухолей почти на 60% снизился за счет снижения смертности от рака молочной железы и колоректального рака [1]. Снижение уровня смертности, связанной с полом, на $\approx 40\%$ произошло у мужчин за счет уменьшения показателей по раку легкого, а у женщин — по раку молочной железы [1]. Снижение употребления табачных продуктов обусловило уменьшение смертности от рака легкого, в то время как улучшение диагностики и методов лечения привело к снижению смертности от колоректального рака, рака молочной железы и предстательной железы [1]. Во второй половине XX в. отмечено уменьшение смертности от рака шейки матки, что непосредственно связано с широким распространением цитологического метода диагностики по Папаниколау, позволяющего выявлять опухоль на ранних стадиях. Причины снижения смертности от рака желудка связаны с уменьшением потребления пищевых консервированных в связи с совершенствованием методов консервирования и изменениями в диете. К сожалению, этим положительным тенденциям противостоит значительный подъем между 1990–1991 и 2004 гг. уровня смертности от рака легкого среди женщин и от рака печени и внутривенных желчных протоков среди мужчин [1]. Действи-

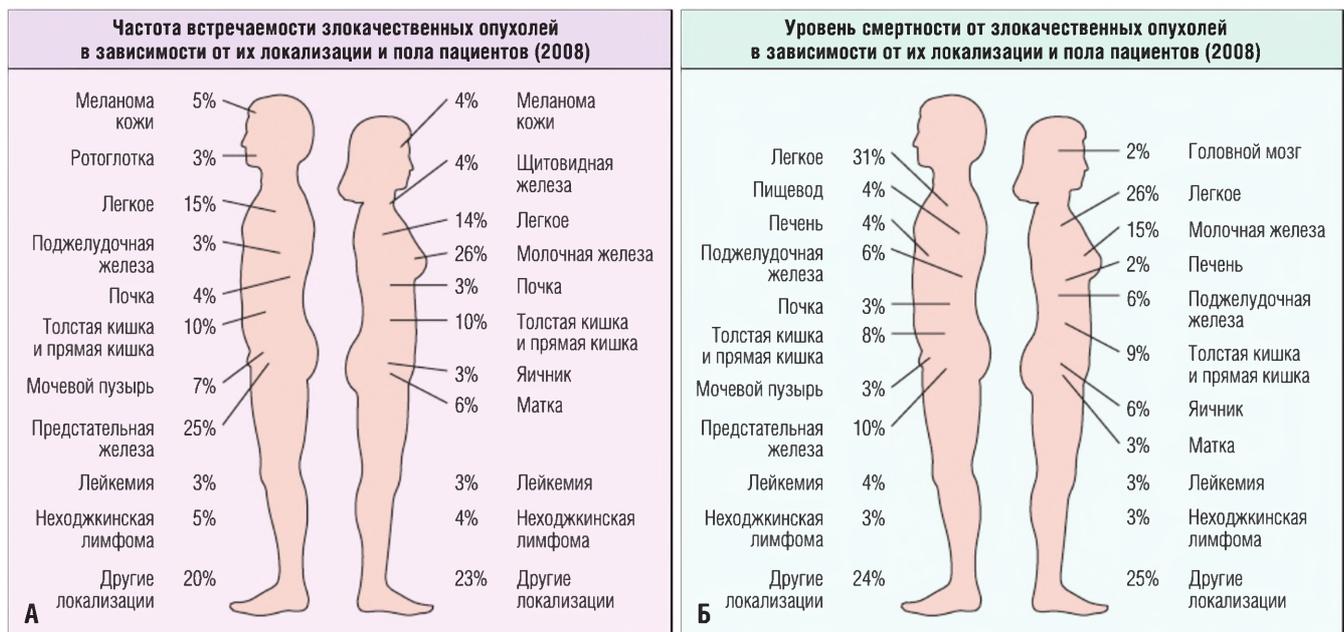


РИС. 7.21 Частота встречаемости (А) и уровень смертности (Б) от злокачественных опухолей в зависимости от их локализации и пола пациентов (исключая базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи и карциному, кроме мочевого пузыря) [Jemal A et al.: Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 58:2, 2008].

тельно, хотя карциному молочной железы диагностируют в $\approx 2,5$ раза чаще, чем рак легкого, тем не менее последний является основной причиной смерти от онкологических заболеваний среди женщин. Смертность от первичного рака печени, которая стабилизировалась между 1930 и 1970 гг., практически удвоилась за последние 30 лет. Ожидается, что эти показатели будут расти, поскольку происходит рост заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой среди пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV).

Расовая принадлежность не относится к прямым биологическим факторам, однако при ряде злокачественных опухолей она является фактором риска [14, 15]. Существуют постоянные различия в показателях смертности от злокачественных опухолей между населением США с белым и темным цветом кожи, однако среди американцев с темным цветом кожи отмечается наибольшее снижение этих показателей в последние 10 лет. Жители США латиноамериканского происхождения имеют наименьшие показатели по злокачественным опухолям среди населения страны с белым цветом кожи, но в то же время наиболее высокую заболеваемость раком желудка, печени, шейки матки, желчного пузыря, а также определенными формами лейкемий у детей.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕГИОНА И ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Несмотря на значительные достижения в понимании молекулярных механизмов патогенеза злокачественных опухолей, основанные на анализе их наследственных форм, следует заметить, что экологические факторы, способные вызывать соматические мутации, являются основной причиной самых распространенных форм спорадически развивающихся злокачественных опухолей. В одном из крупных исследований установлено, что риск развития злокачественных опухолей от факторов окружающей среды составляет 65%, в то время как от генетических факторов — от 26 до 42%. Это положение подкрепляется данными о географических различиях в показателях смертности от определенных форм злокачественных опухолей [16, 17]. Например, в Японии показатели смертности от карциномы желудка у мужчин и женщин в ≈ 8 раз выше, чем в США. Напротив, уровень смертности от карциномы легкого в США немногим более чем в 2 раза выше по сравнению с Японией. Невозможно полностью исключить расовую предрасположенность, но в целом полагают, что географические различия являются следствием различий в факторах окружающей среды. Так, сравнивая уровни смертности от злокачественных опухолей в США среди японских иммигрантов нескольких поколений (включая американцев японского происхождения), следует отметить, что средние показатели у первого поколения иммигрантов соответствуют промежуточным значениям между коренными жителями Японии и Калифорнии и приближаются к показателям последних в следующих поколениях (рис. 7.22). Эти данные подтверждают более сильную зави-

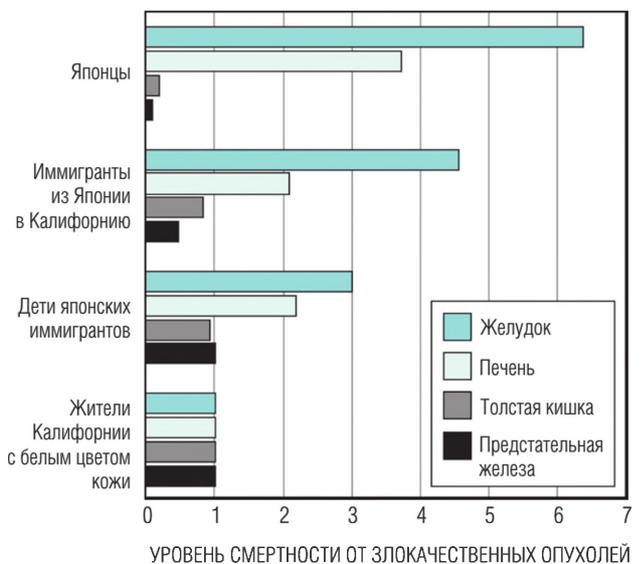


РИС. 7.22 Изменение уровня смертности от злокачественных опухолей разной локализации среди японцев, иммигрировавших из Японии в США, свидетельствует о влиянии факторов окружающей среды на развитие злокачественных опухолей. Смертность представлена в относительных величинах по сравнению с таковой у жителей Калифорнии с белым цветом кожи, того же возраста; уровень смертности жителей Калифорнии с белым цветом кожи принят за 1. Уровень смертности среди детей иммигрантов приближается к показателям Калифорнии [Cairns J: The cancer problem. In Readings from Scientific American — Cancer Biology. New York, WH Freeman, 1986, p 13].

симость от факторов окружающей среды, чем от генетической предрасположенности.

Человек может подвергнуться воздействию канцерогенных веществ, выходя на улицу (например, УФ-излучение, радиация, смог), во время лечения (например, терапия метотрексатом), на рабочем месте (например, асбест, винилхлорид; табл. 7.3) или дома (жирная пища, алкоголь). Анализ уровня смертности в США показывает, что среди лиц с избыточной массой тела смертность от злокачественных опухолей превышает на 52% среди мужчин и на 62% среди женщин таковую по сравнению с худыми индивидами. Действительно, ожирение ассоциируется со злокачественными опухолями у мужчин в 14% случаев и у женщин в 20% [18]. Одно только злоупотребление алкоголем повышает риск карцином орофарингеальной области (исключая губы), гортани, пищевода, а также гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени. Курение, особенно сигарет, приводит к развитию рака полости рта, глотки, гортани, пищевода, поджелудочной железы, мочевого пузыря, и именно оно повинно в $\approx 90\%$ смертей от рака легкого (см. главу 9). Курение сигарет названо в США наиболее важным фактором риска смерти недоношенных детей. Табак и алкоголь обладают синергическим действием и повышают риск развития рака верхних отделов дыхательных и пищеварительных путей. Риск развития рака шейки матки связан с возрастом начала половой жизни и количеством партнеров, что указывает на причину заболевания — передачу половым путем онкогенного HPV, способствующего развитию предопухолевых состояний.

ТАБЛИЦА 7.3 Злокачественные опухоли, ассоциированные с профессиональной деятельностью

Агенты	Локализация и виды злокачественных опухолей (достоверно доказанные)	Применение или источник
Мышьяк и его соединения	Легкие, кожа, гемангиосаркома	Побочный продукт плавки металлов. Компонент сплавов, а также электрических устройств и полупроводников, другие источники — лекарственные средства и гербициды, фунгициды и погибшие животные
Асбест	Легкие, мезотелиома; желудочно-кишечный тракт (пищевод, желудок, толстая кишка)	Прежде широко применяли как огнеупорный, термостойкий и устойчивый к трению материал; все еще используют в строительстве, а также при производстве несгораемых материалов, тормозных накладок, подложек, кровельных материалов и плитки для полов
Бензол	Лейкемия, лимфома Ходжкина	Основной компонент легкой нефти. Прежде широко использовали как растворитель и фумигант. Сегодня использование бензола в качестве растворителя запрещено, но его по-прежнему применяют в полиграфии и литографии, при изготовлении красок, каучука, при химической чистке, в пластырях, покрытиях и моющих средствах
Бериллий и его соединения	Легкие	Ракетное топливо и конструкционный материал для космических транспортных средств. Отвердитель для легких металлических сплавов, особенно в космических аппаратах и ядерных реакторах
Кадмий и его соединения	Предстательная железа	Применяются при изготовлении желтых красок и люминофоров. Найдены в припоях. Используют в батарейках, в сплавах и как гальваническое покрытие
Составы хрома	Легкие	Компонент металлических сплавов, красок, пигментов и консервантов
Составы никеля	Нос, легкие	Никелирование. Компонент железных сплавов, керамики и батареек. Побочный продукт дуговой сварки нержавеющей стали
Радон и продукты его распада	Легкие	Радон образуется при распаде пород, содержащих уран. Может представлять серьезную опасность в карьерах и шахтах
Винилхлорид	Ангиосаркома, печень	Хладагент. Мономер для виниловых полимеров. Клей для пластмасс. Ранее использовали как инертный пропилент в аэрозольных баллонах

[Stellman JM, Stellman SD: Cancer and workplace. CA Cancer J Clin 46:70, 1996].

ВОЗРАСТ

Частота злокачественных опухолей обычно увеличивается с возрастом. Большинство летальных исходов от карцином происходит в возрасте старше 55 лет. Злокачественные опухоли — основная причина смерти среди женщин в возрасте между 40 и 79 годами и мужчин между 60 и 79 годами; снижение смертности после 80 лет обусловлено меньшим количеством людей, доживающих до этого возраста. Повышение уровня заболеваемости злокачественными опухолями можно объяснить накоплением с возрастом соматических мутаций, приводящих к развитию злокачественных опухолей (см. далее). Снижение иммунной резистентности, ассоциированное с возрастом, также может быть одной из причин онкологических заболеваний.

Злокачественные опухоли являются причиной 10% всех летальных исходов у детей моложе 15 лет в США, уступая лишь количеству смертей от травм. Однако распространенные виды злокачественных опухолей у детей значительно отличаются от таковых у взрослых. Наиболее частые карциномы взрослых редко обнаруживаются у детей. Напротив, острые

лейкемии, недифференцированные опухоли ЦНС служат причиной смерти детей в $\approx 60\%$ случаев. Типичными злокачественными опухолями подростков и детей являются опухоли из мелких круглых клеток — нейробластома, опухоль Вильмса, ретинобластома, острые лейкемии, рабдомиосаркома (см. далее, а также главу 10).

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ОПУХОЛЯМ

Часто задают вопрос: «Мои мать и отец умерли от злокачественных опухолей. Означает ли это, что злокачественная опухоль будет и у меня?» Ответ должен быть основан на имеющихся сегодня знаниях [19, 20]. Очевидный факт, что многие виды злокачественных опухолей связаны не только с экологическими воздействиями, но и с наследственной предрасположенностью. Например, установлено, что рак легкого, несомненно, связан с курением табака, в то же время смертность от рака легкого среди некурящих ближайших родственников (родителей, родных братьев и сестер) в 4 раза выше, чем среди некурящих дальних

родственников контрольной группы (без учета эффекта пассивного курения эти результаты отчасти сомнительны). Менее 10% больных злокачественными опухолями имеют наследственные мутации, предрасполагающие к развитию злокачественных неоплазий, а для отдельных видов злокачественных опухолей частота может быть еще ниже ($\approx 0,1\%$). Несмотря на низкую частоту наследственных злокачественных опухолей, выяснение материального субстрата предрасположенности к злокачественным опухолям имеет большое значение для понимания механизмов канцерогенеза. Более того, гены, обуславливающие наследственные формы злокачественных опухолей, также связаны с возникновением значительно более часто встречающихся спонтанных форм аналогичных опухолей. Наследственные формы злокачественных опухолей могут быть разделены на три категории (табл. 7.4).

Наследственные аутосомно-доминантные синдромы, ассоциируемые с развитием злокачественных опухолей. Эти синдромы включают несколько видов четко очерченных злокачественных новообразований, когда наследование определенного мутантного гена значительно увеличивает риск развития неоплазии. Наследственные мутации обычно представлены точечными мутациями в одном из аллелей гена-супрессора. Ингибирование второго интактного аллеля в соматических клетках происходит в результате делеции или рекомбинации. Наиболее ярким примером таких опухолей является ретинобластома у детей. Приблизительно 40% ретинобластом имеют наследственный характер. У носителей этого гена риск развития ретинобластомы увеличивается в 10 тыс. раз, причем опу-

холь обычно имеет двухстороннюю локализацию. Кроме того, у этих пациентов возрастает риск развития второй злокачественной опухоли, особенно остеогенной саркомы. Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки — еще один пример наследственного заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования и мутацией в гене-супрессоре *APC*. Среди других аутосомно-доминантных синдромов, ассоциируемых с развитием злокачественных опухолей, следует назвать синдром Ли-Фраумени, развивающийся в результате мутации *p53*, синдромы множественных эндокринных неоплазий типов 1 (MEN-1) и 2 (MEN-2), причиной которых являются мутации фактора транскрипции менина и тирозинкиназы RET соответственно, синдром наследственного неполипозного рака толстой кишки (HNPCC), вызываемый мутациями в гене, контролирующем комплементарность нуклеотидов при восстановлении ДНК (далее перечислен среди других генетических дефектов), а также некоторые другие синдромы (см. табл. 7.4).

Наследственные синдромы, ассоциируемые с развитием злокачественных опухолей, характеризуются несколькими признаками:

- опухоли развиваются в определенных органах и тканях, хотя могут возникать в нескольких местах. Предрасположенность к развитию злокачественных опухолей в целом не возрастает. Например, при MEN-2 поражаются щитовидная и паращитовидная железы, надпочечники, в то время как при MEN-1 — гипофиз, паращитовидная и поджелудочная железы. Пациенты с геном

ТАБЛИЦА 7.4 Наследственная предрасположенность к злокачественным опухолям

Наследственные аутосомно-доминантные синдромы, ассоциируемые с развитием злокачественных опухолей	
<i>Ген</i>	<i>Наследственная предрасположенность</i>
<i>RB</i>	Ретинобластома
<i>p53</i>	Синдром Ли-Фраумени (различные опухоли)
<i>p16/INK4A</i>	Меланома
<i>APC</i>	Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки (рак)
<i>NF1, NF2</i>	Нейрофиброматоз типов I и II
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Опухоли молочной железы и яичников (рак)
<i>MEN-1, RET</i>	Множественные нейроэндокринные неоплазии типов I и II
<i>MSH2, MLH1, MSH6</i>	Наследственная неполипозная неоплазия толстой кишки (рак)
<i>PTCH</i>	Синдром базально-клеточного невуса (карцинома)
<i>PTEN</i>	Синдром Каудена (карцинома)
<i>LKB1</i>	Синдром Пейтца-Егера (карцинома)
<i>VHL</i>	Почечно-клеточная неоплазия (карцинома)
Наследственные аутосомно-рецессивные синдромы с нарушением восстановления ДНК	
Пигментная ксеродерма	
Атаксия-телеангиэктазия	
Синдром Блума	
Анемия Фанкони	
Семейные злокачественные опухоли*	
Рак молочной железы	
Рак яичников	
Рак поджелудочной железы	

* Отмечается повышенная частота злокачественных новообразований в определенных семьях, однако роль наследственной предрасположенности не доказана.

АРС имеют при рождении или вскоре после него огромное количество аденоматозных полипов толстой кишки, и к 50 годам фактически у 100% пациентов развивается аденокарцинома толстой кишки. Единственным исключением в тканеспецифичности поражения является синдром Ли-Фраумени;

- опухоли этой группы часто имеют определенный фенотип. Опухоли могут быть множественными и доброкачественными, как это наблюдается при семейном полипозе толстой кишки и при синдроме множественных нейроэндокринных неоплазий. Иногда при таких синдромах развиваются патологические изменения в тканях, которые не приводят к злокачественной трансформации (например, узелки Лиша и пятна кофе с молоком при нейрофиброматозе типа I; см. главу 27).

Как и при других аутосомно-доминантных состояниях, возможны неполная пенетрантность и различия в экспрессии генов.

Наследственные аутосомно-рецессивные синдромы с нарушением восстановления ДНК. Помимо наследственных аутосомно-доминантных синдромов, характеризующихся развитием предопухоловой патологии, существует небольшая группа наследственных заболеваний, которым свойственны нестабильность хромосом или нарушения восстановления ДНК, что предрасполагает к развитию опухолей. В данную группу входят пигментная ксеродерма, атаксия-телеангиэктазия, синдром Блума, а также редкие заболевания, для которых характерна нестабильность генома в результате дефектов генов восстановления ДНК. В эту группу заболеваний включен синдром HNPCC [21] — один из наиболее часто встречающихся синдромов, предрасполагающих к опухолевому росту, с повышенным риском развития рака толстой кишки и тонкой кишки, эндометрия и яичников (см. главу 17).

Семейные злокачественные новообразования. Злокачественные опухоли могут развиваться с большой частотой в отдельных семьях, не имеющих выявленного наследственного фактора передачи этих опухолей. Фактически все наиболее часто встречающиеся спорадические формы злокачественных опухолей, по данным литературы, могут носить семейный характер. Например, карциномы толстой кишки, молочной железы, яичника и головного мозга. Особенности семейных неоплазий являются возникновение опухоли в раннем возрасте, развитие у двух или более близких родственников и иногда наличие множественных или двухсторонних новообразований. Семейные неоплазии не связаны с определенными маркерными фенотипами. Например, в отличие от синдрома семейного АРС, семейный рак толстой кишки не развивается в предсуществующих доброкачественных полипах. Способ передачи предрасположенности к злокачественным новообразованиям неясен. В целом известно, что при возникновении злокачественной опухоли у одного из близнецов относительный риск развития ее у второго близнеца повышается в 2–3 раза. Сегрегационный анализ больших семей обычно пока-

зывает, что предрасположенность к опухолям является доминирующим признаком, но при этом невозможно полностью исключить многофакторную природу наследования. Вероятнее всего, семейная предрасположенность к злокачественным опухолям может зависеть от множественных аллелей с низкой пенетрантностью, каждый из которых вносит свой маленький вклад в риск развития злокачественных опухолей. Исследования генома вселяют большие надежды на выявление таких аллелей (см. главу 5) [22]. Было обнаружено, что 10–20% больных раком молочной железы или яичников имеют ближайших родственников (1–2-й степеней родства) с одной из этих опухолей. Кроме того, более чем в 3% случаев рака молочной железы были выявлены мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, определяющих предрасположенность к раку молочной железы [20]. Похожая ситуация наблюдается и при семейных меланом, при которых идентифицирована мутация гена-супрессора *p16*. Однако поскольку мутации в этом гене выявляют только у 20% детей с семейной меланомой, это наводит на мысль о существовании и других факторов, участвующих в формировании семейной предрасположенности [23].

Взаимодействие между генетическими и негенетическими факторами. Для развития большинства злокачественных опухолей имеют значение факторы окружающей среды, но необходимо отметить, что отсутствие семейного анамнеза не исключает наследственный компонент в происхождении опухолей. Очень трудно разделить наследственные и приобретенные черты опухоли, тем более что они тесно связаны. Взаимодействие генетических и негенетических факторов чрезвычайно сложное, учитывая участие множества генов в развитии опухоли. Даже в новообразованиях с точно установленным наследственным компонентом риск развития опухоли может во многом зависеть от негенетических факторов. К примеру, риск рака молочной железы у женщин — носительниц мутаций генов *BRCA1* или *BRCA2*, рожденных после 1940 г., в 3 раза выше по сравнению с женщинами, рожденными до 1940 г. [20]. Более того, значительное влияние на вероятность возникновения злокачественных опухолей, вызванных действием факторов окружающей среды, может оказывать генотип. Наследственный полиморфизм генов ферментов, метаболизирующих проканцерогены до полных канцерогенов (см. далее «Инициация и промоция в химическом канцерогенезе»), может влиять на предрасположенность к злокачественным опухолям. Интересны с этой точки зрения гены, кодирующие ферменты цитохрома P450. Полиморфизм одного из локусов P450 обуславливает наследственную предрасположенность к раку легкого у курящих лиц (см. далее). Похоже, что таких взаимосвязей будет найдено еще множество.

ПРИБРЕТЕННЫЕ ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ СОСТОЯНИЯ

К сожалению, единственный путь для человека избежать злокачественных опухолей — это не рожаться; а если жить — значит рисковать. Ряд таких предраспола-

гающих факторов, как экологические, поведенческие и клинические, могут увеличивать риск. Например, регенерация, метаплазия, гиперплазия, а также дисплазия служат плодородной почвой для развития злокачественной опухоли, поскольку клеточная репликация вовлечена в процесс злокачественной трансформации. Не вызывает сомнения, что пролиферация необходима для опухолевой трансформации, поскольку пролиферирующие клетки накапливают генетические аномалии, ведущие к канцерогенезу.

Хроническое воспаление и злокачественные опухоли. В 1863 г. Рудольф Вирхов выдвинул предположение, что злокачественные опухоли возникают в очагах хронического воспаления, что положило начало изучению взаимосвязи злокачественной опухоли и воспаления [24]. Данное положение, в частности, подтверждается повышением риска злокачественных опухолей у пациентов, страдающих разнообразными хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (табл. 7.5). Среди них язвенный колит, хронический хеликобактерный гастрит, вирусный гепатит и хронический панкреатит. Тем не менее точные механизмы, связывающие хроническое воспаление и развитие злокачественных опухолей, до сих пор не найдены. В работах последних лет было

показано, что при развитии хронического воспаления, как это происходит при хроническом гепатите и хроническом гастрите, иммунный ответ может терять адаптивный характер, усиливая развитие опухоли [24]. Как и репарация при любом повреждении ткани, при хроническом воспалении происходит компенсаторная клеточная пролиферация. Такой регенеративный процесс инициируется и подпитывается «водопадом» факторов роста, цитокинов, хемокинов и других биоактивных веществ, продуцируемых активированными клетками иммунной системы, увеличивающими выживаемость, ремоделирование тканей и ангиогенез. В ряде случаев хроническое воспаление может привести к увеличению пула стволовых клеток, которые становятся мишенями действия мутагенов. Эти медиаторы также вызывают геномный стресс и мутации; в дополнение активированные иммунные клетки генерируют АФК, обладающие прямой генотоксичностью. Нанося еще один удар, многие из этих медиаторов стимулируют выживаемость клеток даже при наличии повреждений генома. Подобные изменения являются адаптивными: организм должен выжить, а поврежденные клетки могут быть репарированы или элиминированы позже. Однако при хроническом воспалении поведение клеток теряет адаптивный харак-

ТАБЛИЦА 7.5 Хроническое воспаление различной этиологии и злокачественные опухоли

Патологический процесс	Опухоль	Этиология
Злокачественные опухоли, связанные с инфекционными агентами		
Описторхоз, холангит	Холангиосаркома, карцинома толстой кишки	Печеночная двуустка (<i>Opisthorchis viverrini</i>), желчные кислоты
Хронический холецистит	Рак желчного пузыря	Бактерии, камни в желчном пузыре
Гастрит/язва	Аденокарцинома желудка, MALT-лимфома	<i>Helicobacter pylori</i>
Гепатит	Гепатоцеллюлярная карцинома	Вирусы гепатита В и/или С
Мононуклеоз	В-клеточная неходжкинская лимфома и лимфома Ходжкина	Вирус Эпштейна–Барр
СПИД	Неходжкинская лимфома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши	Вирус иммунодефицита человека, вирус герпеса человека 8-го типа
Остеомиелит	Карцинома в функционирующем свище	Бактериальная инфекция
Воспалительные заболевания органов малого таза, хронический цервицит	Карциномы яичников, шейки матки и анальной области	Гонорея, хламидия, вирус папилломы человека
Хронический цистит	Карциномы мочевого пузыря, печени, прямой кишки	Шистосомоз
Злокачественные опухоли, не связанные с инфекционными агентами		
Асбестоз, силикоз	Мезотелиома, карцинома легкого	Асбестовые волокна, частицы кремния
Бронхит	Карцинома легкого	Кремний, асбест, курение (нитрозоамины, пероксиды)
Цистит, воспаление мочевого пузыря	Карцинома мочевого пузыря	Постоянное использование мочевых катетеров
Гингивит, плоский лишай	Плоскоклеточная карцинома полости рта	
Воспалительные заболевания толстой кишки	Колоректальная карцинома	
Склерозирующий лишай	Плоскоклеточная карцинома вульвы	
Панкреатит		
Хронический	Карцинома поджелудочной железы	Алкоголизм
Наследственная форма	Карцинома поджелудочной железы	Мутации в гене трипсиногена
Рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта	Карцинома пищевода	Кислота желудочного сока
Сиалоаденит	Карцинома слюнной железы	
Синдром Шегрена, тиреоидит Хасимото	MALT-лимфома	

MALT — лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита. [Tlsty TD, Coussens LM: Tumor stroma and regulation of cancer development. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 1:119, 2006.]

тер, что приводит к возникновению и фиксации мутаций и в конце концов — к злокачественным опухолям. Каким бы ни был точный механизм взаимосвязи хронического воспаления со злокачественной опухолью, для клиники это очень серьезная проблема. Так, например, СОХ-2, вызывающая превращение арахидоновой кислоты в простагландины (см. главу 2) и индуцируемая воспалительными стимулами, обнаруживается в повышенных количествах в злокачественном новообразовании при раке толстой кишки и в других опухолях [25]. Разработка ингибиторов СОХ-2 для лечения злокачественных опухолей — область активных исследований [26].

Предопухолевые состояния. Определенные состояния — хронический атрофический гастрит при пернициозной анемии, солнечный кератоз кожи, хронический язвенный колит, а также лейкоплакия полости рта, вульвы и пениса — обладают достоверной ассоциацией со злокачественными опухолями, поэтому такие состояния назвали *предопухолевыми состояниями*. Данное наименование неудачно, поскольку оно подразумевает неизбежность развития злокачественных опухолей. В действительности же предопухолевая патология может только увеличить вероятность возникновения злокачественной опухоли, в большинстве случаев она не развивается. Тем не менее термин существует, привлекая внимание к повышенному риску опухолевой патологии. Определенные типы доброкачественных опухолей также относят к предопухолевым состояниям. Например, ворсинчатая аденома по мере увеличения в размерах малигнизируется в 50% случаев.

Каков же риск развития злокачественных опухолей из доброкачественных? Некоторый риск может быть связан с наследственными факторами, однако накопленный богатый опыт показывает, что большинство доброкачественных опухолей не становятся злокачественными. Несмотря на это, можно привести множество примеров злокачественных опухолей, развивающихся, хотя и редко, из доброкачественных, в частности: лейомиосаркома — из лейомиомы, карцинома — из длительно существующей аденомы. Обобщение невозможно, поскольку каждый тип доброкачественной опухоли связан с определенным риском, ранжируемым от значений, близких к нулю, до частого развития злокачественных опухолей. Только анализ катамнеза больших групп больных с различными опухолями может выявить уровень риска, но при этом все равно остается неясным: злокачественные опухоли возникают из неопухолевых клеток доброкачественной опухоли или в доброкачественной опухоли с момента ее возникновения содержатся дремлющие, неактивные локусы опухолевых клеток?

Молекулярные основы канцерогенеза

Количество литературы по молекулярным основам канцерогенеза, т.е. роста опухоли, увеличивается такими темпами, что легко заблудиться в этом лесу информации. Перечислим некоторые фундаментальные

принципы канцерогенеза, прежде чем углубимся в детали его генетических и молекулярных основ:

- *нелетальное повреждение генома клетки является ключевым событием канцерогенеза.* Такое генетическое повреждение (или мутация) может произойти под действием факторов окружающей среды (например, химикатов, радиации или вирусов) или может быть унаследовано и передано с зародышевыми клетками [26]. Под действием факторов окружающей среды понимаются дефекты, вызванные как экзогенными факторами, так и эндогенными клеточными метаболитами. Не все мутации следует рассматривать как результат действия факторов окружающей среды, некоторые могут возникать спонтанно или случайно;
- *опухоль формируется из одной клетки-предшественника, являющейся носителем генетического дефекта с последующей экспансией образовавшегося из нее клона, т.е. опухоли моноклональны.* Данное предположение было подтверждено в отношении женщин, гетерозиготных по полиморфным маркерам, сцепленным с X-хромосомой, таким как андрогенный рецептор. Принцип, лежащий в основе такого анализа, представлен на рис. 7.23. Наиболее часто этот метод определения клональности включает анализ метилирования участков генома, соседних с высокополиморфным локусом гена *AR* [27]. Частота подобных полиморфизмов в общей популяции достигает 90%, поэтому установить моноклональность опухоли несложно, если все опухолевые клетки содержат один и тот же аллель. Для опухолей с другими типами цитогенетических aberrаций (например, транслокациями), именно их и используют в качестве подтверждения клональной пролиферации опухолевых клеток. Перегруппировка генов рецепторов Ig и рецепторов T-клеток является маркером клональности при B- и T-клеточных лимфомах соответственно;
- *четыре класса нормальных регуляторных генов — стимулирующие рост протоонкогены, ингибирующие рост гены-супрессоры опухолей, гены, регулирующие запрограммированную смерть клетки (т.е. апоптоз), и гены, осуществляющие восстановление ДНК, — являются мишенями при повреждении генома клетки, ведущем к опухолевому росту.* Мутантные аллели протоонкогенов считаются доминантными, т.к. мутация единственного аллеля может привести к клеточному преобразованию. Напротив, в случае злокачественной трансформации клетки за счет повреждения генов-супрессоров опухолей должны быть изменены оба нормальных аллеля генов. Однако есть исключения: в некоторых случаях утраты единственного аллеля гена-супрессора опухолей может быть достаточно, чтобы повлиять на клеточную пролиферацию и живучесть клеток. Утрата функциональной активности гена за счет

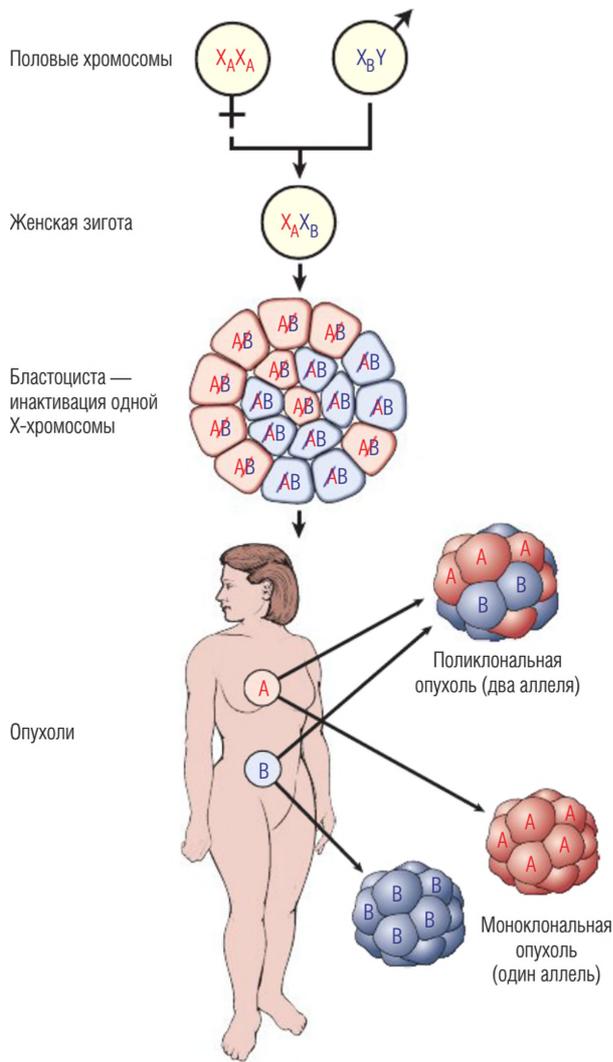


РИС. 7.23 Использование маркеров, сцепленных с X-хромосомой, для демонстрации моноклональности опухолей. В связи с редкой инактивацией X-хромосомы все женщины имеют мозаицизм и два типа клеточных популяций (два различных аллеля по андрогенным рецепторам А и В). При развитии опухоли у женщин, гетерогенных по маркерам, сцепленным с X-хромосомой, опухолевые клетки имеют только один тип X-хромосомы — от отца (X_A) или от матери (X_B).

повреждения только одного аллеля носит название *гаплоидной недостаточности*. Таким образом, имеет значение количество генов и для их нормального функционирования необходимы обе копии [28]. Гены, восстановления апоптоз, могут вести себя и как протоонкогены, и как гены-супрессоры опухолей. Мутация в генах, восстанавливающих ДНК, не вызывает трансформации клетки непосредственно, воздействуя на пролиферацию или апоптоз. Гены восстановления ДНК влияют на процессы пролиферации или выживания клеток опосредованно, изменяя способность организма репарировать нелетальные повреждения в протоонкогенах, генах-супрессорах опухолей и генах, регулирующих апоптоз. Несостоятельность генов восстановления ДНК может predispose к накоплению в геноме

клеток множественных мутаций и тем самым к злокачественной трансформации. Клетки с мутациями в генах восстановления ДНК имеют *мутаторный фенотип* [29]. Небезынтересно, что недавно был открыт новый класс регуляторных молекул — микроРНК (см. главу 5), которые, вероятно, не кодируют белки, но имеют свойства онкогенов или опухолевых супрессоров [29, 30]. Данные молекулы оказывают влияние на трансляцию других генов (см. далее);

- **канцерогенез — многоступенчатый процесс как на фенотипическом, так и на генотипическом уровне, развивающийся вследствие накопления множественных мутаций** [31]. Как обсуждалось ранее, злокачественные опухоли имеют несколько фенотипических признаков: чрезмерный рост, местную инвазию и способность формировать отдаленные метастазы. Кроме того, достоверно установлено, что со временем многие опухоли становятся более агрессивными и приобретают больший злокачественный потенциал. Этот процесс называют *прогрессированием опухоли*, и он не означает простое увеличение ее размеров. Клинические и экспериментальные исследования выявили, что увеличение злокачественности часто идет по нарастающей. На молекулярном уровне прогрессирование опухоли и связанная с ней гетерогенность опухолевых клеток являются результатом множественных мутаций, накапливающихся независимо в разных клетках, что приводит к появлению субклонов с разной способностью к росту, инвазии, метастазированию и разной резистентностью к терапии (рис. 7.24). Некоторые из мутаций могут быть летальными, другие могут стимулировать пролиферацию клеток путем воздействия на протоонкогены или гены-супрессоры злокачественных опухолей. Даже при том, что большинство злокачественных опухолей моноклональны в момент своего возникновения, к тому времени, когда они выявляются клинически, составляющие их клетки представлены чрезвычайно гетерогенной популяцией. Во время прогрессирования опухоли ее клетки подвергаются иммунной и неиммунной селекции. Например, клетки с высоким содержанием антигенов разрушаются с помощью механизмов защиты организма-хозяина, тогда как клетки со сниженными потребностями в факторах роста сохраняются. Растущая опухоль имеет тенденцию обогащаться за счет субклонов, которые нивелируют антигенные отличия и адаптированы к выживанию, росту, инвазии и метастазированию.

КЛЮЧЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

После краткого обзора основных принципов канцерогенеза обратимся к молекулярным механизмам патогенеза злокачественных опухолей и обсуждению канцерогенных агентов, которые вызывают генетические

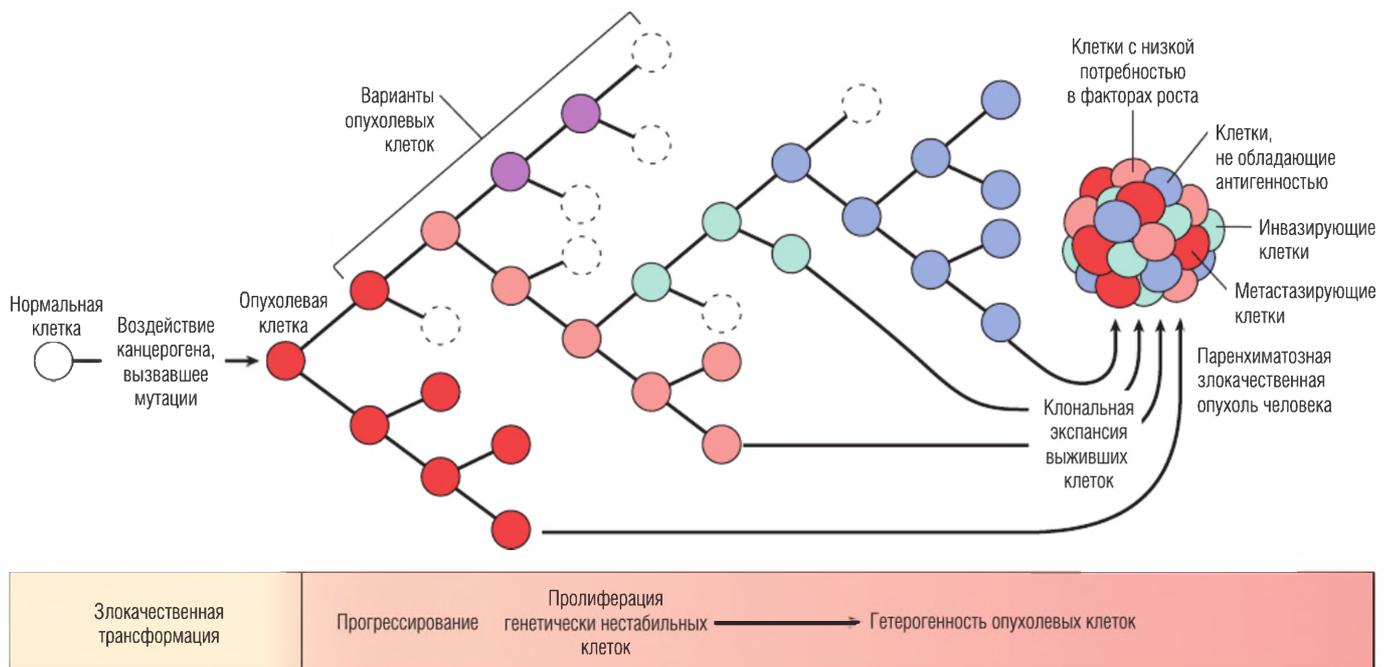


РИС. 7.24 Прогрессирование опухоли и поколение гетерогенности опухолевых клеток. Новые субклоны являются потомками клетки, трансформированной в результате накопления многократных мутаций. В опухоли появляется множество клеток, способных лучше уклоняться от действия механизмов защиты организма-хозяина, и, вероятно, опухоль становится более агрессивной.

повреждения. За последние 20 лет были обнаружены сотни ассоциированных со злокачественными опухолями генов. Некоторые, например *p53*, являются мутантными при многих опухолях; другие гены, такие как *ABL1*, мутируют только в определенных опухолях. Каждый опухолевый ген имеет определенную функцию, нарушение которой способствует возникновению или прогрессированию злокачественного новообразования. Традиционным является рассмотрение конкретных опухолевых генов в контексте их предполагаемых функций. Однако полезно рассматривать опухолевые гены и с точки зрения фундаментальных изменений в физиологии клетки, которые определяют злокачественный фенотип [32]. (Другое очень важное свойство опухолевых клеток, позволяющее им уклоняться от иммунного ответа организма-хозяина, будет обсуждено в данной главе далее.)

Основные изменения в физиологии опухолевой клетки:

- **автономность роста.** Опухоль обладает свойством пролиферировать без внешних стимулов, обычно в результате активации клеточных онкогенов;
- **нечувствительность к сигналам, ингибирующим рост.** Опухоль может не отвечать на молекулы, блокирующие рост нормальных клеток, например TGF- β и ингибиторы циклин-зависимых киназ;
- **уклонение от апоптоза.** Опухолевые клетки обладают резистентностью к апоптозу в результате инактивации *p53* или активации антиапоптозных генов;
- **безграничный потенциал репликации.** Опухолевые клетки имеют способность к неограниченной

пролиферации, преодолевая клеточное старение и избегая митотической катастрофы;

- **постоянно поддерживаемый ангиогенез.** Опухолевые клетки, как и нормальные, не могут расти без доставки к ним питательных веществ и кислорода, а также удаления образующихся метаболитов по сосудам;
- **способность к инвазии и метастазированию.** Метастазирование опухолей — основная причина смерти от злокачественных опухолей — инициируется как самой опухолевой клеткой, так и ее микроокружением;
- **геномная нестабильность в результате нарушения восстановления ДНК.** Под действием канцерогенов или при нерегулируемой клеточной пролиферации в опухолевых клетках может нарушаться восстановление ДНК, что приводит к геномной нестабильности, мутациям в протоонкогенах и генах-супрессорах злокачественных опухолей.

Мутации в генах, которые регулируют эти свойства клеток, обнаруживаются в каждой злокачественной опухоли. Однако в каждой злокачественной опухоли есть генетический путь, обеспечивающий индивидуальные различия между опухолями, даже возникшими в одном и том же органе. Согласно общему мнению, появление мутаций в опухолевых генах зависит от надежности механизмов восстановления ДНК, а также от сохранности таких протективных механизмов, как апоптоз и старение, предотвращающих пролиферацию клеток с поврежденной ДНК. Действительно, исследования различных опухолей человека, например меланомы и аденокарциномы предстательной железы, по-

казали, что старение, индуцированное онкогенами, при котором мутации протоонкогена приводят к старению клетки, а не к ее пролиферации, является важным барьером для канцерогенеза [33]. Некоторые ограничения роста опухолей носят физический характер. Так, если опухоль достигает размеров более 1–2 мм, то для ее дальнейшего роста нужны доставка питательных веществ и удаление метаболитов, т.е. ангиогенез. Кроме того, эпителий отделен от подлежащих тканей базальной мембраной, состоящей из молекул ВКМ, которые должны быть разрушены при инвазии злокачественными опухолевыми клетками. Перечисленные механизмы антибластомной резистентности, которые можно отнести к внутриклеточным и внеклеточным, а также контролируемые механизмы обратной связи, в норме предотвращающие бесконтрольное деление клеток, должны быть разрушены за счет накопления мутаций и преодолены прежде, чем возникнет полноценная опухолевая клетка. Молекулярные основы канцерогенеза изложены в упрощенной форме на рис. 7.25.

Природа генов, вовлеченных в каждый из перечисленных процессов, рассмотрена в следующих разделах. Далее продолжим обсуждение эпигенетических изменений и хромосомных аномалий при злокачественных опухолях.

АВТОНОМНОСТЬ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА: ОНКОГЕНЫ

Гены, обеспечивающие автономный рост опухолевых клеток, называют *онкогенами*, а их клеточные предшественники — *протоонкогенами*.

Онкогены появляются в результате мутаций протоонкогенов и обладают способностью стимулировать пролиферацию клеток в отсутствие обычных сигналов роста. Продукты онкогенов, названные *онкопротеинами*, напоминают продукты протоонкогенов, за исключением того что онкопротеины лишены важных регуляторных элементов и их синтез в трансформированных клетках не регулируется факторами роста или другими внешними сигналами. В связи с этим клеточный рост становится автономным, бесконтрольным и независимым от внешних сигналов.

Чтобы понять природу и функции онкопротеинов, необходимо сначала изучить последовательность событий, происходящих при пролиферации нормальной клетки.

Физиологическая пролиферация клетки имеет несколько этапов:

- связывание фактора роста его специфическим рецептором на клеточной мембране;
- кратковременная и лимитированная активация рецептора фактора роста, который, в свою очередь, активирует несколько преобразовывающих сигнал белков на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны;
- передача преобразованного сигнала через цитоплазму к ядру клетки вторичными мессенджерами или через каскад молекул сигнальной трансдукции;

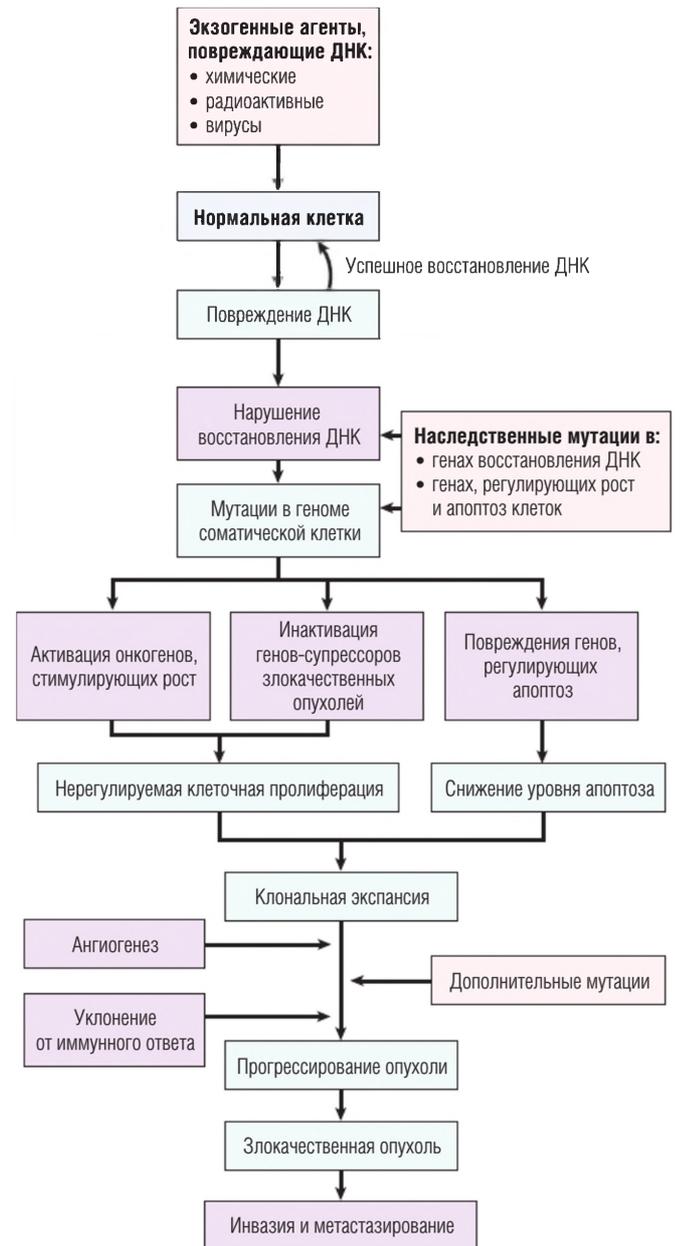


РИС. 7.25 Упрощенная схема молекулярных основ злокачественных опухолей. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

- индукция и активация ядерных факторов, которые запускают транскрипцию ДНК;
- вход клетки в митотический цикл, что в конечном счете приводит к ее делению.

Опираясь на эти данные, можно понять механизмы автономного роста опухолевых клеток. Они могут быть подразделены в зависимости от их роли в каскаде передачи сигнала и регулировании митотического цикла клетки.

Протоонкогены, онкогены и онкопротеины

Протоонкогены выполняют множество функций, в первую очередь связанных с ростом и пролиферацией клеток. Белки, кодируемые протоонкогенами, могут

выполнять функции факторов роста, их рецепторов, участвовать в трансдукции сигнала, транскрипции генов или регуляторных компонентов клеточного цикла. Онкопротеины, кодируемые онкогенами, выполняют в целом те же функции, что и их нормальные аналоги (табл. 7.6). Однако в результате мутаций протоонкогены превращаются в активные клеточные онкогены, принимающие участие в развитии опухоли, т.к. кодируемые ими онкопротеины обеспечивают клетке автономный рост [34].

Далее следуют два вопроса. Каковы функции продуктов онкогенов и онкопротеинов? Каким образом «нормальные» протоонкогены превращаются во «внутренних врагов»? Ответы будут даны далее.

Факторы роста. Для пролиферации всем нормальным клеткам нужна стимуляция факторами роста. Большинство растворимых факторов роста синтезируются одним типом клеток и воздействуют на соседние клетки, что индуцирует их пролиферацию (*паракринный механизм*; см. главу 3). Многие опухолевые клетки способны синтезировать те факторы роста, к которым они чувствительны (*аутокринный механизм*). Например, многие глиобластомы секретируют PDGF и одновременно экспрессируют рецептор PDGF. Значительное количество сарком синтезируют TGF- α и его рецептор. Считается, что аутокринные петли являются важнейшим элементом патогенеза ряда опухолей. Однако в большинстве случаев гены факторов роста не подвергаются изменениям и не мутированы. Наиболее часто продукты онкогенов, участвующих в передаче сигналов во многих сигнальных путях, например *RAS*, вызывают повышение экспрессии генов, кодирующих факторы роста, в результате клетка секретирует большие количества факторов роста, например TGF- α . Тем не менее увеличенное количество факторов роста не является достаточным условием для опухолевой трансформации. По всей вероятности, усиление пролиферации под действием факторов роста вносит свой вклад в развитие злокачественного фенотипа путем увеличения риска спонтанных или индуцированных мутаций в пуле пролиферирующих клеток.

Рецепторы факторов роста. Обнаружен ряд онкогенов, кодирующих образование рецепторов факторов роста. Для того чтобы понять, каким образом мутации влияют на функционирование этих рецепторов, следует напомнить, что рецепторы одного из важнейших классов являются трансмембранными белками, имеющими цитоплазматический тирозинкиназный домен и наружный лигандсвязывающий домен (см. главу 3). При взаимодействии неизменных рецепторов со специфическими факторами роста происходит временная активация киназного домена, за которой следуют димеризация рецептора и фосфорилирование тирозина ряда субстратов, входящих в каскад сигналов. Рецепторы онкогенного происхождения находятся в состоянии постоянной димеризации и активации без необходимости связывания с фактором роста. Таким образом, мутантные рецепторы постоянно посылают сигнал клетке в отсутствие фактора роста в ее окружении.

Рецепторы факторов роста в опухоли могут активироваться по нескольким механизмам, включая мутации, перегруппировку генов и повышение экспрессии. Примером онкогенной конверсии в результате мутаций и перегруппировки генов может служить протоонкоген *RET*, относящийся к рецепторам тирозинкиназного типа [33]. Белок RET является рецептором нейротрофического фактора, продуцируемого клеточной линией глиальных клеток, и по структуре относится к белкам, поддерживающим жизнеспособность клеток во время развития нервной системы. RET обычно экспрессируется нейроэндокринными клетками — парафолликулярными C-клетками щитовидной железы, мозгового вещества надпочечников и клетками-предшественниками паращитовидной железы.

Точечные мутации протоонкогена *RET* ассоциируются с доминантными наследственными синдромами MEN-2A и MEN-2B, а также с семейной медуллярной карциномой щитовидной железы (см. главу 24). При MEN-2A точечная мутация во внеклеточном домене *RET* приводит к постоянно совершающимся димеризации и активации рецептора, сопровождающимся развитием медуллярной карциномы щитовидной железы и опухолей надпочечников и паращитовидной железы. При MEN-2B точечная мутация локализуется в цитоплазматическом каталитическом домене, нарушая субстратную специфичность тирозинкиназы, что сопровождается опухолевым ростом в щитовидной железе и надпочечниках без вовлечения паращитовидной железы. При обоих наследственных синдромах наследуются мутации в *RET*, развившиеся в герминативных центрах. Спорадическая медуллярная карцинома щитовидной железы развивается с перегруппировкой онкогена *RET* в соматических клетках, напоминающей таковую при MEN-2B [35, 36].

Онкогенная конверсия в результате мутации и перегруппировок найдена и в других генах, кодирующих рецепторы факторов роста. Точечная мутация в гене *FLT3*, кодирующем FMS-подобный тирозинкиназный рецептор 3, формирующий постоянный сигнал, найдена при миелоидной лейкемии. При хронической миеломоноцитарной лейкемии с транслокацией t(5;12) обнаружено, что цитоплазматический домен рецептора PDGF полностью соединен с сегментом фактора транскрипции из семейства ETS, что обуславливает перманентную димеризацию рецептора PDGF. Более 90% стромальных опухолей ЖКТ имеют активирующую мутацию в рецепторах тирозинкиназы c-KIT или PDGF, которые являются рецепторами для фактора стволовых клеток и PDGF соответственно. Эти мутации ответственны за специфическое ингибирование тирозинкиназы ингибитором иматиниба мезилатом. Такой тип терапии, направленный на специфическую генетическую поломку в опухолевой клетке, назван *таргетной терапией* [37].

Значительно более часто, чем мутации в протоонкогенах, наблюдается повышение экспрессии генов неизменных рецепторов факторов роста. В ряде опухолей гиперэкспрессия является результатом амплификации гена, однако многие молекулярные

ТАБЛИЦА 7.6 Протоонкогены, механизм их активации и ассоциированные опухоли

Группы по функциональной активности	Протоонкогены	Механизм активации	Опухоли человека
Факторы роста			
Цепь PDGF-β	<i>SIS</i> (официальное название <i>PBGFβ</i>)	Гиперэкспрессия	Астроцитомы Остеосаркома
Факторы роста фибробластов	<i>HST1</i> <i>INT2</i> (официальное название <i>FGF-3</i>)	Гиперэкспрессия Амплификация	Рак желудка Рак мочевого пузыря Рак молочной железы Меланома
TGF-α	<i>TGFA</i>	Гиперэкспрессия	Астроцитомы Гепатоцеллюлярная карцинома
HGF	<i>HGF</i>	Гиперэкспрессия	Рак щитовидной железы
Рецепторы факторов роста			
Рецепторы семейства EGFR	<i>ERBB1 (EGFR)</i> , <i>ERBB2</i>	Гиперэкспрессия	Плоскоклеточная карцинома легкого Глиома
FMS-подобный тирозинкиназный рецептор 3	<i>FLT3</i>	Амплификация	Рак молочной железы Рак яичника
Рецептор нейротрофического фактора	<i>RET</i>	Точечная мутация Точечная мутация	Лейкемия MEN-2A, MEN-2B Семейная медуллярная карцинома щитовидной железы
Рецепторы PDGF	<i>PDGFRB</i>	Гиперэкспрессия, транслокация	Глиома Лейкемия
Рецептор фактора стволовых клеток	<i>KIT</i>	Точечная мутация	Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта Семинома Лейкемия
Белки сигнальной трансдукции			
ГТФ-связанные белки	<i>KRAS</i>	Точечная мутация	Опухоли толстой кишки, легкого и поджелудочной железы
	<i>HRAS</i>	Точечная мутация	Опухоли мочевого пузыря и почек
	<i>NRAS</i>	Точечная мутация	Меланома Гемобластома
Нерецепторная тирозинкиназа	<i>ABL</i>	Транслокация	Хроническая миелоидная лейкемия Острая лимфобластная лейкемия
Трансдуктор сигнала RAS	<i>BRAF</i>	Точечная мутация	Меланома
Трансдуктор сигнала WNT	β-катенин	Точечная мутация Гиперэкспрессия	Гепатобластома Гепатоцеллюлярная карцинома
Ядерные регуляторные белки			
Активаторы транскрипции	<i>c-MYC</i>	Транслокация	Лимфома Беркитта
	<i>N-MYC</i>	Амплификация	Нейробластома Мелкоклеточная карцинома легкого
	<i>L-MYC</i>	Амплификация	Мелкоклеточная карцинома легкого
Регуляторы клеточного цикла			
Циклины	Циклин D	Транслокация Амплификация	Лимфома мантийной зоны Рак молочной железы Рак пищевода
	Циклин E	Гиперэкспрессия	Рак молочной железы
Циклин-зависимая киназа	<i>CDK4</i>	Амплификация или точечная мутация	Глиобластома Меланома Саркома

EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; HGF — фактор роста гепатоцитов; MEN — множественные эндокринные неоплазии; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; TGF — трансформирующий фактор роста; ГТФ — гуанозинтрифосфат.

механизмы усиленной экспрессии рецепторов еще полностью не изучены. Наиболее хорошо описаны два члена семейства рецепторов EGF. Нормальная форма гена *ERBB1* подвергается гиперэкспрессии в 80% случаев плоскоклеточных карцином легкого, более чем в 50% случаев глиобластом (см. главу 28) и в 80–100% случаев опухолей головы и шеи [38, 39]. Второй член этого семейства — *ERBB2* (называемый также *HER2/Neu*) амплифицируется в ≈ 25% рака молочной железы и в аденокарциномах яичника, легкого, желудка и слюнных желез [36]. На основании характерной гиперэкспрессии *ERBB2* в опухолевых клетках разработан новый метод таргетной терапии опухолей с помощью антител к *ERBB2*, успешно применяемый в клинике [38, 39].

Белки сигнальной трансдукции. Некоторые онкопротеины могут имитировать функции различных нормальных цитоплазматических компонентов внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов факторов роста. Большинство белков, участвующих в такой передаче сигнала, связаны с внутренней поверхностью плазматической мембраны, где они получают сигналы извне (от активированных рецепторов факторов роста) и передают их к ядру клетки. С точки зрения биохимического строения белки сигнальной трансдукции гетерогенны. Наиболее хорошо изученным является семейство белков RAS, состоящее из гуанозинтрифосфатсвязывающих белков (G-белков).

Онкоген RAS. Гены *RAS*, представленные в геноме человека тремя видами (*HRAS*, *KRAS*, *NRAS*), первоначально были обнаружены в трансформирующих ретровирусах. Точечные мутации генов семейства *RAS* относятся к наиболее часто встречающимся изменениям протоонкогенов в опухолях человека. Около 15–20% всех опухолей человека содержат мутантный белок RAS [40]. Частота обнаружения мутаций в разных опухолях варьирует, но в некоторых видах злокачественных опухолей она чрезвычайно высока. Например, точечные мутации *RAS* выявляются в 90% случаев аденокарцином поджелудочной железы и холангиокарцином, в ≈ 50% случаев рака толстой кишки, эндометрия, щитовидной железы, а также в 30% аденокарцином легкого и миелоидной лейкемии [41, 42]. В целом для карцином характерны мутации *KRAS*, для опухолей мочевого пузыря — *HRAS*, а для опухолей системы кроветворения — *NRAS*. Мутации *RAS* встречаются в ряде других опухолей, например при раке молочной железы и раке шейки матки, но редко.

RAS выполняет важную роль в передаче сигнала роста в каскаде реакций, исходящих от рецепторов факторов роста и приводящих к делению клеток. Например, прекращение функционирования RAS приводит к блокированию пролиферативного ответа при воздействии EGF, PDGF и CSF-1. Нормальные белки RAS прикрепляются на цитоплазматической поверхности плазматической мембраны, а также к эндоплазматическому ретикулуму и аппарату Гольджи. Белки RAS могут активироваться факторами роста, связывающимися с рецепторами на плазматической мембране [40]. RAS является членом семейства малых G-белков, связывающих гуанозиннуклеоти-

ды (гуанозинтрифосфат [ГТФ] и гуанозиндифосфат [ГДФ]) подобно тому, как делает большой тримолекулярный G-белок. Нормальные белки RAS переходят из активного состояния, передающего сигнал, в неактивное. Белки RAS неактивны, когда связаны с ГДФ. Стимуляция клеток факторами роста приводит к замене ГДФ на ГТФ и последующим конформационным изменениям RAS, обуславливающим его активацию (рис. 7.26). Активированный RAS, в свою очередь, стимулирует расположенные далее регуляторы пролиферации, например каскад MAPK, передающий пролиферативный сигнал в ядро клетки.

Упорядоченное функционирование белка RAS зависит от двух реакций: (1) замены нуклеотидов (ГТФ на ГДФ), что приводит к активации белка RAS; (2) гидролиза ГТФ, при котором происходит превращение ГТФ-связанного активного белка RAS в ГДФ-связанный неактивный белок RAS. Оба эти процесса регулируются извне другими белками. Удаление ГДФ и замена его на ГТФ при активации RAS катализируется семейством гуаниннуклеотид-рилизинг белков. Напротив, активность ГТФазы сильно стимулируется семейством белков-активаторов гуанозинтрифосфатазы (GAP). Эти широко распространенные белки связываются с RAS и увеличивают его активность более чем в 1000 раз, что завершает передачу сигнала. Таким образом, GAP выступает в качестве «тормозов» и предотвращает безудержную активацию RAS.

В опухолевых клетках определены несколько точечных мутаций гена *RAS*. Обычно вовлечены локусы в ГТФ-связывающей области или генов ферментов, участвующих в гидролизе ГТФ, в результате значительно снижается ГТФазная активность белка RAS. Мутантный RAS, таким образом, находится в активированной ГТФ-связанной форме и постоянно стимулирует клетку к пролиферации. Если следовать данному сценарию дальше, то последствия, аналогичные мутациям в белке RAS, должны наблюдаться и при мутациях в генах *GAP*, измененные белки которых не в состоянии возвращать онкопротеин RAS в неактивное состояние. Действительно, блокирующая мутация нейрофибромина 1 ассоциируется с семейным нейрофиброматозом типа I (см. главу 27).

Другие участники сигнального пути RAS/RAF/MAPK в опухолевых клетках также могут быть изменены, что в результате приводит к таким же фенотипическим изменениям. Так, мутации *BRAF*, одного из членов семейства *RAF*, обнаружены более чем в 60% случаев меланомы и более чем в 80% доброкачественных невусов [44, 45]. На основе полученных данных можно высказать предположение, что дисрегуляция сигнального пути RAS/RAF/MAPK может быть одним из инициальных событий при развитии меланомы, хотя только этого вряд ли достаточно для развития злокачественной опухоли. В самом деле, изолированные мутации *BRAF* ведут только к онкоген-индуцированному старению, вызывая развитие скорее доброкачественных невусов, нежели меланом. Таким образом, онкоген-индуцированное старение является барьером для канцерогенеза, который может быть преодолен за счет мутаций и блокирования ключевых

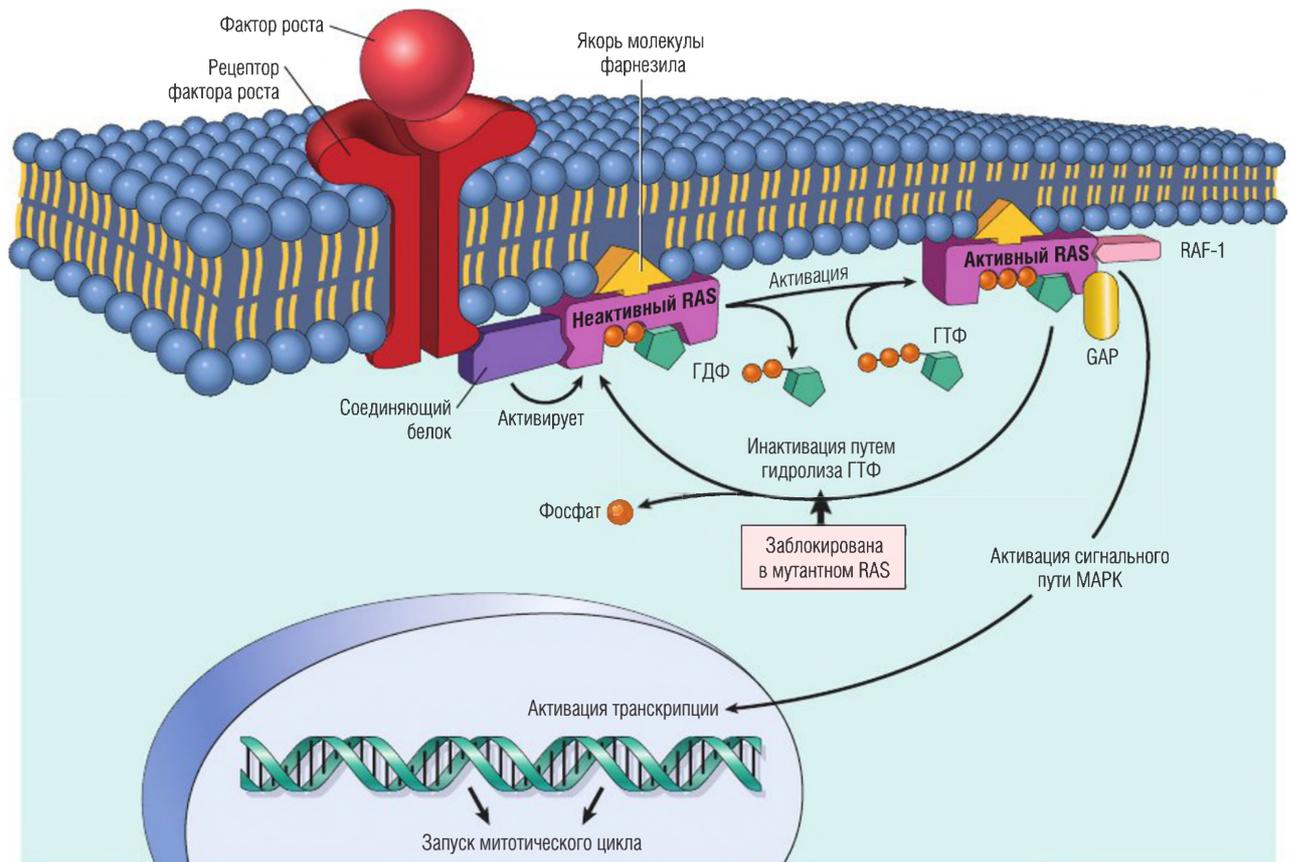


РИС. 7.26 Модель функционирования генов *RAS*. При стимулировании нормальной клетки через рецептор фактора роста неактивный (ГДФ-связанный) белок *RAS* активируется, связываясь с ГТФ. Активированный *RAS* вовлекает онкопротеин *RAF* и стимулирует сигнальный путь *MAPK*, по которому сигнал роста передается в ядро. Мутантный белок *RAS* постоянно находится в активированном состоянии, т.к. не способен гидролизовать ГТФ, что приводит к непрерывной стимуляции деления клеток без какого бы то ни было внешнего триггера. Прикрепление *RAS* к мембране клетки частью молекулы фарнезила является существенным моментом для его функционирования. *GAP* — белки-активаторы гуанозинтрифосфатазы; *MAPK* — митоген-активируемая протеинкиназа; ГДФ — гуанозиндифосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат.

защитных механизмов, как те, которые регулирует ген *p53* (см. далее) [33].

Поскольку *RAS* в злокачественных опухолях человека часто мутирует, было предпринято множество попыток создать анти-*RAS* методы таргетной терапии. К сожалению, не была доказана клиническая эффективность ни одного из этих методов.

Изменения нерецепторных тирозинкиназ

Мутации, вызывающие активацию латентных онкогенов, происходят и в некоторых нерецепторных тирозинкиназах, функционирующих в норме в сигнальных путях, регулирующих рост клеток (см. главу 3). Кроме того, в данной группе, как и в группе тирозинкиназных рецепторов, мутации гена могут принимать форму хромосомных транслокаций (о хромосомных транслокациях см. далее), в результате которых возникают гибридные гены, кодирующие активные и неуправляемые тирозинкиназы. Важным примером данного онкогенного механизма является *c-ABL*-тирозинкиназа. При хронической миелоидной лейкемии и определенных формах острых лейкозов проявляется тирозинкиназная активность *ABL*, т.к. ген *ABL* перемещен из его нормального местоположения на 9-й хромосоме

в 22-ю хромосому (рис. 7.27), где он соединяется с геном *BCR*. Белок-гибрид *BCR-ABL* имеет мощную, нерегулируемую тирозинкиназную активность, которая обусловлена его структурными особенностями, но самое основное его свойство — самоподдержание активности. Это свойство характерно для многих тирозинкиназ гибридного происхождения, причем самоподдержание активности новой молекулы вызывает нетирозинкиназный партнер [46]. Революционным стало создание метода лечения хронической миелоидной лейкемии иматиниба мезилатом — препаратом с низкой токсичностью и высокой терапевтической эффективностью, ингибирующим *BCR-ABL*-киназу [47–49]. Это еще один пример разработки препарата исходя из понимания молекулярных основ злокачественных опухолей. Данные факты также являются подтверждением концепции онкогенной зависимости опухолей [50]. Несмотря на наличие множества мутаций в других генах, для существования опухоли необходимо именно прохождение сигнала через ген *BCR-ABL*, при этом блокирование активности *BCR-ABL* лежит в основе эффективной терапии. Транслокация *BCR-ABL*, возможно, является ранним иницирующим событием в развитии лейкозов. Все

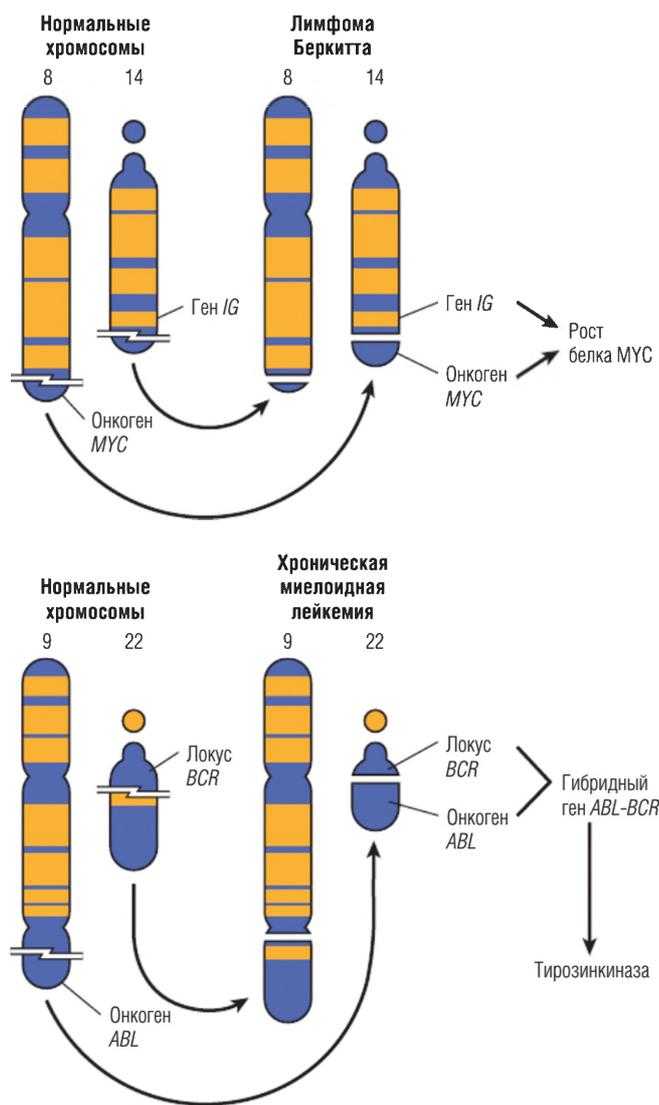


РИС. 7.27 Хромосомные транслокации и связанные с ними онкогены при лимфоме Беркитта и хронической миелоидной лейкемии.

другие мутации отбираются и группируются таким образом, чтобы поддерживать постоянную активность BCR-ABL. BCR-ABL можно рассматривать как центр, вокруг которого выстраивается вся молекулярная структура опухоли. Уберите его путем блокирования BCR-ABL-киназы — и структура разрушится.

С другой стороны, нерецепторные тирозинкиназы при точечной мутации активируются путем отмены функционирования негативного регуляторного домена, сдерживающего в норме активность фермента. Например, некоторые миелопролиферативные заболевания, в первую очередь истинная полицитемия и первичный миелофиброз, ассоциированы с активирующей точечной мутацией в тирозинкиназе JAK2 (см. главу 13) [51]. В свою очередь, aberrантная киназа JAK2 активирует факторы транскрипции из семейства STAT, поддерживающие пролиферацию и жизнеспособность опухолевых клеток, независимую от факторов роста. Обнаружение перечисленных молекулярных изменений явилось основанием для ис-

пытания JAK2-ингибиторов в лечении миелопролиферативных заболеваний и стимулировало поиск активирующих точечных мутаций в других нерецепторных тирозинкиназах во многих злокачественных опухолях человека.

Факторы транскрипции. Как все дороги ведут в Рим, так в конечном счете все пути, передающие сигналы в клетке, достигают ядра и оказывают влияние на большую группу генов, последовательно направляющих вход клеток в митоз. Действительно, конечным результатом передачи сигналов от онкогенов, таких как RAS или ABL, является стимуляция ядерных факторов транскрипции, носящая непрерывный характер, а те, в свою очередь, подключают гены-промоторы роста. Факторы транскрипции содержат специфическую аминокислотную последовательность или фрагмент, которые позволяют им связываться с ДНК либо вызывать димеризацию для связывания ДНК. При связывании этих белков со специфическими последовательностями геномной ДНК происходит активация транскрипции генов. Таким образом, автономный рост также может стать следствием мутаций в генах, регулирующих транскрипцию ДНК. Множество онкопротеинов, включая продукты генов MYC, MYB, JUN, FOS, а также онкогены REL функционируют как факторы транскрипции, регулирующие транскрипцию таких генов-промоторов роста, как циклины. Среди перечисленных генов в опухолях человека наиболее часто активен ген MYC.

Протоонкоген MYC. Протоонкоген MYC присутствует фактически во всех клетках эукариотов и принадлежит к группе немедленно реагирующих генов, индуцируемых после получения сигнала к делению покоящейся клеткой (о регенерации печени см. главу 3). После краткосрочного повышения MYC экспрессия мРНК снижается до исходного уровня. Молекулярные механизмы функционирования MYC в делящихся клетках остаются до конца не понятыми. Полагают, что участие MYC в канцерогенезе, как и других факторов транскрипции, связано с активацией генов, участвующих в пролиферации. Действительно, некоторые из генов-мишеней MYC — орнитиндекарбоксилаза и циклин D2 — задействованы в клеточной пролиферации. Однако диапазон активирующего влияния MYC гораздо шире и включает ацетилирование гистонов, снижение адгезивности клеток, увеличение клеточной подвижности, увеличение синтеза белка, снижение протеазной активности и другие изменения метаболизма, обеспечивающие высокий уровень деления клеток [52]. Геномная карта связывающих сайтов MYC содержит тысячи различных участков и эквивалентное количество генов, которые могут регулироваться [53]. Однако в связи с тем, что генами-мишенями MYC при разных злокачественных опухолях являются разные гены, универсальной концепции участия MYC в канцерогенезе пока нет. Небезынтересно высказанное предположение, что MYC взаимодействует с членами системы ДНК, запускающими процессы репликации [54], поэтому усиление экспрессии MYC вызывает активацию большего количества генов, участвующих в репликации, чем это необходимо для нормального

деления клеток, или дает возможность клеткам уклоняться от точек контроля, что приводит к повреждению генома и накоплению мутаций. Итак, *MYC* находится в числе небольшого количества факторов, способных вызывать перепрограммирование соматических клеток в плюрипотентные стволовые клетки (см. главу 3); *MYC* также может усиливать восстановление и дифференцировку клеток.

С одной стороны, активация *MYC* приводит к пролиферации, а с другой — к апоптозу при отсутствии факторов роста, что было показано на клеточных культурах [55]. Протоонкоген *MYC* имеет отдельные домены, активирующие как рост, так и апоптоз клеток, однако остается недоказанным, может ли возникать *MYC*-индуцированный апоптоз *in vivo*.

В опухолях обнаруживаются персистенция или чрезмерная экспрессия белка *MYC* в отличие от регулируемой экспрессии при нормальной клеточной пролиферации. Дисрегуляция гена *MYC* в результате транслокации наблюдается в лимфоме Беркитта, опухоли из В-клеток (см. рис. 7.27). *MYC* амплифицирован в некоторых случаях карцином молочной железы, толстой кишки, легкого и многих других карциномах. Родственные гены *N-MYC* и *L-MYC* амплифицированы в нейробластомах (рис. 7.28) и мелкоклеточном раке легкого соответственно.

Циклины и циклин-зависимые киназы. Окончательным результатом воздействия всех стимулов промоторов роста является вход покоящейся клетки в митотический цикл. Злокачественные опухоли стано-

вятся автономными, когда гены, которые регулируют клеточный цикл, в результате мутаций или амплификации стали неуправляемыми. Как описано в главе 3, последовательное прохождение клеткой различных фаз митотического цикла обеспечивают CDK, которые в активированном состоянии связываются с *циклинами*, названными так из-за цикличности процессов их образования и деградации. Комплекс циклин-CDK фосфорилирует ключевые белки, управляющие клетками в митотическом цикле. По завершении этой задачи уровни циклинов быстро снижаются. Идентифицированы более 15 циклинов; циклины D, E, A и B появляются последовательно и связываются с одним или несколькими CDK. Клеточный цикл можно сравнить с эстафетой, каждый этап которой регулирует определенная группа циклинов. Как только одна группа циклинов завершает свой этап, следующая группа подхватывает «эстафету», и процесс продолжается (рис. 7.29; табл. 7.7).

Опираясь на приведенные данные, легко представить, что мутации, которые вызывают дисрегуляцию активности циклинов и CDK, могут стимулировать пролиферацию клеток. Нарушения в экспрессии циклина D или CDK4, по-видимому, являются обычным событием в злокачественной трансформации. Гены циклина D чрезмерно экспрессированы во многих злокачественных новообразованиях, например при раке молочной железы, пищевода, печени и множестве лимфом. Амплификация гена *CDK4* отмечается в меланомах, саркомах и глиобластомах. Мутации генов циклинов B, E и прочих CDK также происходят, но намного реже, чем те, которые затрагивают циклин D и CDK4.

В то время как циклины активируют CDK, их многочисленные ингибиторы, нейтрализующие CDK, и «молчащие» ингибиторы CDK осуществляют негативный контроль клеточного цикла. Семейство CDKI — CIP/WAF, состоящее из трех белков — p21 (CDKN1A), p27 (CDKN1B) и p57 (CDKN1C) — осуществляет общую блокаду CDK, тогда как другое семейство CDKI — INK4/ARF, состоящее из четырех членов — p15 (CDKN2B), p16 (CDKN2A), p18 (CDKN2C) и p19 (CDKN2D) — обладает селективным действием на циклин D и CDK4 и циклин D и CDK6. Экспрессия этих ингибиторов подавляется митогенными сигнальными цепочками, таким образом способствуя движению клетки в митотическом цикле. Например, CDKI p27 (CDKN1B), который ингибирует циклин E, экспрессируется в фазе G₁. Митогенные сигналы подавляют p27 разнообразными путями, снижая ингибирование комплекса циклин E-CDK2 и таким образом способствуя митотическому циклу клетки [56]. Во многих злокачественных опухолях человека обнаруживаются точечные мутации или «молчащие» ингибиторы CDK. Мутации p16 (CDKN2A) в зародышевых клетках связаны с 25% риском развития меланомы среди родственников [23]. Делеция или инактивация p16 в соматических клетках отмечается в 75% карцином поджелудочной железы, 40–70% глиобластом, 50% случаев рака пищевода, 20–70% острых лимфобластных лейкозий, 20% немелкоклеточных карци-

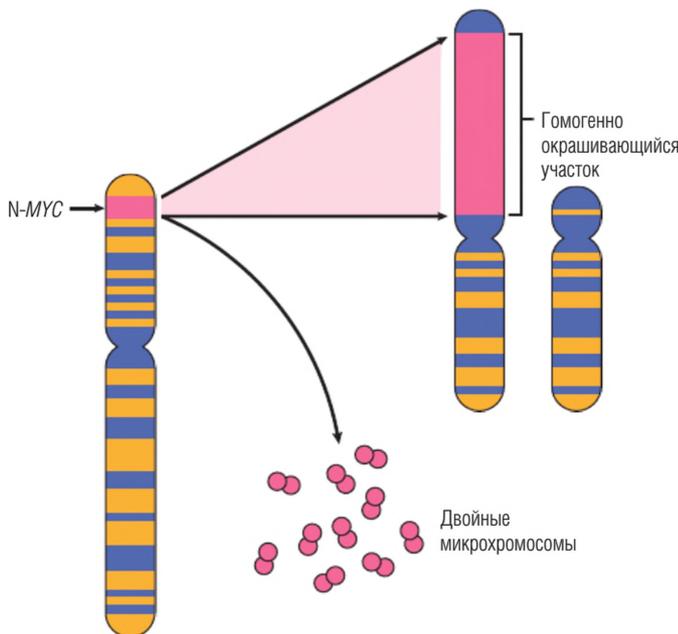


РИС. 7.28 Амплификация *N-MYC* в нейробластоме человека. Ген *N-MYC* в норме локализуется на хромосоме 2p, при амплификации выявляется как добавочные двойные микрохромосомы или гомогенно окрашивающийся участок хромосомы, с которой он интегрировался. Интеграция обычно происходит с аутосомами 4, 9 или 13 [Brodeur GM: Molecular correlates of cytogenetic abnormalities in human cancer cells: implications for oncogene activation. In Brown EB (ed): Progress in Hematology, Vol 14. Orlando, FL, Grune & Stratton, 1986, p 229–256].

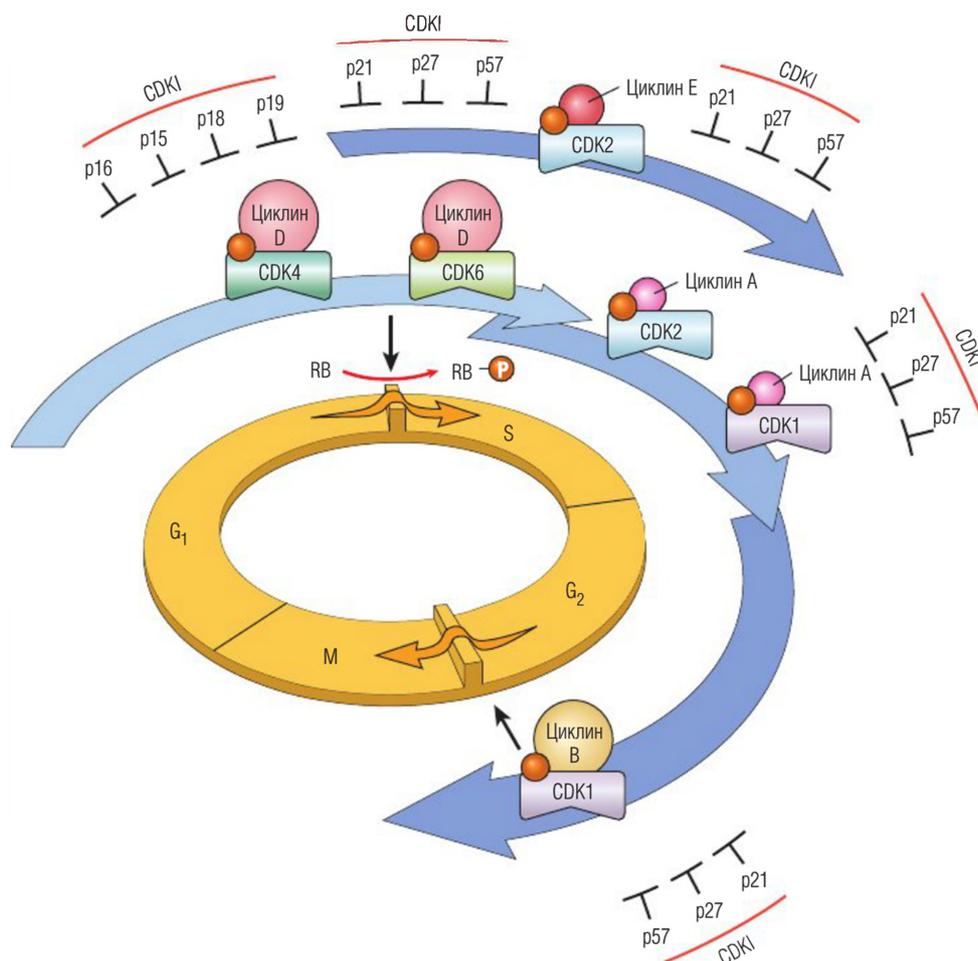


РИС. 7.29 Схема участия циклинов, CDK и CDKI в регулировании митотического цикла клетки. Голубые стрелки представляют фазы клеточного цикла, во время которых определенные комплексы циклин-CDK являются активными. Комплексы циклин D-CDK4, циклин D-CDK6 и циклин E-CDK2 регулируют переход из фазы G₁ в фазу S за счет фосфорилирования белка RB (pRB). Комплексы циклин A-CDK2 и циклин A-CDK1 в фазе S активны. Комплекс циклин B-CDK1 необходим для перехода из фазы G₂ в фазу M. Два семейства ингибиторов CDK (CDKI) могут заблокировать деятельность CDK и цикл клетки. Ингибиторы INK4 (p16, p15, p18 и p19) действуют на комплексы циклин D-CDK4 и циклин D-CDK6. Другое семейство CDKI (p21, p27 и p57) может заблокировать все CDK. CDK — циклин-зависимые киназы.

ном легкого, сарком мягких тканей и рака мочевого пузыря [57].

Прежде чем закончить обсуждение клеточного цикла и его регуляции, кратко обсудим роль внутреннего контроля клеточного цикла, называемого *точкой контроля*. При дальнейшем обсуждении генов-супрессоров опухолей будет показана важность точек контроля клеточного цикла в поддержании целостности генома. Существуют две основные точки контроля клеточного цикла: одна в переходе G₁/S и другая в переходе G₂/M. Фаза S является точкой невозврата клеточного цикла. Перед тем как клетка приступит к делению, она проходит через точку контроля перехода G₁/S для обнаружения повреждений ДНК; при наличии повреждений ДНК включаются механизмы восстановления ДНК и остановки митотического цикла. Это дает время для восстановления ДНК. Если повреждение ДНК устранить невозможно, активируется процесс апоптоза с целью уничтожения клетки. Таким образом, точка контроля перехода G₁/S предупреждает репликацию клеток с дефектами ДНК, приводящими к мутациям или разрушениям хромосом в потомстве

этих клеток. Повреждения ДНК после репликации могут быть репарированы до момента разделения хроматид. В точке контроля перехода G₂/M происходит проверка завершения процесса репликации ДНК и того, может ли клетка безопасно войти в митоз и разделить хроматиды между дочерними клетками. Данная точка контроля имеет особое значение при радиационном повреждении клеток. Такое повреждение клеток активирует точку контроля перехода G₂/M, и клеточный цикл останавливается в фазе G₂; дефекты в данной точке контроля заканчиваются хромосомными абберациями. Для правильной работы точек контроля митотического цикла необходимы сенсоры поврежденной ДНК, трансдукторы сигналов и эффекторы молекул [58]. Сенсоры повреждений ДНК и преобразователи сигналов, вероятно, похожи на точки контроля переходов G₁/S и G₂/M. К этим сенсорам относятся семейство белков RAD и мутантный белок атаксии-телеангиэктазии, а также белки-трансдукторы семейства CDK [59]. В точках контроля «работают» различные молекулы, что определяет их расположение в митотическом цикле. В точке контроля перехода G₁/S

ТАБЛИЦА 7.7 Компоненты клеточного цикла и их ингибиторы

Компоненты клеточного цикла	Основные функции
Циклин-зависимые киназы	
CDK4	Формирует комплекс с циклином D, фосфорилирующим белок RB, что позволяет клетке миновать точку ограничения в фазе G ₁
CDK2	Образует комплекс с циклином E в конце фазы G ₁ , в области перехода G ₁ /S. Формирует комплекс с циклином A в фазе S, что упрощает переход G ₂ /M
CDK1	Образует комплекс с циклином B, что упрощает переход G ₂ /M
Ингибиторы	
Семейство CIP/KIP: p21, p27	Блокирует клеточный цикл путем соединения с комплексами циклин–CDK; p21 индуцируется геном-супрессором p53; p27 отвечает на супрессоры роста, такие как TGF-β
Семейство INK4/ARF	p16/INK4a присоединяется к комплексу циклин D–CDK4 и стимулирует ингибиторный эффект белков RB; p14/ARF приводит к увеличению уровня p53 путем ингибирования активности MDM2
Компоненты точек контроля	
p53	Ген-супрессор повреждается в большинстве злокачественных опухолей; вызывает остановку клеточного цикла и апоптоз. Действует в основном через p21, приводя к выходу клетки из митотического цикла. Индуцирует апоптоз путем индукции транскрипции проапоптотических генов, таких как BAX. Уровни экспрессии p53 подвергаются негативной регуляции MDM2 по механизму обратной связи. p53 располагается в точке контроля перехода G ₁ /S и является важнейшим фактором точки контроля перехода G ₂ /M
Мутантный ген атаксии-телеангиэктазии	Активируется при разрушении двуцепочной ДНК. Передает сигнал о выходе из митотического цикла после повреждения ДНК. Действует через p53 в точке контроля перехода G ₁ /S. В точке контроля перехода G ₂ /M действует как через p53-зависимый механизм, так и за счет инактивации CDC25-фосфатазы, разрушающей комплекс циклин B–CDK1. Компонент группы генов, включающей BRCA1 и BRCA2, вызывающий выход клеток из митотического цикла и апоптоз

CDK — циклин-зависимые киназы; RB — ретинобластома; TGF — трансформирующий фактор роста; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

остановка митотического цикла происходит в основном за счет p53, индуцирующего ингибитор клеточного цикла p21. Остановка клеточного цикла в точке контроля перехода G₂/M происходит как при участии p53, так и за счет механизмов, не связанных с p53. Нарушения работы точек контроля митотического цикла являются основной причиной генетической нестабильности злокачественных опухолевых клеток.

НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ К ФАКТОРАМ, ИНГИБИРУЮЩИМ РОСТ И СТАРЕНИЕ КЛЕТОК: ГЕНЫ-СУПРЕССОРЫ ОПУХОЛЕЙ

Нарушение ингибирования роста — фундаментальный процесс, лежащий в основе канцерогенеза. В то время как онкогены кодируют белки, которые стимулируют рост клеток, продукты генов-супрессоров опухолей тормозят пролиферацию клеток (табл. 7.8). Очевидно, что белковые продукты генов-супрессоров формируют сеть точек контроля, которые предотвращают бесконтрольный рост. Многие гены-супрессоры, например гены RB и p53, являются представителями сети, распознающей генотоксический стресс любой природы, и отвечают блокированием пролиферации. Безусловно, в нормальных клетках экспрессия онкогенов скорее вводит клетки в состояние покоя или старения (онкоген-индуцированное старение), чем приводит к бесконтрольной пролиферации. В конце концов ингибирующие рост сигнальные пути могут побуждать клетки к апоптозу. Ряд генов-супрессоров, принимающих участие в дифференцировке клеток, заставляют их поступать в постмитотический дифференциру-

ющийся пул клеток, не имеющих репликативного потенциала. Наподобие митогенных сигналов, сигналы, ингибирующие рост и иницирующие дифференцировку, также воздействуют на клетку извне через рецепторы, трансдукторы сигнала и ядерные регуляторы транскрипции; супрессоры опухолей являются лишь частью этой системы.

В этом разделе рассмотрены гены-супрессоры опухолей, их продукты и вероятные механизмы действия, утрата которых способствует нерегулируемому росту клетки. Белковые продукты генов-супрессоров могут функционировать как факторы транскрипции, ингибиторы клеточного цикла, поверхностные рецепторы, регуляторы клеточного ответа на повреждение ДНК. Далее в данном разделе обсудим функции наиболее важных генов-супрессоров опухолей и то, каким образом их нарушение участвует в канцерогенезе.

В начале раздела рассмотрим ген RB, первый открытый ген-супрессор опухолей, являющийся прототипом других генов-супрессоров. Подобно многим открытиям в медицине, обнаружение генов-супрессоров злокачественных опухолей было связано с исследованием редкой болезни, в данном случае ретинобластомы — опухоли, развивающейся в детском возрасте¹. Приблизительно 60% ретинобластом являются спорадическими, а оставшиеся носят семейный характер, при этом предрасположенность к возникновению

¹ Теперь стало очевидным, что гомозиготная утрата гена RB довольно обычное явление и в нескольких других опухолях, включая рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого и рак мочевого пузыря. — Прим. научн. ред. перев.

ТАБЛИЦА 7.8 Гены-супрессоры опухолей человека

Локализация	Ген	Функция	Опухоли при соматических мутациях	Опухоли при наследственных мутациях
Поверхность клетки	Рецептор TGF- β E-кадгерин	Ингибирование роста Клеточная адгезия	Карцинома толстой кишки Карцинома желудка	Неизвестны Семейный рак желудка
Внутренняя поверхность клеточной мембраны	<i>NF1</i>	Ингибирование сигнала RAS и ингибитора клеточного цикла p21	Нейробластомы	Нейрофиброматоз типа I и саркомы
Цитоскелет	<i>NF2</i>	Стабильность цитоскелета	Шванномы и менингиомы	Нейрофиброматоз типа II, шваннома слухового нерва и менингиомы
Цитозоль	<i>APC</i> / β -катенин	Ингибирование сигнала трансдукции	Карцинома желудка, толстой кишки, поджелудочной железы; меланома	Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки (рак)
	<i>PTEN</i>	Сигнальный путь PI3K	Рак эндометрия и предстательной железы	Синдром Каудена
	<i>SMAD2, SMAD4</i>	Сигнальный путь TGF- β	Опухоли толстой кишки и поджелудочной железы	Неизвестны
Ядро	<i>RBI</i>	Регуляция клеточного цикла	Ретинобластома; остеосаркома, карциномы молочной железы, толстой кишки, легкого	Ретинобластомы, остеосаркомы
	<i>p53</i>	Остановка клеточного цикла и апоптоз в ответ на повреждение ДНК	Большинство злокачественных опухолей человека	Синдром Ли–Фраумени; множественные карциномы и саркомы
	<i>WT1</i>	Транскрипция генов	Опухоль Вильмса	Опухоль Вильмса
	<i>p16/INK4a</i>	Регуляция ингибирования клеточного цикла путем блокады циклин-зависимых киназ	Рак поджелудочной железы, молочной железы, пищевода	Злокачественная меланома
	<i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>	Восстановление ДНК	Неизвестны	Карциномы молочной железы и яичников женщин, карциномы грудной железы мужчин

PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; TGF — трансформирующий фактор роста; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

опухоль передается как аутосомно-доминантный признак. Пациенты с ретинобластомой имеют повышенный риск развития остеосаркомы и сарком мягких тканей. Чтобы объяснить развитие спорадической и семейной форм идентичной опухоли, Knudson в 1974 г. предложил гипотезу онкогенеза «два удара» [19, 60]. Молекулярные аспекты гипотезы заключаются в следующем (рис. 7.30):

- для развития ретинобластомы необходимо наличие двух мутаций (двух ударов) гена *RB*, расположенного на хромосоме 13q14. При этом в некоторых случаях генетическое повреждение достаточно выражено, что может восприниматься как делеция 13q14;
- в случаях семейной опухоли дети наследуют одну дефектную копию гена *RB* через герминативные клетки (первый удар); другая копия гена нормальная (см. рис. 7.30). Ретинобластома развивается, когда утрачивается единственный нормальный ген *RB* в ретинобластах в результате спонтанной соматической мутации (второй удар). Поскольку в семьях с предрасположенностью к

развитию ретинобластомы для развития опухоли достаточно развития единственной соматической мутации, наследование носит аутосомно-доминантный характер;

- в случаях спорадических ретинобластом оба нормальных аллеля *RB* утрачиваются в результате соматических мутаций в одном и том же ретинобласте (двойной удар). Исход тот же: ретинобласт, утративший обе нормальные копии гена *RB*, становится трансформированным.

Необходимо дать разъяснения по некоторым терминам. Ребенок с мутацией в одном из аллелей *RB* во всех соматических клетках совершенно здоров (у него только повышен риск развития злокачественной опухоли). Поскольку такой ребенок гетерозиготен по *RB*, следовательно, гетерозиготность клеток по гену *RB* не свидетельствует о наличии новообразования. Опухоли развиваются, когда клетка становится гомозиготной или после появления второго мутантного аллеля гена *RB*, или после утраты единственного нормального аллеля *RB* (феномен утраты гетерозиготности). Утрата гетерозиготности — важнейший ключ для установле-

ПАТОГЕНЕЗ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

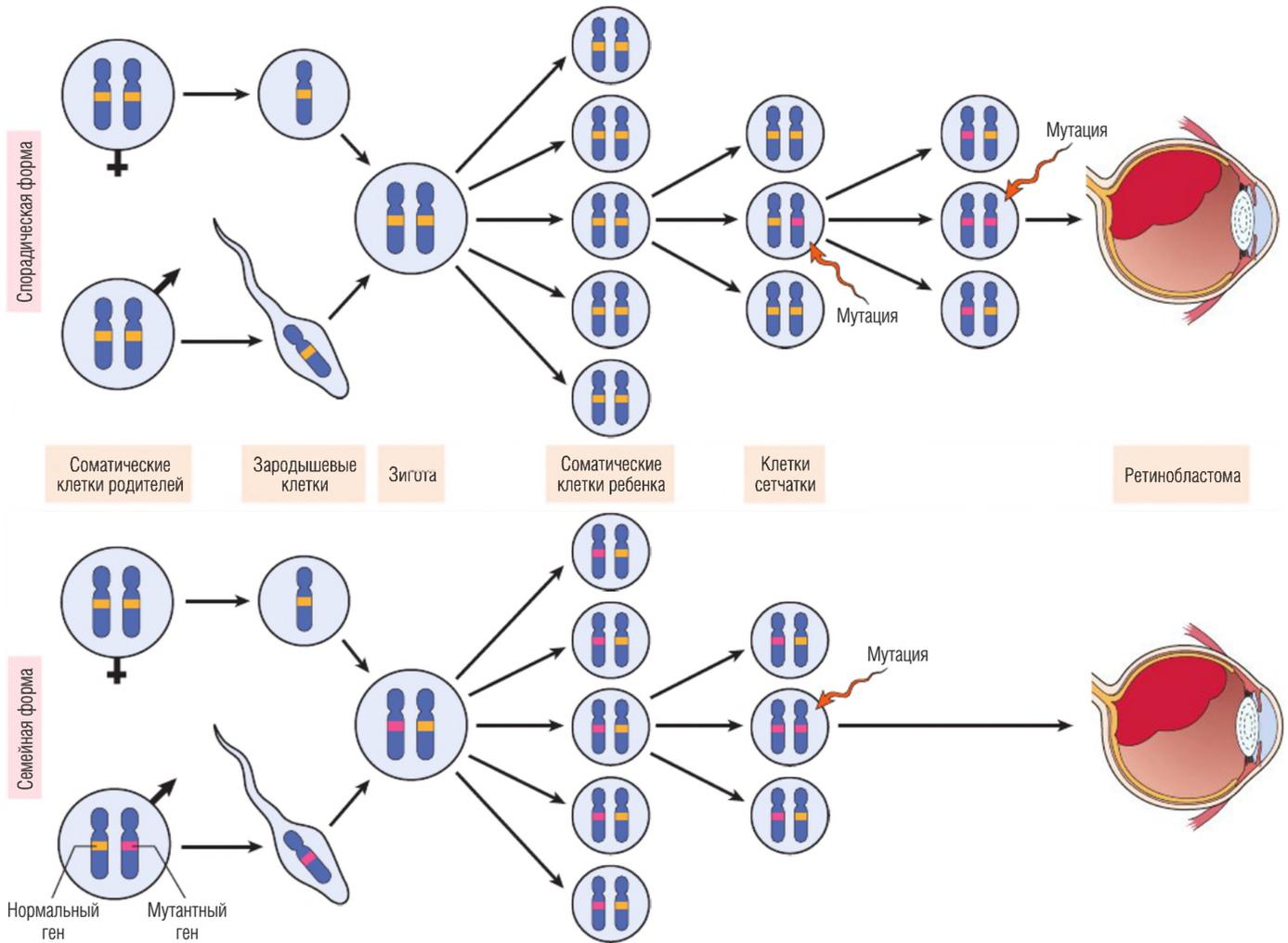


РИС. 7.30 Патогенез ретинобластомы. Две мутации гена *RB*, расположенного на хромосоме 13q14, приводят к опухолевой пролиферации клеток. В спорадической форме обе мутации в гене *RB* происходят в клетках сетчатки глаза после рождения ребенка. При семейной форме заболевания все соматические клетки наследуют один мутантный ген *RB* от родителя — носителя мутации, вторая мутация поражает неизмененный ген *RB* в одной из клеток сетчатки глаза после рождения.

ния локализации генов-супрессоров опухолей. Те же процессы происходят и с другими генами, например генами, расположенными в коротком плече 11-й хромосомы, участвующими в развитии опухоли Вильмса, гепатобластомы и ретинобластомы. Ген Гиппеля–Линдау (*VHL*) является геном-супрессором опухолей, вызывающим развитие семейной и спорадической светлоклеточной почечно-клеточной карциномы [61].

Ген *RB*. Продукт гена *RB* — ядерный фосфопротеин, экспрессия которого выявляется во всех типах клеток, играющих ключевую роль в регуляции клеточного цикла. *RB* существует в активной гипофосфорилированной форме в покоящихся клетках и в неактивной гиперфосфорилированной форме в зоне перехода G_1/S митотического цикла (рис. 7.31). Важность белка *RB* связана с его контролем фазы G_1 митотического цикла или, точнее, перехода клетки от митоза (*M*) к репликации ДНК (*S*). В эмбрионах деление клеток проходит удивительно быстро, поскольку репликация ДНК начинается практически сразу после окончания фазы *M*.

Однако для возобновления развития клетки в ее цикл включены две точки контроля: первый (G_1) располагается между фазами *M* и *S*, второй (G_2) — между фазами *S* и *M* (см. рис. 7.29). Хотя каждая фаза митотического цикла клетки тщательно контролируется, переход G_1/S , как полагают, является чрезвычайно важной точкой контроля клеточного цикла. Как только клетки пересекают точку контроля G_1 , они могут сделать паузу, но при этом обязаны закончить митоз. Однако в точке контроля G_1 клетки могут выйти из митотического цикла временно (и тогда их называют покоящимися клетками) или навсегда (и тогда стать стареющими и погибнуть). Таким образом, в точке контроля G_1 на клетку воздействуют разнообразные сигналы, определяющие, должна ли клетка продолжить митотический цикл, выйти из него и дифференцироваться или умереть. *RB* — ключевой фактор этого процесса. Чтобы понять, почему на *RB* возложена такая решающая обязанность, рассмотрим механизмы, регулирующие фазу G_1 [62].

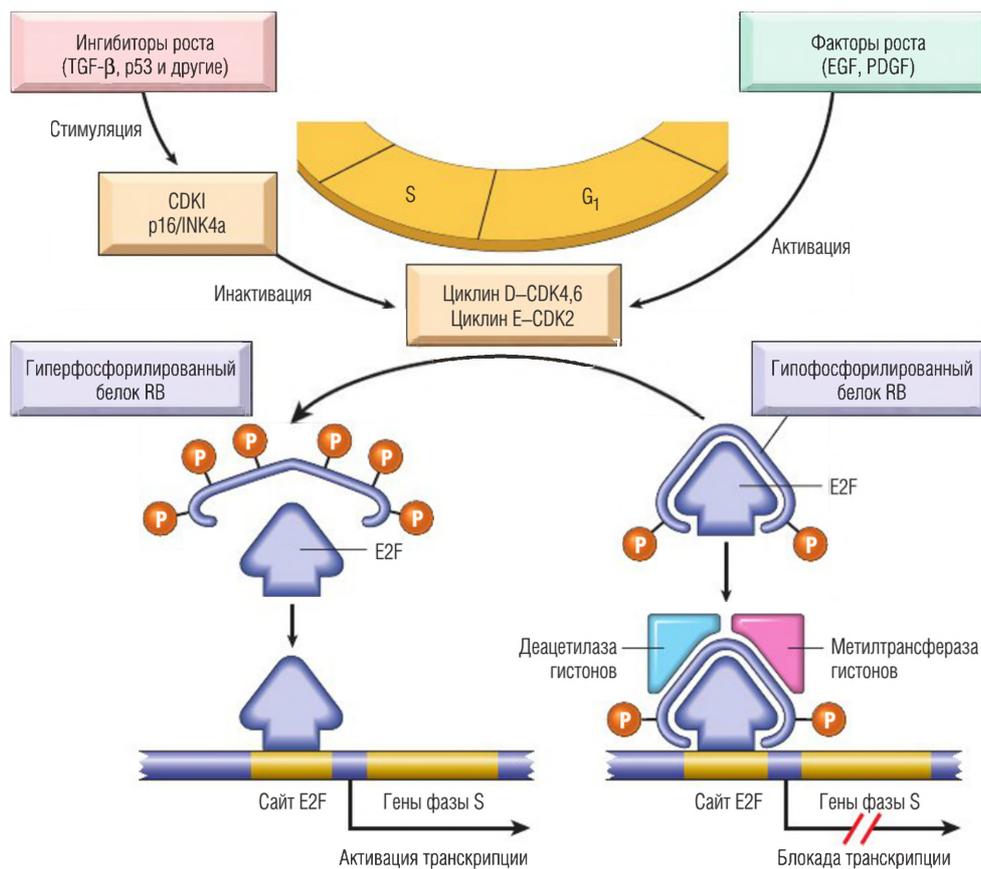


РИС. 7.31 Роль RB в регулировании точки контроля перехода G₁/S клеточного цикла. Гипофосфорилированный белок RB в комплексе с факторами транскрипции E2F связывается с ДНК, рекрутирует белки, осуществляющие реконструкцию хроматина (деацетилазы гистонов и метилтрансферазы гистонов), блокирует транскрипцию генов, продукты которых нужны для фазы S клеточного цикла. При фосфорилировании RB комплексами циклин D-CDK4, циклин D-CDK6 и циклин E-CDK2 происходит высвобождение E2F. Он активирует транскрипцию генов фазы S. Фосфорилирование RB ингибируется CDK1, поскольку они инактивируют комплексы циклин-CDK. Фактически во всех опухолевых клетках обнаруживается нарушение регуляции в точке контроля перехода G₁/S в результате мутации в одном из четырех генов, регулирующих фосфорилирование RB: *RB1*, *CDK4*, гены, кодирующие белок циклина D, и *CDKN2A* (p16). CDK — циклин-зависимые киназы; CDK1 — ингибитор циклин-зависимых киназ; EGF — эпидермальный фактор роста; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; RB — ретинобластома; TGF — трансформирующий фактор роста.

Для репликации ДНК необходимы активный комплекс циклин E-CDK2 и экспрессия циклина E, которая регулируется семейством факторов транскрипции E2F. На начальных этапах фазы G₁ активная гипофосфорилированная форма белка RB соединяется с факторами транскрипции семейства E2F и ингибирует их, что предотвращает транскрипцию циклина E. Гипофосфорилированный RB блокирует E2F-зависимую транскрипцию (см. рис. 7.31) по крайней мере двумя способами. Во-первых, он секвестрирует E2F, препятствуя его взаимодействию с другими активаторами транскрипции. Во-вторых, рекрутирует белки, осуществляющие реконструкцию хроматина, такие как деацетилазы гистонов и метилтрансферазы гистонов, которые связываются с промоторами E2F-зависимых генов, например с циклином E. Данные ферменты модифицируют хроматин в области промоторов таким образом, что ДНК становится невосприимчивой к факторам транскрипции. Ситуация изменяется при передаче митогенного сигнала. Импульс, получаемый клеткой от факторов роста, обуславливает экспрессию циклина D и активацию комплекса циклин D-CDK4/6,

инактивирующего белок RB путем его фосфорилирования. Это приводит к высвобождению E2F и экспрессии генов-мишеней, например циклина E. Экспрессия циклина E, в свою очередь, стимулирует репликацию ДНК и вхождение клетки в митотический цикл. Клетки, входящие в фазу S, делятся без дополнительного воздействия фактора роста. Во время последующей фазы M белок RB теряет фосфатные группы под действием клеточных фосфатаз, регенерирующих гипофосфорилированную форму RB. E2F — не единственная цель белка RB при остановке клеточного цикла в фазе G₁. Он также контролирует стабильность ингибитора клеточного цикла p27 [63, 64].

При отсутствии белка RB (например, в результате генетической мутации) или при нарушении его способности регулировать факторы транскрипции E2F выключаются тормозные молекулярные механизмы, и клетка продолжает свое движение по митотическому циклу. Мутации в генах *RB* при опухолевом росте обнаруживаются в области белка *RB*, называемой *карманом RB*, участвующим во взаимодействии с E2F. Установлено, что многофункциональный белок RB

способен связываться со множеством других факторов транскрипции, которые регулируют дифференцировку клетки [65]. Например, RB стимулирует миоцит-, адипоцит-, меланоцит-, а также макрофаг-специфические факторы транскрипции. Таким образом, RB одновременно осуществляет контроль деления клетки через фазу G₁ и ее дифференцировку, что объясняет связь дифференцировки с выходом клетки из митотического цикла. Помимо этого RB также может вызывать старение клеток (см. далее).

Ранее упоминалось, что утрата или мутации гена *RB* в половых клетках предрасполагают к развитию ретинобластом и остеосарком в меньшей степени. Кроме того, приобретенные соматические мутации *RB* описаны в глиобластомах, мелкоклеточных карциномах легкого, раке молочной железы и карциномах мочевого пузыря. Наличие *RB* во всех клетках и его участие в контроле клеточного цикла вызывают два вопроса: (1) Почему у пациентов с наследственной мутацией в локусе *RB* возникают в основном ретинобластомы? (2) Почему инактивирующие мутации *RB* не являются обычным явлением в злокачественных опухолях человека? Причина развития преимущественно ретинобластомы при семейной форме мутантного аллеля *RB* остается невыясненной. Некоторые объяснения появились благодаря экспериментам на мышах с целенаправленным разрушением локуса *rb*. Например, члены семейства *RB* могут частично дополнять функции *RB* не только в ретинобластах, но и в других клетках. *RB* является членом небольшого семейства белков, носящих название *карманных белков* (от названия области локализации генов *RB* — карман *RB*), в которое входят также *p107* и *p130* [66]. Все три белка связываются с факторами транскрипции E2F. Ситуация усложняется: семь белков из семейства E2F (от E2F1 до E2F7) функционируют и как активаторы, и как репрессоры. Предполагается, что карманные белки регулируют прохождение клетки по митотическому циклу и ее дифференцировку по аналогии с *RB* (см. ранее). Однако каждый член данной группы белков связывается с определенными белками семейства E2F, а также экспрессируется в разные временные промежутки митотического цикла. Однако даже при некоторой избыточности белков данной сети функции их совершенно не пересекаются. Эффект карманных белков только сейчас становится понятным. Например, на мышиной модели ретинобластомы показано, что при различных комбинациях мутаций генома данного семейства ретинобластома формируется не только из ретинобластов, но и из других дифференцированных клеток сетчатки, например горизонтальных интернейронов [67].

Относительно второго вопроса (почему инактивирующие мутации *RB* не являются обычным явлением в злокачественных опухолях человека?) ситуация гораздо проще: мутации в других генах, осуществляющих контроль фосфорилирования белка *RB*, могут имитировать утрату гена *RB*, что и происходит во многих опухолях с мутациями в других генах при нормальных генах *RB*. Так, например, мутационная активация циклина D или CDK4 приводит к росту клеточной про-

лиферации за счет усиления фосфорилирования *RB*. Как говорилось ранее, во многих опухолях усиливается экспрессия циклина D вследствие его амплификации или транслокации. Инактивация CDK1 при мутациях также стимулировала клеточный цикл в результате нерегулируемой активации циклинов и CDK. Новая концепция канцерогенеза основывается на том, что отсутствие нормального контроля клеточного цикла является центральным звеном злокачественной трансформации и что по крайней мере один из четырех регуляторов клеточного цикла (*p16/INK4a*, циклин D, CDK4, *RB*) подвергается дисрегуляции в большинстве злокачественных опухолей [68]. В клетках такое небольшое количество мутаций в одном из перечисленных генов приводит к нарушению функционирования *RB*, несмотря на отсутствие мутаций в самом гене *RB* [34].

Кроме того, трансформирующие белки некоторых онкогенных ДНК-вирусов животных и человека, вероятно, действуют частично путем нейтрализации белка *RB* и супрессии роста, им вызываемой. SV40 (вирус 40 обезьян) и большие Т-антигены полиовирусов, белок E1A аденовируса и белок E7 HPV связываются с гипофосфорилированной формой *RB*. При этом белок *RB* не может секвестрировать факторы транскрипции E2F; в случае HPV связывание с вирусом наиболее сильно при HPV типа 16, что подтверждает высокий риск карциномы шейки матки при данном типе вируса. Таким образом, белок *RB*, функционально неактивный и неспособный связывать и контролировать факторы транскрипции E2F, запускает прогрессирующее движение клеток в митотическом цикле.

Другие сигнальные пути регуляции клеточного роста (см. далее) также переключаются на *RB* (см. рис. 7.31).

Ген *p53* — страж генома. Ген *p53* расположен на хромосоме 17p13.1 и является наиболее частой мишенью генетических повреждений в опухолях человека [69]. Официальное название гена *TP53*, а его белкового продукта — *p53*; с целью упрощения изложения материала далее оба будем называть *p53*. Около 50% опухолей человека ассоциированы с мутацией в этом гене. Гомозиготная утрата *p53* происходит практически во всех видах злокачественных опухолей, включая карциномы легкого, толстой кишки и молочной железы — три лидирующие онкологические причины летального исхода. В большинстве случаев инактивирующая мутация затрагивает оба аллеля *p53* и развивается в соматических клетках (не в половых клетках). Реже некоторые лица наследуют мутантный аллель *p53*. Как в случае с геном *RB*, наследование одного мутантного аллеля предрасполагает к развитию злокачественных опухолей, поскольку достаточно только одного дополнительного удара для инактивации второго, нормального аллеля. Эту болезнь называют синдромом Ли–Фраумени. При его наличии у пациента в 25 раз повышается риск развития злокачественной опухоли до 50 лет по сравнению с общей популяцией [70]. В отличие от пациентов, которые наследуют мутантный аллель *RB*, спектр опухолей у пациентов с синдромом Ли–Фраумени включает самые распро-

страненные новообразования — саркомы, рак молочной железы, лейкемии, опухоли головного мозга и карциномы коры надпочечников. По сравнению со спорадическими опухолями злокачественные новообразования у пациентов с синдромом Ли–Фраумени манифестируют в более молодом возрасте, у таких пациентов также могут развиваться первично-множественные опухоли [71].

Частое выявление мутаций *p53* в разнообразных опухолях позволяет предположить, что белок *p53* выполняет функцию стража генома и защищает организм от развития злокачественных опухолей, т.е. работает «молекулярным полицейским», предотвращая размножение клеток с поврежденным геномом (рис. 7.32А). *p53* — фактор транскрипции, являющийся

центральным участником разветвленной сети сигналов, регистрирующих стрессовые состояния клетки, например повреждение ДНК, укорочение теломераз и гипоксию. Многие стороны активности белка *p53* связаны с его деятельностью как фактора транскрипции. Было установлено: несколько сотен генов, отвечающих за множество разнообразных процессов, регулируются *p53*. Но какой из них является ключевым для *p53*, остается неясным. Около 80% точечных мутаций, обнаруженных в злокачественных опухолях человека, располагаются в домене *p53*, связывающем ДНК. В то же время эффект разных точечных мутаций чрезвычайно разнообразен: в некоторых случаях это полная утрата транскрипционной способности, в других — связывание и активация подмножества генов. Функцио-

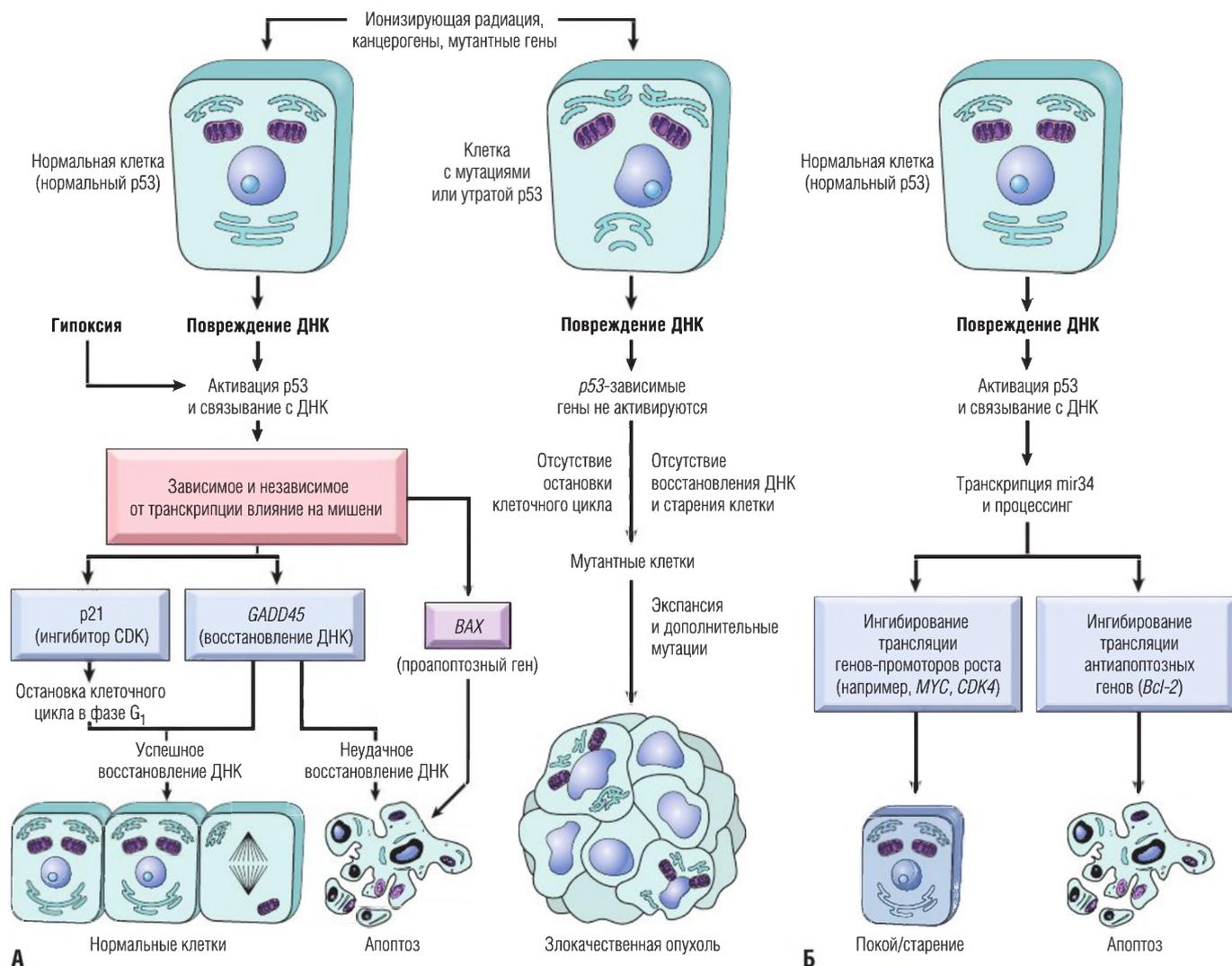


РИС. 7.32 (А) Роль *p53* в поддержании целостности генома. Активация нормального *p53* агентами, повреждающими ДНК, а также гипоксией приводит к остановке клеточного цикла в фазе G₁ и индукции восстановления ДНК путем повышения транскрипции *p21* (*CDKN1A*) и гена *GADD45*. Успешное восстановление ДНК позволяет клеткам вновь входить в митотический цикл; если восстановление ДНК неудачно, *p53* инициирует апоптоз или старение клетки. В клетках с утратой или мутациями *p53* остановки клеточного цикла или восстановления ДНК при ее повреждении не происходит, генетически поврежденные клетки пролиферируют и подвергаются в конечном счете злокачественной трансформации. **(Б)** *p53*-индуцированная репрессия генов путем активации микроРНК. *p53* активирует транскрипцию miR34 семейства микроРНК. miR34 подавляет транскрипцию как пролиферативных генов, например циклинов, так и антиапоптозных генов, например *Bcl-2*. Подавление этих генов может усилить как вхождение клеток в состояние покоя или старения, так и апоптоз. CDK — циклин-зависимые киназы; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

нирование p53 может быть инактивировано не только приобретенными соматическими и наследственными мутациями, но и с помощью других механизмов. Как и с белком RB, нормальный p53 также может быть инактивирован трансформирующими белками определенных ДНК-вирусов (например, белком Е6 НРV), которые могут связываться с p53 и деградировать его. Предполагают, что в подавляющем большинстве опухолей без идентификации мутаций p53 все равно присутствует блокада сигнального пути p53 другими генами, регулирующими функционирование p53. Так, MDM2 и MDMX стимулируют деградацию p53; в злокачественных опухолях без мутаций p53 часто отмечается повышение экспрессии этих генов. Действительно, MDM2 амплифицирован в 33% сарком, что ассоциировано с утратой функциональной активности p53 в данных опухолях [72, 73].

p53 препятствует злокачественной трансформации клеток тремя взаимосвязанными механизмами: путем активации временной остановки клеточного цикла и вывода клетки из него (это называется *состоянием покоя*), индукции постоянной остановки цикла и вывода клетки из него (это называется *состоянием старения*) или индукции запрограммированной смерти клетки (*апоптоза*).

В неповрежденных клетках p53 является короткоживущей молекулой (20 мин) из-за ее ассоциации с MDM2, белком, который предназначен для разрушения p53. Когда клетка находится в состоянии стресса и есть повреждения ее ДНК, p53 подвергается посттранскрипционным модификациям, которые освобождают его от MDM2, что увеличивает период жизни p53 и активирует как фактор транскрипции. Найдено множество генов, транскрипция которых вызвана p53 [74, 75]. Эти гены можно сгруппировать в две большие категории: те, которые вызывают остановку клеточного цикла, и те, которые приводят к апоптозу. Если повреждения ДНК могут быть устранены во время остановки клеточного цикла, клетка возвращается в нормальное состояние; если «ремонт» ДНК невозможен, p53 вызывает старение или апоптоз клетки. Список регуляторных молекул был расширен. Было установлено, что подавление группы пролиферативных и антиапоптотических генов является ключевым эффектом, который оказывает влияние на ответ p53. При этом остается непонятным, почему p53 подвергается репрессии, в то время как в большинстве случаев он активирует транскрипцию. В связи с этим обратимся к получившим не так давно известность микроРНК. Установлено, что p53 активирует транскрипцию семейства miR34 микроРНК (miR34a, miR34b, miR34c) [76]. МикроРНК (см. главу 5) присоединяется к родственным последовательностям в 3'-нетранслируемых участках мРНК, предотвращая их трансляцию (см. рис. 7.32Б). Интересно, что блокирование miR34 значительно нарушает ответ p53, в то время как индуцированной извне экспрессии miR34, не сопровождающейся активацией p53, достаточно для остановки роста и апоптоза. Следовательно, miR34 микроРНК способна повторять многие функции p53 и необходима для их выполнения. Мишенями

для miR34 являются пролиферативные гены, например циклины, и антиапоптотические гены — *Bcl-2* и другие. Регулирование p53 посредством miR34 отчасти объясняет, как p53 репрессирует экспрессию генов, а также то, что микроРНК играет критическую роль в ответе p53.

Как p53 удается определить повреждение ДНК и адекватность ее восстановления, остается непонятным. Ключевыми инициаторами повреждения ДНК являются две взаимосвязанные протеинкиназы: мутантная атаксии-телеангиэктазии (ATM) и атаксии-телеангиэктазии и Rad3 (ATR) [77, 78]. В название гена *ATM* отражена первоначальная идентификация его мутации в половых клетках у пациентов с синдромом атаксии-телеангиэктазии. Организм пациентов с этой болезнью не способен устранить определенные виды поврежденных ДНК, больные часто страдают от злокачественных опухолей. Типы повреждений, определяемых ATM и ATR, различны, но регуляторные пути, которые они активируют, сходны. После активации ATM и ATR фосфорилируют многие молекулы, включая p53 и белки восстановления ДНК. Фосфорилирование этих двух молекул приводит к паузе в клеточном цикле и восстановлению ДНК соответственно.

p53-опосредованную остановку клеточного цикла можно считать первичным ответом на повреждение ДНК (см. рис. 7.32). Остановка происходит на позднем этапе фазы G₁ и вызвана главным образом p53-зависимой транскрипцией ингибитора CDK — *CDKN1A* (*p21*). Ген *p21* блокирует комплексы циклин-CDK и препятствует фосфорилированию RB, что необходимо для входа клетки в фазу G₁. Такая остановка клеточного цикла является долгожданным моментом, т.к. дает клетке «перевести дыхание» для восстановления ДНК.

p53 также вызывает экспрессию определенных белков, участвующих в восстановлении ДНК, например GADD45, что помогает процессу восстановления ДНК [75]. Помимо этого p53 может стимулировать регуляторные пути восстановления ДНК, независимые от механизмов транскрипции. Если повреждения ДНК успешно устранены, то p53 стимулирует транскрипцию MDM2 и соединяется с ним, что приводит к разрушению p53 и снятию блокады клеточного цикла. Если повреждения устранить невозможно, то клетка может подвергнуться p53-индуцированному старению или p53-опосредованному апоптозу.

p53-индуцированное старение — постоянная остановка клеточного цикла, характеризующаяся определенными изменениями в морфологии и экспрессии генов, отличающимися от таковых в состоянии покоя или временной остановки клеточного цикла. Для старения клеток необходима активация p53 и/или RB и экспрессия их посредников, например CDK1. Механизмы старения неясны, но, вероятно, сопряжены с глобальными изменениями хроматина, которые существенно и надолго нарушают экспрессию генов [80]. Локусы гетерохроматина, ассоциированные со старением клеток, содержат пролиферативные гены, регулируемые E2F. Подобные изменения вызывают выраженное и необратимое нарушение экспрессии мишеней

Е2F. Старение, как и другие p53-опосредованные эффекты, может быть обусловлено разнообразными стрессорными факторами, такими как беспрепятственная экспрессия онкогенов, гипоксия и укорочение теломер.

p53-индуцированный апоптоз клеток с необратимым повреждением ДНК — наивысшая точка антибластомной резистентности клетки. p53 запускает транскрипцию с помощью нескольких проапоптозных генов, например *BAX* и *PUMA* (общепринятое название *BBC3*; см. далее). Точно не установлено, каким образом клетка принимает решение, восстанавливать ли ей поврежденную ДНК или погибнуть путем апоптоза. Как оказалось, способность p53 стимулировать и поддерживать гены восстановления ДНК намного выше, чем сродство к проапоптозным генам [80]. Следовательно, сигнальный путь восстановления ДНК запускается первым, а p53 продолжает накапливаться в клетке. В результате к моменту, когда становится очевидной невозможность устранить повреждение ДНК, в клетке уже присутствует достаточное количество p53, позволяющее запустить апоптоз, и клетка погибает. Хотя данная схема в целом верна, но, вероятно, существуют специфические ответы клеток, когда одни гораздо раньше подвергаются апоптозу, а другие — старению [80]. Подобные различия в ответных реакциях могут быть связаны с функционированием других членов семейства p53, которые экспрессируются в различных клетках (см. далее).

Следует подчеркнуть, что ген *p53* называют «стражем генома», т.к. он обеспечивает взаимосвязь между повреждением и его устранением ДНК, выход клетки из митотического цикла и ее апоптоз. Восстановление ДНК осуществляется путем остановки клеточного цикла в фазе G₁ и активации генов восстановления ДНК. Клетка с повреждением ДНК, которое невозможно устранить, подвергается апоптозу (см. рис. 7.32). При утрате функциональной активности *p53* восстановления поврежденной ДНК не происходит, мутации в делящихся клетках закрепляются и клетка «переходит на улицу с односторонним движением», приводящую ее к злокачественной трансформации.

Способность p53 индуцировать апоптоз в ответ на повреждение ДНК имеет важное значение для лечения опухолей. Облучение и химиотерапия, два основных метода лечения злокачественных опухолей, основаны на индукции повреждения ДНК и последующего апоптоза клеток. Опухоли с нормальным p53 лучше отвечают на эту терапию, чем содержащие мутантные аллели гена, как, например, в случаях тератокарциномы яичка и острой лимфобластной лейкемии у детей. Напротив, опухоли при раке легкого и колоректальном раке, имеющие часто мутантный *p53*, являются относительно резистентными к химиотерапии и облучению. Различные методы терапии направлены на поддержание и усиление активности нормального p53, а также на поиск способов селективного киллинга клеток с нарушением функции p53.

Обнаружение других членов семейства p53, например p63 и p73, свидетельствует, что p53 имеет помощников. Действительно, существует сложная сеть с пере-

крестным обменом информацией между p53, p63 и p73. Эту сеть начали изучать и должны «распутать» [81, 82]. p53 экспрессируется в большинстве опухолей, тогда как p63 и p73 обладают выраженной тканеспецифичностью. Например, p63 необходим для плоскоклеточной дифференцировки, а p73 обладает выраженным проапоптозным эффектом в ответ на повреждение ДНК в результате химиотерапии. Более того, p63, p73 и, вероятно, p53 существуют в нескольких изоформах, часть которых работают как активаторы транскрипции, другие, напротив, как доминантные ингибиторы. Проиллюстрировать их совместный эффект можно на примере базально-клеточного рака молочной железы, имеющего плохой прогноз. В этих опухолях одновременно присутствуют мутантный *p53* и экспрессия доминантно-негативной изоформы p63, которая противодействует апоптозной активности p73. Нарушения в системе p53–p63–p73 обуславливают химиорезистентность и плохой прогноз [83].

Сигнальный путь APC/β-катенина. Гены *APC* относятся к группе генов-супрессоров опухолей, основная функция которых заключается в снижении регуляторного влияния сигналов роста. Мутации *APC* в половых клетках (5q21) характерны для семейного аденоматозного полипоза, при котором у индивидов, рожденных с одним мутантным аллелем, появляются сотни и тысячи аденоматозных полипов в толстой кишке в подростковом возрасте или до 30 лет (см. главу 17). Почти всегда один полип или несколько подвергаются злокачественной трансформации после накопления мутаций в клетках полипов (см. далее). Подобно ситуациям с другими генами-супрессорами опухолей, для формирования неоплазии должны отсутствовать обе копии гена *APC*. Данное заключение было подтверждено в экспериментальном аденоматозном полипозе на мышах, индуцированном таргетной деструкцией *APC* в слизистой толстой кишки [84]. Как будет показано далее, для маглиннизации опухоли из аденоматозного полипа необходимо накопление еще нескольких мутаций. Помимо семейных случаев рака толстой кишки гомозиготная утрата генов *APC* выявляется в 70–80% колоректальных карцином и спорадических аденом, что подтверждает участие *APC* в патогенезе опухолей толстой кишки [85].

APC является компонентом сигнального пути WNT. Основная роль *APC* заключается в контроле метаболизма клеток, адгезии и полярности в ходе эмбриогенеза (рис. 7.33). Сигнальный путь WNT используется кроветворными стволовыми клетками при их обновлении. Сигнальный путь WNT содержит несколько поверхностных рецепторов, называемых FRZ-рецепторами, стимулирующих β-катенин и *APC*.

Важнейшая функция белка *APC* — подавление β-катенина. При нефункционирующем сигнальном пути WNT *APC* разрушает β-катенин, препятствуя его накоплению в цитоплазме [85]. При этом формируется макромолекулярный комплекс из β-катенина, актина и GSK3β, вызывающий фосфорилирование β-катенина и связывание его с убиквитином, а впоследствии и деструкцию в протеасомах. Сигнальный путь WNT дезактивирует деструктивный комплекс APC–аксин–

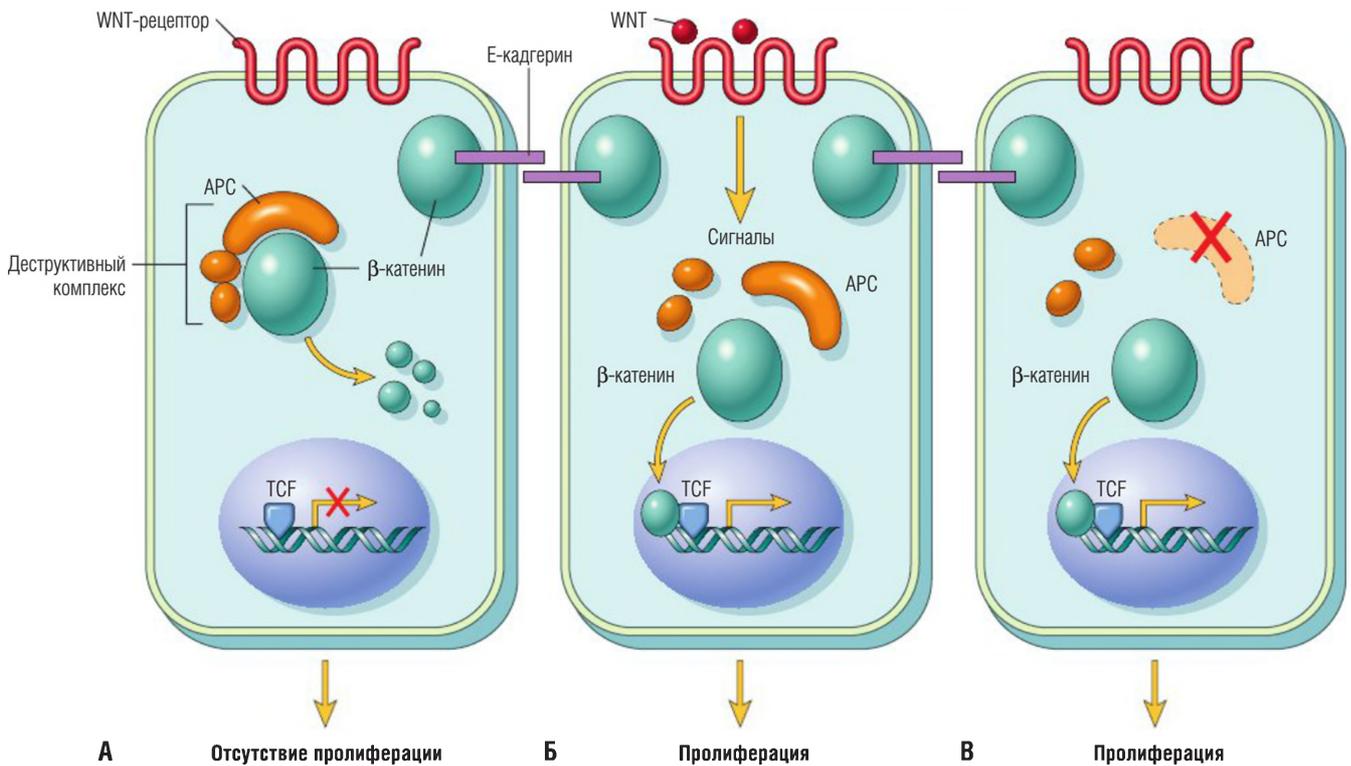


РИС. 7.33 (А) Роль белка APC в регулировании стабильности и функционировании β-катенина. APC и β-катенин являются компонентами сигнального пути WNT. В покоящихся клетках (с нефункционирующим WNT) β-катенин формирует макромолекулярный комплекс с белком APC. В этом комплексе β-катенин разрушается, в результате внутриклеточный уровень β-катенина снижается. (Б) При стимуляции клетки молекулами WNT деструктивный комплекс дезактивируется, деградации β-катенина не происходит, в результате увеличивается его уровень в цитоплазме. β-катенин перемещается в ядро, где связывается с TCF, фактором транскрипции, который активирует несколько генов, вовлеченных в клеточный цикл. (В) При мутации или отсутствии гена APC разрушение β-катенина невозможно. β-катенин перемещается в ядро и коактивирует гены, запускающие клеточный цикл, при этом клетки ведут себя, как будто они находятся под постоянной стимуляцией сигнального пути WNT. TCF — трансформирующий фактор роста.

GSK3β, что обеспечивает трансляцию β-катенина в ядро клетки. В ядре клетки β-катенин формирует комплекс с TGF, трансформирующим фактором роста, индуцирующим клеточную пролиферацию через усиление транскрипции *c-MYC*, *циклина D1* и других генов. При инактивации гена APC и деструктивного комплекса β-катенин сохраняется, перемещается в ядро, кооперируется с TGF и активирует транскрипцию [85]. Таким образом, клетки с утратой APC ведут себя так, будто они находятся под постоянным влиянием сигнального пути WNT. Значимость пути APC/β-катенина для онкогенеза подтверждается наблюдением пациента, больного раком толстой кишки, имеющего нормальный ген APC и мутантный β-катенин, что исключает его деструкцию под действием APC и приводит к накоплению мутантного β-катенина в ядре клетки. Дисрегуляция пути APC/β-катенина наблюдается не только при раке толстой кишки; мутации гена β-катенина наблюдаются более чем в 50% нейробластом и примерно в 20% гепатоцеллюлярных карцином [86]. β-катенин связывается с цитоплазматической частью E-кадгерина, поверхностного белка клетки, участвующего в межклеточной адгезии (см. главу 3). Утрата межклеточных контактов, происходящая в ранах и при повреждении эпителия, приводит к разобщению β-катенина и E-кадгерина, что позволяет β-катенину мигрировать в ядро и стимулировать про-

лиферацию клетки. Такая последовательность событий наблюдается при адекватной реакции клетки на повреждение, что позволяет организму репарировать очаги повреждения и раны. Восстановление связывания с E-кадгеринном в заживших ранах приводит к секвестрации в мембране β-катенина и редукции пролиферативного сигнала. Об этих процессах говорят, что клетки подвергаются контактному торможению. Отсутствие контактного торможения вследствие нарушений связи E-кадгерина с β-катенином или других процессов является ключевой характеристикой карцином. Более того, отсутствие кадгерина может способствовать формированию злокачественного фенотипа за счет дезагрегации опухолевых клеток, способствующей локальному инвазивному росту и метастазированию. Снижение экспрессии E-кадгерина на поверхности опухолевых клеток происходит во многих видах злокачественных опухолей: пищевода, толстой кишки, молочной железы и предстательной железы [87]. Мутации E-кадгерина в половых клетках повышают предрасположенность к семейной карциноме желудка. Кроме того, мутация и снижение экспрессии E-кадгерина отмечаются при диффузном раке желудка. Молекулярные механизмы снижения экспрессии E-кадгерина могут быть различными. В небольшом количестве наблюдений злокачественных опухолей обнаруживаются мутации гена E-кадгерина (локализованного на

16q), в других случаях снижение экспрессии E-кадгерина происходит вторично в результате мутаций генов β -катенина. Также E-кадгерин может быть блокирован репрессорами транскрипции, например SNAIL, что наблюдается при эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировке и метастазировании [88] (см. далее).

Другие гены, функционирующие как гены-супрессоры. Мало кто сомневается, что будет открыто еще много генов-супрессоров опухолей. Часто их наличие можно заподозрить при выявлении постоянных сайтов хромосомных делеций или при анализе утраты гетерозиготности. Далее кратко будут рассмотрены некоторые гены-супрессоры, связанные с хорошо изученными клиническими синдромами (см. табл. 7.8).

Ген *INK4a/ARF*. *INK4a/ARF* (называемый также локусом *CDKN2A*) кодирует синтез двух белковых продуктов. Первый — CDK1p16/*INK4a*, блокирующий фосфорилирование белка RB, опосредованное комплексом циклин D–CDK2, что поддерживает работу RB-зависимых точек контроля. Второй продукт — p14/*ARF*, который активирует сигнальный путь p53 путем ингибирования MDM2 и предотвращения деструкции p53. Оба белка функционируют как гены-супрессоры, поэтому мутации и ингибирование данного локуса приводят к нарушению сразу двух сигнальных путей — RB и p53. p16 критичен для процесса старения клеток. Мутации данного локуса выявлены при опухолях мочевого пузыря, головы и шеи, острой лимфобластной лейкемии и холангиокарциномах. В некоторых злокачественных опухолях, таких как рак шейки матки, ген p16/*INK4a* часто становится «молчащим» в результате гиперметилирования гена при отсутствии мутаций (см. далее «Эпигенетические изменения»). Другие CDK1 также функционируют как гены-супрессоры и нередко подвергаются мутациям или превращаются в «молчащие» гены во многих злокачественных опухолях человека, в т.ч. в 20% семейных меланом, 50% спорадических аденокарцином поджелудочной железы и плоскоклеточных карцином пищевода.

Сигнальный путь TGF- β . TGF- β является потенциальным ингибитором пролиферации в большинстве эпителиальных, эндотелиальных и кроветворных клеток. Активность TGF- β регулируется серин/треонинкиназным комплексом, включающим рецепторы TGF- β типов I и II. Димеризация рецепторов при их связывании с лигандом запускает активацию киназы и фосфорилирование рецептора SMAD. После фосфорилирования рецептор SMAD поступает в ядро клетки, соединяется с SMAD-4 и активирует транскрипцию генов, включая CDK1 p21 и p15/*INK4b*. Помимо этого, сигнал TGF- β вызывает репрессию c-MYC, CDK2, CDK4 и циклинов A и E. Описанные изменения приводят к снижению фосфорилирования RB и остановке клеточного цикла.

Во многих злокачественных опухолях ингибирующее воздействие сигнального пути TGF- β на рост нарушено в результате мутаций. Мутации рецептора TGF- β типа II обнаруживаются при раке толстой кишки, желудка и эндометрия. Мутационная инактивация SMAD-4 часто встречается при раке поджелудочной

железы. Во всех наблюдениях рака поджелудочной железы и в 83% случаев рака толстой кишки выявляется мутация хотя бы одного члена сигнального пути TGF- β . Однако во многих злокачественных опухолях утрата ингибирующего воздействия TGF- β на рост проявляется на более поздних этапах сигнальной системы, например при утрате p21 или персистенции экспрессии c-MYC. В этих опухолях влияние оказывают другие элементы сигнальной системы TGF- β — иммуносупрессия, уклонение или стимулирование ангиогенеза, которые способствуют прогрессированию опухоли [89]. Таким образом, TGF- β может как предотвращать, так и потенцировать опухолевый рост, что зависит от состояния других генов в клетке.

Ген *PTEN*. PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) — это мембраносвязанная фосфатаза, кодируемая геном, расположенным на хромосоме 10q23. Мутантная форма характерна для синдрома Каудена — аутосомно-доминантного наследственного заболевания, при котором часто возникают доброкачественные опухоли, например придатков кожи, а также карциномы, особенно молочной железы (см. главу 23), эндометрия и щитовидной железы. *PTEN* функционирует как ген-супрессор, блокирующий сигнальный путь PI3K/АКТ, поддерживающий жизнеспособность и рост клеток [90, 91]. Данный сигнальный путь (совместно с путями RAS и JAK/STAT) в норме активируется при взаимодействии лигандов с тирозинкиназными рецепторами и содержит каскад фосфорилирования (см. главу 3). PI3K фосфорилирует липид инозитид-3-фосфат, в результате образуется инозитид-3,4,5-трифосфат, который связывается и активирует PDK1-киназу. PDK1 и другие факторы, в свою очередь, фосфорилируют и активируют серин/треонинкиназу АКТ, являющуюся ключевой в сигнальном пути, обладающем несколькими важными функциями.

Путем фосфорилирования некоторого количества субстратов, среди которых BAD и MDM2, под действием АКТ увеличивается жизнеспособность клеток. АКТ также инактивирует комплекс TSC1–TSC2. TSC1 и TSC2 относятся к продуктам генов-супрессоров, мутирующих при туберозном склерозе (см. главу 28) — аутосомно-доминантном наследственном заболевании, сопровождающемся пороками развития и редкими доброкачественными опухолями, такими как рабдомиомы (см. главу 12), ангиомиолипомы почек и гигантоклеточные астрцитомы. Инактивация TSC1–TSC2 приводит к функционированию другой киназы, именуемой mTOR (у млекопитающих является мишенью рапамицина, сильного иммуносупрессивного лекарственного средства), стимулирующей захват таких питательных веществ, как глюкоза и аминокислоты, участвующих в росте и повышении активности ряда факторов, необходимых для синтеза белка. Несмотря на то что утрата функции PTEN является одной из наиболее частых причин нарушения регуляции сигнального пути PI3K/АКТ в разных злокачественных опухолях, мутации могут возникать и у других членов данного пути, включая и саму PI3K. Принимая во внимание перечисленные молекулярные события, можно утверждать, что в злокачественных опухолях

человека данный сигнальный путь наиболее часто подвержен мутациям. В связи с этим сигнальный путь PI3K/АКТ с ингибиторами mTOR, АКТ и другими киназами изучают в качестве мишеней для таргетной терапии.

Ген NF1. Индивиды, унаследовавшие мутантный аллель гена *NF1* в сочетании с инактивацией второй, нормальной копии гена, страдают от множественных доброкачественных нейрофибром и глиом глазного нерва [92]. Такое заболевание носит название *нейрофиброматоза типа I* (см. главу 27). Отдельные нейрофибромы позже могут трансформироваться в злокачественные опухоли оболочек периферических нервов. Нейрофибромин, белковый продукт гена *NF1*, имеет домен с ГТФазной активностью, регулирующий передачу сигнала белком RAS. RAS передает сигнал роста и связывается с ГДФ (неактивная форма) и ГТФ (активная форма). С потерей нейрофибромина облегчается переход RAS в активную форму, передающую сигнал.

Ген NF2. Мутации *NF2* в половых клетках обуславливают предрасположенность к *нейрофиброматозу типа II* [93]. Как описано в главе 27, индивиды с мутациями гена *NF2* страдают доброкачественными двухсторонними шванномами слуховых нервов. Кроме того, соматические мутации, затрагивающие оба аллеля *NF2*, обнаружены в спорадически развившихся менигиомах и эпендимомах. Продукт гена *NF2* *нейрофибромин-2*, или *мерлин*, имеет высокую степень гомологии с мембранным белком 4.1 цитоскелета эритроцитов (см. главу 14) и является членом семейства ERM, состоящего из мембранных белков (эзрина, радиксина и миезина), связанных с цитоскелетом. Механизм влияния дефицита мерлина на канцерогенез остается неизвестным, однако установлено, что клетки с отсутствием данного белка не способны образовывать межклеточные контакты и не воспринимают блокирующие рост сигналы контактного торможения. Мерлин является ключевой молекулой сигнального пути Salvador-Warts-Nippo, подавляющего опухолевый рост (впервые этот путь был описан у *Drosophila*). Этот сигнальный путь осуществляет контроль размеров органов путем регулирования клеточного роста, пролиферации и апоптоза. Гомологи генов сигнального пути Salvador-Warts-Nippo участвуют в канцерогенезе многих опухолей человека [94].

Ген VHL. Мутации гена *VHL* на хромосоме 3p, передающиеся половыми клетками, ассоциированы с наследственным почечно-клеточным раком, феохромоцитомой, гемангиобластомами ЦНС, ангиомами сетчатки и кистами почек [60]. Мутации гена *VHL* выявляют и при спорадическом почечно-клеточном раке (см. главу 20). Белок VHL входит в состав убиквитинлигазного комплекса. Основным субстратом данного комплекса является фактор транскрипции HIF-1 α . В присутствии кислорода HIF-1 α гидроксимируется и присоединяется к белку VHL с последующим соединением с убиквитином и деградацией в протеасомах. Данный процесс протекает в присутствии кислорода; в условиях гипоксии реакции не происходит, HIF-1 α не связывается с VHL и не деградирует. HIF-1 α затем может перемещаться в ядро и взаимодействовать со

многими генами, участвующими в ангиогенезе, например с генами *VEGF* и *PDGF*. В отсутствие VHL HIF-1 α не может связываться с убиквитином и деградировать, что приводит к возрастанию уровня ангиогенных факторов роста.

Ген WT1. Ген *WT1*, локализованный на хромосоме 11p13, участвует в развитии опухоли Вильмса, относящейся к группе злокачественных опухолей у детей [95]. Как наследственные, так и спорадически возникшие опухоли Вильмса ассоциированы с мутационной активацией локуса *WT1*. Белок WT1 является транскрипционным активатором генов, участвующих в дифференцировке тканей мочеполовой системы. Он регулирует мезенхимально-эпителиальный переход при формировании почечной паренхимы. Точно не установлено, но вероятно, что онкогенное воздействие дефицита *WT1* тесно связано с его ролью в дифференцировке тканей мочеполовой системы. Интересно, что в опухоли Вильмса *WT1* выполняет роль гена-супрессора, а во многих злокачественных опухолях взрослых, например лейкемиях и карциномах молочной железы, обнаружена повышенная экспрессия *WT1*. Поскольку нормальные ткани вообще не экспрессируют *WT1*, полагают, что *WT1* в этих опухолях выполняет роль онкогена. Другой ген, ассоциированный с опухолью Вильмса, — *WT2* — расположен на хромосоме 11p15 и играет определенную роль в развитии синдрома Беквита–Видемана (см. главу 10).

Ген PTCH. *PTCH1* и *PTCH2* — гены-супрессоры опухолей, кодирующие клеточный мембранный белок (PATCHED), функционирующий в качестве рецептора для семейства белков, называемых Hedgehog [96]. Сигнальный путь Hedgehog/PATCHED оказывает регуляторное воздействие на несколько генов, в т.ч. на *TGF- β* , *PDGFRA*, *PDGFRB*. Мутации гена *PTCH* встречаются при синдроме Горлина, известном также как синдром невоидной базально-клеточной карциномы (см. главу 26). Мутации гена *PTCH* обнаруживаются в 20–50% спорадических случаев базально-клеточных карцином. Около 50% данных мутаций вызваны воздействием ультрафиолета.

УКЛОНЕНИЕ ОТ АПОПТОЗА

Накопление опухолевых клеток может быть не только результатом усиленной пролиферации за счет активации стимулирующих рост онкогенов или инактивации подавляющих рост генов-супрессоров злокачественных опухолей, но также возникать вследствие мутаций генов, которые регулируют апоптоз [97–99]. Апоптоз представляет собой барьер, который должны преодолеть клетки в ходе канцерогенеза. Во взрослом организме апоптоз является физиологическим ответом на ряд патологических ситуаций, которые могут привести к развитию злокачественных опухолей. Клетка с поврежденным геномом может самоуничтожиться, предотвратив тем самым накопление мутаций в потомстве. Апоптоз могут запускать множество разнообразных сигналов, начиная от повреждения ДНК и заканчивая утратой адгезивных свойств базальной мембраной. Идентифицировано большое семейство генов, регули-

рующих апоптоз. Чтобы разобраться, как опухолевые клетки уклоняются от апоптоза, очень важно рассмотреть биохимические регуляторные пути, индуцирующие апоптоз.

Как обсуждалось в главе 1, есть две отличающиеся между собой программы, которые активируют апоптоз по внешнему и внутреннему сигнальным путям. На рис. 7.34 в упрощенной форме показана последовательность событий, приводящая к апоптозу через рецептор смерти Fas (CD95) (внешний сигнальный путь) и после повреждения ДНК (внутренний сигнальный путь). Внешний сигнальный путь запускается при связывании Fas (CD95) с его лигандом, FasL (CD95L), что приводит к тримеризации рецептора, включая его цитоплазматические *домены смерти*, которые связывают внутриклеточный белок-адаптер FADD. Этот белок, воздействуя на прокаспазу-8, формирует комплекс сигнальных молекул, вызывающих смерть клетки. Прокаспазу-8 активируется путем расщепления на меньшие субъединицы, генерирующие каспазу-8. Затем каспаза-8 активирует каскад других каспаз, в т.ч. каспазы-3 — каспазы, разрушающей ДНК и другие основания, чтобы вызвать смерть клетки. Кроме того, каспаза-3 может расщеплять и активировать белок BID из группы BH3-only, запускающий внутренний сигнальный путь апоптоза. Этот сигнальный путь могут запустить множество стимулов, в т.ч. потеря факторов выживания, стресс и повреждение. Активация этого пути приводит к повышению проницаемости наружной мембраны митохондрий с выходом молекул, таких как цитохром С, инициирующих апоптоз. Целостность наружной мембраны митохондрий регулируется про- и антиапоптозными членами семейства онкобелков Bcl-2 [100]. Проапоптозные белки BAX и BAK нужны для апоптоза и непосредственно вызывают увеличение проницаемости мембран митохондрий. Действие этих белков ингибируют антиапоптозные члены семейства Bcl-2 и Bcl-xl. Третий набор белков — белки BH3-only, включающий BAD, BID и PUMA, — регулирует баланс между проапоптозными и антиапоптозными членами семейства Bcl-2. Белки BH3-only стимулируют апоптоз путем нейтрализации действия антиапоптозных белков Bcl-2 и Bcl-xl. Когда общее количество всех белков BH3-only превышает количество антиапоптозных белков Bcl-2 и Bcl-xl, происходит активация BAX и BAK с формированием пор в митохондриальной мембране. Цитохром С выходит в цитозоль, где связывается с фактором активации протеаз апоптоза 1 (APAF1), активируя каспазу-9. Как каспаза-8 из внешнего сигнального комплекса, так и каспаза-9 могут расщеплять и приводить в активное состояние каспазу-3. Каспазы могут быть подавлены с помощью семейства ингибирующих апоптоз белков. Некоторым опухолям удается уклониться от апоптоза при нарушении регуляции этих белков, что может быть использовано при разработке новых лекарственных средств, способных блокировать взаимодействие каспаз и ингибирующих апоптоз белков. Опираясь на проапоптозные свойства белков BH3-only, предпринимаются попытки создания лекарственных форм с действием, аналогичным BH3.

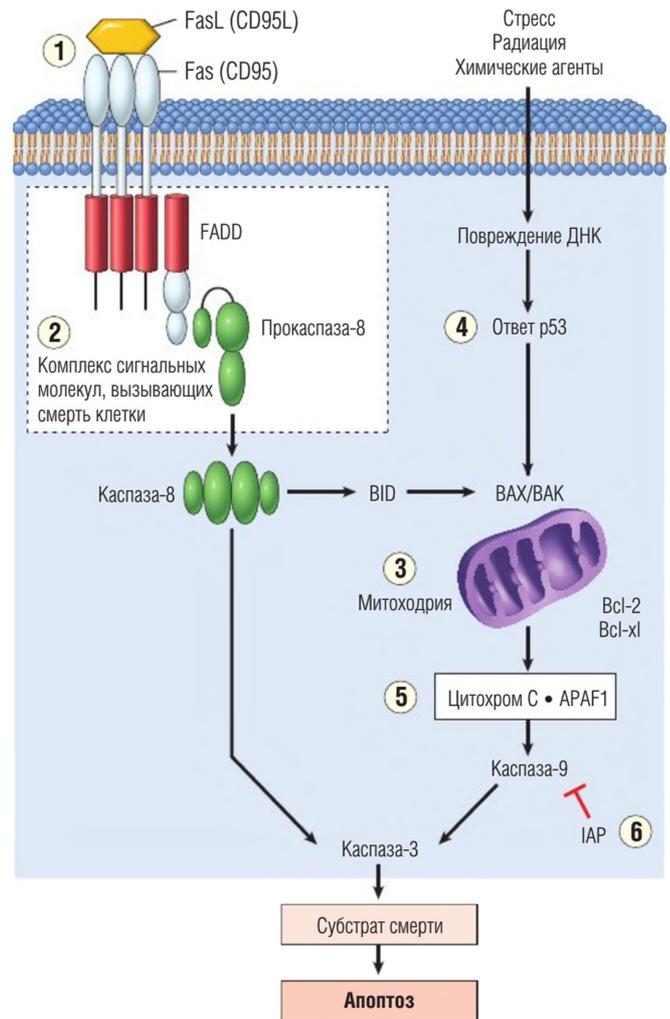


РИС. 7.34 Схема апоптоза, связанного с рецептором CD95 и повреждением ДНК, а также механизмов уклонения от апоптоза, используемых опухолевыми клетками. (1) Уменьшенное количество CD95. (2) Инактивация комплекса сигнальных молекул, вызывающих смерть клетки, белком FLICE (каспазой-8; апоптоз-связанной с цистеином пептидазой). (3) Уменьшенный выход цитохрома С из митохондрий в результате нарушенного регулирования Bcl-2. (4) Уменьшение экспрессии проапоптозного онкопротеина BAX в результате утраты p53. (5) Потеря фактора активации протеаз апоптоза 1 (APAF1). (6) Повышение экспрессии ингибиторов апоптоза. IAP — ингибирующие апоптоз белки; FADD — Fas-ассоциированный домен смерти; FasL — Fas-лиганд; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

На рис. 7.34 проиллюстрированы участки, на которых механизмы апоптоза разрушены опухолевыми клетками [101]. Снижение апоптоза в опухолевых клетках может быть результатом уменьшения количества Fas (CD95) на их поверхности, что делает их менее восприимчивыми к FasL (CD95L). В небольшом количестве опухолей обнаруживают высокие уровни белка FLIP, который может связать комплекс сигнальных молекул, вызывающих смерть клетки, и предотвратить активацию каспазы-8. Из всех известных генов лучше всего изучена роль *Bcl-2* в уклонении опухолевых клеток от апоптоза. Около 85% В-клеточных лимфом фолликулярного типа (см. главу 13) имеют характерную транслокацию t(14;18)(q32;q21). Следует напом-

нить, что участок 14q32, где локализуются гены тяжелых цепей Ig, также вовлечен в патогенез лимфомы Беркитта. Транслокация *Bcl-2* (расположенного на 18q21) на участок 14q32 вызывает сверхэкспрессию белка *Bcl-2*. Это, в свою очередь, приводит к активации *Bcl-2* и *Bcl-x1*, что позволяет опухолевым В-клеткам выжить в течение длительного срока и приводит к накоплению их в лимфоузлах и развитию лимфаденопатии, а также формированию инфильтратов в костном мозге. Поскольку рост лимфом со сверхэкспрессией *Bcl-2* идет в значительной степени не за счет усиленной пролиферации опухолевых клеток, а за счет снижения количества погибающих клеток, то такие лимфомы имеют тенденцию к медленному росту по сравнению с другими лимфомами.

p53 — важный проапоптозный ген, который вызывает апоптоз клеток, не способных восстанавливать поврежденную ДНК. Действия *p53* опосредуются частично транскрипционной активацией *BAХ*, хотя есть и другие связи между *p53* и апоптозом. Следовательно, в опухоли апоптоз может быть нарушен как за счет мутаций в проапоптозных сигнальных путях, так и в результате потери молекул-контролеров целостности генома, таких как *p53*.

БЕЗГРАНИЧНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РЕПЛИКАЦИИ: ТЕЛОМЕРАЗА

Как было описано в разделе о старении клеток (см. главу 1), каждая нормальная клетка человека может совершить 60–70 делений. После этого она теряет способность делиться и стареет. Данный феномен ассоциируется с прогрессирующим укорочением *теломер*, располагающихся на концах хромосом.

Предполагается, что короткие теломеры распознаются аппаратом восстановления ДНК как разрывы двухцепочечной ДНК, что приводит к остановке клеточного цикла посредством активации *p53* и *RB* [102]. В клетках, в которых точки контроля не функционируют из-за мутаций *p53* или *RB1*, активируется негомологичный сигнальный путь присоединения «конец в конец» коротких концов двух хромосом как последнее отчаянное усилие по спасению клетки [103]. Такое восстановление ДНК приводит к децентрализации хромосом, которые растягиваются частично в анафазе, и появляются новые разрывы двухцепочечной ДНК. Возникающая в результате повторных разрывов мостиков ДНК нестабильность генома в конечном счете приводит к митотической катастрофе в виде массовой смерти клеток. Из этого следует, что для бесконечного роста опухоли недостаточно потерять только факторы ограничения роста. Клетки опухоли также должны избежать старения и митотической катастрофы (рис. 7.35). Если клетке удастся реактивировать теломеразу, повторные поломки мостиков ДНК прекращаются и клетка в состоянии избежать смерти. Однако во время периода геномной нестабильности, который предшествует активации теломеразы, могут накапливаться многочисленные мутации, приводящие к злокачественной трансформации клетки. Прохождение через период геномной нестабильности, вероятно,

объясняет появление сложных кариотипов, часто обнаруживаемых в карциномах у человека. Теломераза активна в нормальных стволовых клетках, но в большинстве зрелых соматических клеток обычно отсутствует или присутствует в очень небольшом количестве. В отличие от этого модификация теломер обнаруживается фактически во всех типах опухолей. В 85–95% новообразований это происходит из-за повышенной активности фермента теломеразы.

Некоторые опухоли используют другие механизмы, названные *альтернативным удлинением теломер*, которые, вероятно, зависят от рекомбинации ДНК. Интересно, что в процессе прогрессирования аденомы толстой кишки до аденокарциномы толстой кишки ранние этапы характеризуются высокой степенью геномной нестабильности с низкой экспрессией теломеразы, тогда как злокачественные новообразования на более поздних сроках развития имели сложные кариотипы с высокими уровнями активности теломеразы, что сопоставимо с моделью теломер-управляемого онкогенеза злокачественных опухолей человека. Некоторые другие механизмы геномной нестабильности будут обсуждены далее.

АНГИОГЕНЕЗ

Без васкуляризации солидная опухоль не может увеличиться более 1–2 мм в диаметре, несмотря на все генетические аномалии. Как и нормальным тканям, опухолям нужны кислород и питательные вещества, а также удаление продуктов обмена. По-видимому, 1–2-миллиметровая зона представляет собой максимальное расстояние, через которое кислород и питательные вещества могут попасть в опухоль, а метаболиты — покинуть ее. Клетки злокачественной опухоли могут стимулировать неоангиогенез, характеризующийся почкованием новых сосудов от уже существующих капилляров, а в некоторых случаях — васкулогенез, при котором эндотелиальные клетки, формирующие новые сосуды, происходят из костного мозга (см. главу 3). Сосудистое русло в опухоли отличается от нормального. Сосуды злокачественной опухоли обладают повышенной проницаемостью, расширены и имеют неупорядоченные связи. Неоваскуляризация оказывает двойной эффект на рост опухоли: с одной стороны, обеспечиваются перфузия ткани и доставка необходимых питательных веществ и кислорода; с другой — недавно сформированные эндотелиальные клетки стимулируют рост прилежащих клеток опухоли, секретируют такие факторы роста, как инсулиноподобные факторы роста (IGF), PDGF и колониестимулирующий фактор роста макрофагов и гранулоцитов. Ангиогенез обеспечивает не только постоянный рост опухоли, но также возможность проникать в сосудистое русло, что является основой метастазирования. Таким образом, ангиогенез — биологическое проявление злокачественности [104].

Как происходит ангиогенез в растущих опухолях? Ангиогенез в опухоли обусловлен балансом между ангиогенными факторами и факторами, ингибирующими ангиогенез. На ранних стадиях развития зло-

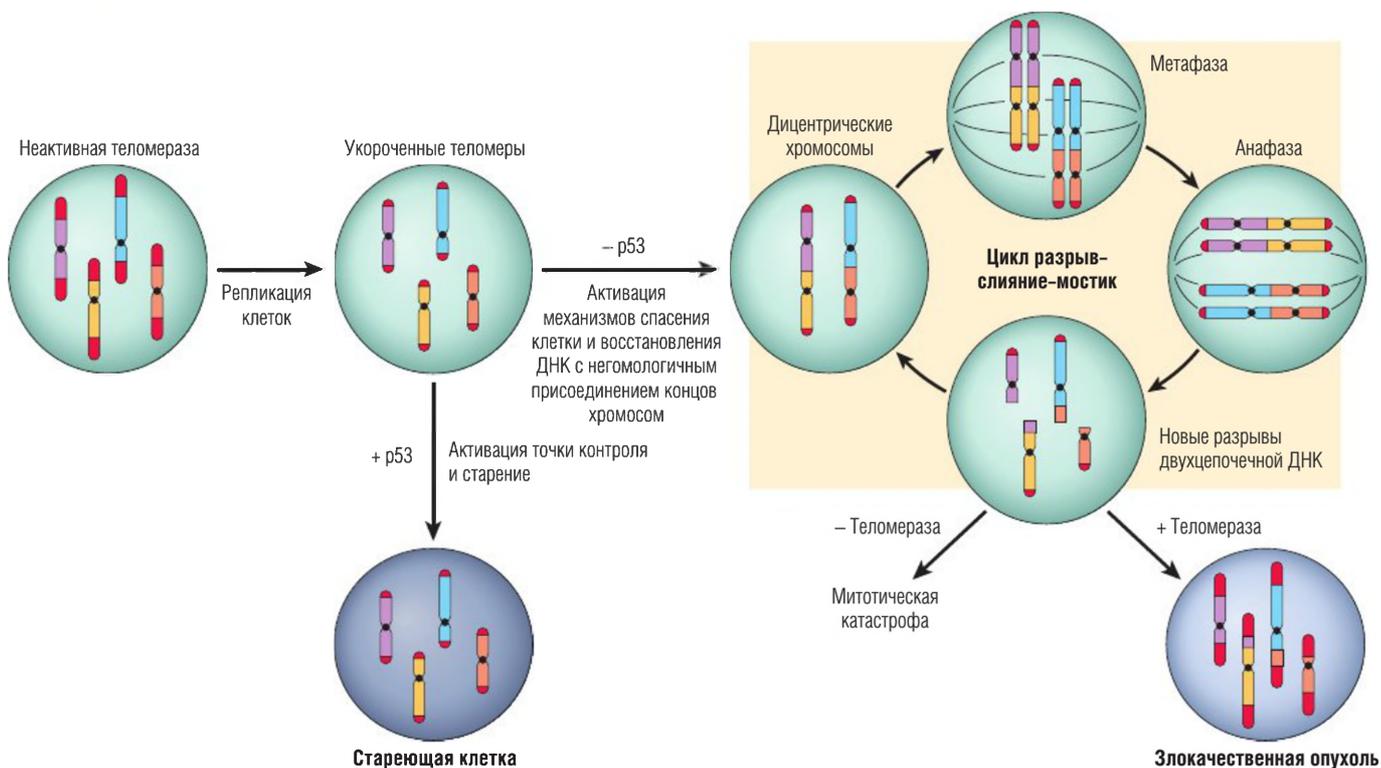


РИС. 7.35 Схема последовательности событий в развитии безграничного потенциала репликации. Репликация соматических клеток, которые не экспрессируют теломеразы, приводит к укорочению теломер. При функционирующих точках контроля клетки с укороченными теломерами входят в фазу старения. В отсутствие функционирующих точек контроля активируется неадекватный путь восстановления ДНК, приводя к формированию дицентрических хромосом. Во время митоза эти хромосомы растягиваются, в результате происходят разрывы двуцепочечной ДНК, которые активируют восстановление ДНК, приводя к случайным соединениям концов хромосом. Клетки подвергаются многочисленным повторениям этого цикла, что приводит к массивной хромосомной нестабильности и многочисленным мутациям. Если клетка не в состоянии повторно экспрессировать теломеразу, то наступает митотическая катастрофа и смерть. Реэкспрессия теломеразы позволяет клеткам избежать цикла поломки и восстановления ДНК с присоединением концов хромосом, таким образом сохраняется жизнеспособность и стимулируется онкогенез.

качественных опухолей человека ангиогенез не индуцирован. Опухоль остается маленькой или растет *in situ* в течение многих лет, пока регуляторные механизмы ангиогенеза не заканчивают эту стадию сосудистого покоя [105]. Молекулярный базис для запуска ангиогенеза заключается в увеличенном производстве ангиогенных факторов и/или потере ингибиторов ангиогенеза. Эти факторы могут образовываться непосредственно самими клетками опухоли, клетками воспаления (например, макрофагами) или стромальными клетками. Протеазы, продуцируемые как самими опухолевыми клетками, так и стромальными клетками, образовавшимися в ответ на рост опухоли, также принимают участие в регулировании баланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами. Так, с одной стороны, многие протеазы могут высвободить из ВКМ и активировать проангиогенный FGF-2, с другой стороны, протеазы способствуют продукции трех потенциальных ингибиторов ангиогенеза — ангиостатина, эндостатина и васкулостатина, образующихся при протеолитическом расщеплении плазминогена, коллагена и транстиретина соответственно. Переключение ангиогенеза контролируется несколькими физиологическими стимулами, например гипоксией. Относительный дефицит кислорода стимулирует

продукцию множества проангиогенных цитокинов, например VEGF и FGF-2, через активацию HIF-1 α , фактора транскрипции, чувствительного к кислороду (см. ранее). Эти факторы создают так называемый *ангиогенный градиент*, стимулируя пролиферацию эндотелия и направляя рост новых сосудов к опухоли. VEGF также усиливает экспрессию лигандов, активирующих сигнальный путь Notch, являющийся ключевым в регуляции ветвления и плотности новообразованных сосудов (см. главу 3). И про-, и антиангиогенные факторы регулируются многими другими генами, часто мутантными при злокачественных опухолях. Например, в нормальных клетках p53 может стимулировать экспрессию антиангиогенных молекул, таких как тромбоспондин-1, и подавлять экспрессию проангиогенных молекул, таких как VEGF. Таким образом, утрата p53 в клетках опухоли не только приводит к потере точек контроля клеточного цикла, но и обеспечивает подходящее микроокружение для ангиогенеза. Транскрипция VEGF также регулируется сигнальным путем RAS/MAPK, а мутации RAS или MYC стимулируют производство VEGF. В главе 3 были обсуждены вопросы, как VEGF, FGF-2 и сигнальный путь Notch взаимодействуют между собой и координируют ангиогенез. VEGF и FGF-2 обычно экспрессируются многи-

ми опухолями человека, а повышение уровня данных факторов в крови и моче определяется у значительной части пациентов со злокачественными опухолями. Для лечения многих видов злокачественных опухолей одобрено использование бевацизумаба (моноклональных антител к VEGF) [106]. Еще один новый подход — применение антител, блокирующих активацию сигнального пути Notch, что приводит к формированию дефектных сосудов, которые не обеспечивают эффективного кровоснабжения опухоли [107, 108].

ИНВАЗИЯ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

Инвазия и метастазирование — биологические маркеры злокачественных опухолей и основные причины клинических проявлений злокачественных опухолей и летальных исходов. Исследования на мышиных моделях и с участием людей показывают, что хотя ежедневно в кровоток попадают миллионы опухолевых клеток из первичного узла, однако формируются только отдельные метастатические узлы. Действительно, опухолевые клетки могут выявляться в крови и костном мозге больных раком молочной железы, не имеющих при этом метастазов, видимых макроскопически. Почему метастатический процесс такой «малоэффективный»? Каждая стадия метастатического процесса подвергается сложному многостороннему контролю, а опухолевая клетка может погибнуть на любой стадии [109]. Распространение опухоли — сложный процесс, включающий отделение клеток от основного узла опухоли, внедрение в кровеносные или лимфатические сосуды, образование вторичного опухолевого узла в другом органе (рис. 7.36). С целью облегчения обсуждения метастатический каскад можно подразделить на две фазы: (1) инвазии в ВКМ; (2) распространение опухолевых клеток по сосудам и колонизация. Затем будет изложена современная молекулярная генетика метастатического каскада.

Инвазия во внеклеточный матрикс

Нормальная структурная организация и функционирование здоровых тканей во многом определяются паренхиматозно-стромальными взаимоотношениями [110]. Все ткани состоят из структурно-функциональных компартментов, отделенных друг от друга двумя типами ВКМ: базальными мембранами и интерстициальной соединительной тканью (см. главу 3), организованными по-разному, но состоящими из коллагенов, гликопротеинов и протеогликанов. Как показано на рис. 7.36, клетки опухоли взаимодействуют с ВКМ на нескольких стадиях метастатического каскада. Карцинома вначале должна разрушить базальную мембрану, затем проникнуть через интерстициальную соединительную ткань и далее — через базальную мембрану сосудов и получить возможность распространения в другие органы. Данный цикл повторяется, когда опухолевый эмбол с потоком крови или лимфы проникает через стенку сосуда в ткани отдаленного органа. Инвазия в ВКМ инициирует метастатический каскад — активный процесс, который можно разделить на несколько этапов (рис. 7.37):

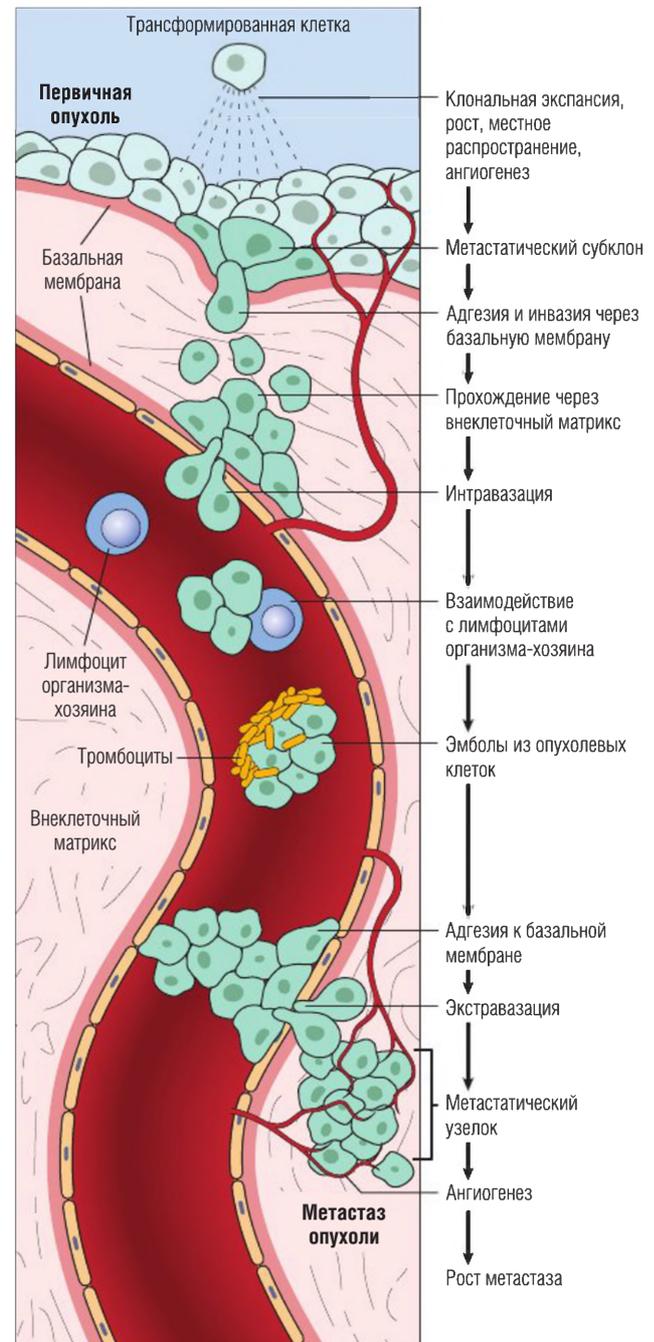


РИС. 7.36 Метастатический каскад. Схема последовательных стадий гематогенного распространения злокачественной опухоли.

- нарушение межклеточных соединений (отделение опухолевых клеток друг от друга);
- деградация ВКМ;
- прикрепление к новым компонентам ВКМ;
- миграция опухолевых клеток.

Разобщение опухолевых клеток и их отделение друг от друга является результатом изменения молекул межклеточной адгезии. Неизменные клетки плотно соединены друг с другом, их поверхности покрыты различными молекулами адгезии [111]. Межклеточное взаимодействие обеспечивается трансмембранными

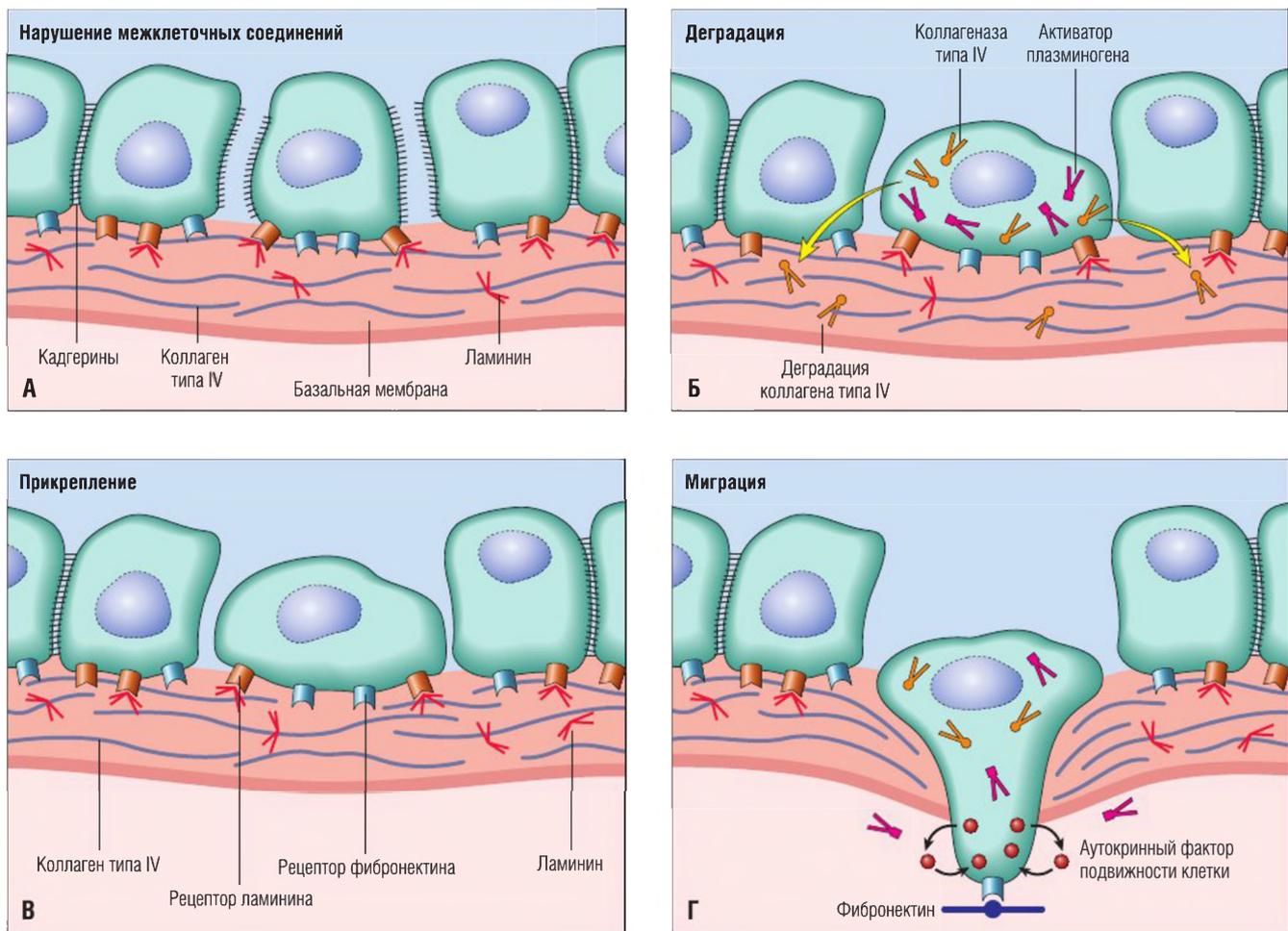


РИС. 7.37 (А-Г) Последовательность событий инвазии эпителиальных базальных мембран клетками опухоли. Клетки опухоли отделяются друг от друга из-за снижения адгезии, затем секретируют протеолитические ферменты, разрушающие базальную мембрану. Прикрепляясь к протеолитически деградированным участкам, опухолевая клетка мигрирует.

белками из семейства кадгеринов. Е-кадгерины образуют гомотипические сцепления в эпителиальных тканях, служащие для поддержания единства эпителия и передачи сигналов между клетками. Внутри клетки Е-кадгерины связаны с β -катенином и актиновым цитоскелетом. В ряде карцином, включая аденокарциномы толстой кишки и молочной железы, отмечается снижение экспрессии Е-кадгерина. Предположительно такое снижение экспрессии уменьшает способность клеток соединяться между собой и приводит к отделению их от первичной опухоли и последующему распространению в окружающие ткани. Е-кадгерин в цитоплазме прикрепляется к цитоскелету через белки *катенины*, располагающиеся под цитоплазматической мембраной (см. рис. 7.33). Нормальное функционирование Е-кадгерина зависит от его связывания с катенинами. В некоторых опухолях Е-кадгерин остается нормальным, однако его экспрессия снижена вследствие мутаций в гене α -катенина.

Второй этап инвазии — местная *деградация базальной мембраны и межклеточной соединительной ткани*. Опухолевые клетки могут секретировать протеолитические ферменты непосредственно или индуцировать

стромальные клетки (например, фибробласты и клетки воспаления) к образованию протеаз. В процесс инвазии вовлечено множество разнообразных протеаз — ММР, катепсин D, урокиназный активатор плазминогена. ММР регулируют инвазию опухолевых клеток не только путем ремоделирования нерастворимых компонентов базальной мембраны и интерстициального матрикса, но также за счет высвобождения секвестрированных ВКМ факторов роста. Действительно, продукты деградации коллагена и протеогликанов обладают хемотаксическим, ангиогенным и стимулирующим рост эффектами [112]. Например, ММР-9 — желатиназа, расщепляющая коллагены типа IV эпителиальной и сосудистой базальной мембраны, также стимулирует высвобождение VEGF из участков секвестрированного ВКМ. Доброкачественные опухоли молочной железы, толстой кишки и желудка имеют низкую активность коллагеназы типа IV, тогда как их злокачественные аналоги обладают сверхэкспрессией этого фермента. Одновременно уровни ингибиторов металлопротеиназ снижены так, что баланс смещен в сторону деградации ткани. Высокая экспрессия ММР и других протеаз отмечает-

ся во многих опухолях. Однако эксперименты *in vivo* показали, что опухолевые клетки могут использовать второй способ миграции в тканях, названный *амебовидной миграцией* [113]. При этом типе движения клетка протискивается через промежутки в матриксе вместо того, чтобы его деградировать и прокладывать таким образом себе дорогу. Амебовидная миграция значительно более быстрая, создается впечатление, что опухолевые клетки используют коллагеновые фибриллы как рельсы. Опухолевые клетки, по крайней мере *in vitro*, способны переключаться с одного типа миграции на другой, что может объяснить неудачные попытки использования ингибиторов ММП в клинических испытаниях при лечении злокачественных опухолей.

Третий этап инвазии заключается в *прикреплении опухолевых клеток к белкам ВКМ*. У нормальных эпителиальных клеток есть интегриновые рецепторы, позволяющие им взаимодействовать с ламинином и коллагенами базальных мембран, располагающимися в основании мембран. Эти рецепторы помогают поддерживать клетки в покое, дифференцированном состоянии. Утрата адгезии нормальными клетками приводит к индукции апоптоза, в то время как опухолевые клетки устойчивы к этой форме смерти. Кроме того, изменения самого ВКМ способствуют инвазии и метастазированию. Например, в результате деградации коллагена типа IV и ламинина базальной мембраны под действием ММП-2 или ММП-9 образуются новые участки связывания с рецепторами на опухолевых клетках, стимулирующие их перемещение.

Миграция клеток — заключительный этап инвазии, при котором опухолевые клетки проникают через деградированные базальные мембраны и зоны протеолиза матрикса. Миграция клетки — сложный, многоступенчатый процесс, в который вовлекается множество рецепторов и сигнальных белков, воздействующих в конечном счете на актиновый цитоскелет клетки. Клетка должна прикрепиться к переднему краю матрикса, а отделиться от него в области заднего края, при этом актин сокращается, обеспечивая ее продвижение вперед. Такое движение, вероятно, потенцируют и направляют цитокины, продуцируемые самой опухолью (например, аутокринным фактором подвижности клеток).

Кроме того, продукты деградации компонентов матрикса (например, коллагена, ламинина), а также некоторые факторы роста (например, IGF-1 и -2) обладают хемотаксическим действием по отношению к опухолевым клеткам. Более того, протеолитическое расщепление высвобождает факторы роста, связанные с молекулами ВКМ. Стромальные клетки также продуцируют паракринные факторы подвижности клеток, например фактор роста гепатоцитов (или рассеивающий фактор), соединяющийся с рецепторами на опухолевых клетках. Значительная концентрация фактора роста гепатоцитов в краях инвазирующей, очень агрессивной опухоли головного мозга — мультиформной глиобластомы — подтверждает роль данных молекул в подвижности опухолевых клеток.

В последние годы стало ясно, что ВКМ и стромальные клетки опухоли не являются неизменяющимся, статическим барьером по отношению к паренхиматозным клеткам опухоли, а скорее представляют собой постоянно изменяющуюся окружающую среду, в которой взаимная передача сигналов между паренхиматозными и стромальными клетками опухоли может стимулировать или предотвращать прогрессирование опухоли и/или онкогенез [24]. Стромальные опухолевые клетки представлены клетками врожденного и приобретенного иммунитета (см. далее), а также фибробластами. Во многих исследованиях было обнаружено, что связанные с опухолью фибробласты имеют изменения в экспрессии генов, которые кодируют молекулы ВКМ, протеазы, ингибиторы протеаз, а также различные факторы роста. Таким образом, паренхиматозные клетки опухоли живут в сложном и постоянно изменяющемся окружении, представленном ВКМ, факторами роста, фибробластами и свободными клетками, осуществляя перекрестную взаимосвязь всех компонентов. Самыми «успешными» опухолями могут стать те, которые в состоянии поглотить и приспособить эту окружающую среду к собственным низменным целям.

Сосудистая диссеминация и хоуминг опухолевых клеток

Во время циркуляции в кровотоке опухолевые клетки уязвимы, поскольку могут быть разрушены с помощью разнообразных механизмов, включающих механическое разрушение, апоптоз вследствие утраты адгезии с другими клетками (этот процесс называют *аноиксис*), а также факторами врожденного и приобретенного иммунитета.

В кровотоке некоторые клетки опухоли формируют эмболы, соединяясь и адгезируя циркулирующие лейкоциты, особенно тромбоциты (см. рис. 7.36). Агрегированные таким образом клетки опухоли получают некоторую защиту от противоопухолевых эффекторных клеток организма-хозяина. Опухолевые клетки могут присоединять и активировать факторы коагуляции крови, что приводит к образованию тромбоемболов. Задержка и экстравазация опухолевых эмболов в отдаленных органах происходят за счет адгезии к эндотелию с последующим выходом через базальную мембрану. В этот процесс вовлечены молекулы адгезии (интегрины, рецепторы ламинина) и протеолитические ферменты (см. ранее).

Особого внимания заслуживают молекулы адгезии CD44, экспрессируемые Т-лимфоцитами для миграции в определенные зоны лимфоидной ткани. Такая миграция сопровождается связыванием CD44 с гиалуронатом на венах с высоким эндотелием. Усиленная экспрессия CD44 может способствовать метастазированию опухолевых клеток. В новом месте опухолевые клетки должны пролиферировать, обеспечить себе кровоснабжение и устоять против антибластомной защиты организма-хозяина [109].

Место, где опухолевые клетки будут покидать капилляры и сформируют вторичные узлы, отчасти за-

висит от локализации первичного узла, т.к. большинство метастазов возникает на месте встречи циркулирующих опухолевых клеток с первым капиллярным барьером. Однако не всегда возможно объяснить распределение метастазов механизмом естественного дренажа. Например, карцинома предстательной железы часто дает метастазы в кости, карцинома легкого — в надпочечники и головной мозг, а нейробластома — в печень и кости. Такой органнй тропизм может быть связан со следующими факторами:

- поскольку первым этапом экстравазации является адгезия к эндотелию, опухолевые клетки могут экспрессировать молекулы адгезии, лиганды для которых экспрессирует преимущественно эндотелий органов-мишеней. Установлено, что сосудистый эндотелий разных органов экспрессирует различное количество лигандов для молекул адгезии;
- хемокины выполняют важнейшую функцию в определении органа-мишени для метастазирования. Например, клетки рака молочной железы человека экспрессируют высокие уровни хемокиновых рецепторов CXCR4 и CCR7 [114]. Хемокины, которые связываются с этими рецепторами, содержатся в больших количествах только в тех органах, куда и метастазирует рак молочной железы. Блокирование взаимодействия между CXCR4 и хемокином ограничивает метастазирование в лимфоузлы и легкие. Некоторые органы-мишени могут высвобождать хемоаттрактанты и тем самым привлекать опухолевые клетки. В качестве таких факторов выступают IGF-1 и -2;
- некоторые ткани представляют собой неподходящую среду для роста и распространения опухолевых клеток. Например, хотя скелетные мышцы хорошо васкуляризованы, в них редко развиваются метастазы опухолей.

Несмотря на «изобретательность» опухолевых клеток после их отделения от первичной опухоли, они оказываются малоприспособленными для колонизации отдаленных органов. Миллионы опухолевых клеток ежедневно покидают первичный узел опухоли даже при ее малых размерах. Такие клетки выявляются в кровотоке и в виде небольших островков в костном мозге даже у тех пациентов, которые не имеют в дальнейшем макроскопически видимых метастазов. Длительное состояние покоя метастатических клеток, т.е. прогрессирования (латентные, или дремлющие, метастазы. — *Прим. научн. ред. перев.*), описано при меланоме, раке молочной и предстательной желез. Молекулярные механизмы процесса колонизации еще только начинают распутывать с помощью экспериментов на животных моделях (на мышах), но вполне очевиден факт взаимодействия опухолевых клеток и предсуществующих стромальных клеток в местах формирования метастазов: опухолевые клетки продуцируют цитокины, факторы роста и компоненты ВКМ, воздействующие на стромальные клетки, а те, в свою очередь,

создают нишу для их обитания [115]. Например, метастазы рака молочной железы сопровождаются остеоллизом вследствие активации остеокластов в местах метастазирования. Опухолевые клетки молочной железы секретируют паратиреоидный гормонсвязывающий белок (PTHrP), стимулирующий остеобласты к синтезу лиганда рецептора-активатора ядерного фактора (RANK). Этот лиганд активирует остеокласты, деградирующие матрикс кости и вызывающие высвобождение таких факторов, как IGF и TGF- β . Более глубокое понимание молекулярных основ метастазирования расширит наши возможности по созданию таргетных методов лечения.

Молекулярная генетика метастазирования

Почему метастазируют только некоторые опухоли? Каковы генетические перестройки, обеспечивающие метастазирование? Почему метастатический процесс такой «неэффективный»? Предложено несколько теорий, объясняющих развитие метастатического фенотипа.

В соответствии с теорией клональной эволюции происходит накопление мутаций в генетически нестабильных опухолевых клетках и опухоль становится гетерогенной (рис. 7.38А). При этом только небольшая субпопуляция клеток опухоли имеет все мутации, необходимые для метастазирования. Следовательно, появление метастатического субклона — результат клональной эволюции, в результате которой только в отдельных клетках происходит генетическая перестройка, позволяющая преодолеть все этапы метастатического каскада. Однако результаты последних экспериментов, в которых сравнивали генетический профиль первичных опухолей и метастатических узлов, опровергают эту гипотезу. Например, во множестве случаев рака молочной железы на стадии без клинически диагностированных метастазов выявлена экспрессия генов, подобная найденной в метастазах. Складывается впечатление, что в таких опухолях большинство, если не все клетки имеют склонность к раннему метастазированию уже на начальных стадиях канцерогенеза. Метастазирование, согласно этому представлению, не зависит от стохастического поколенния метастатических субклонов.

Согласно альтернативной гипотезе, метастазирование является результатом генетических нарушений, возникающих во многих, возможно, в большинстве клеток первичной опухоли на ранних стадиях ее развития (см. рис. 7.38Б, В). При этом генетические нарушения как бы подготавливают опухолевые клетки к метастазированию, т.е. клетки несут в себе «метастатическую сигнатуру» [116]. Такая сигнатура может включать не только свойства опухолевых клеток, но и характеристики микроокружения, например строение стромы, наличие инфильтрата из иммунных клеток, ангиогенез (см. рис. 7.38Г). Однако нужно отметить, что исследования экспрессии генов (см. ранее) не выявили хотя бы небольшой группы клеток метастатического субклона в пределах основной опухоли.

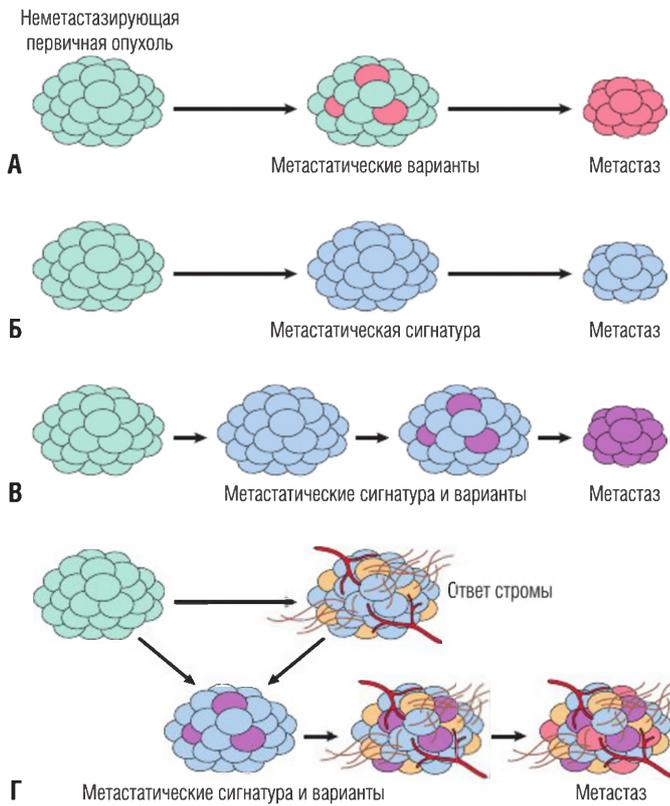


РИС. 7.38 Механизмы развития метастатической активности первичной опухоли. Неметастазирующая первичная опухоль (голубой цвет) показана в левой части рисунка. **(А)** Метастазирование вызывается редкими вариантами клонов, развившихся в первичной опухоли. **(Б)** Метастазирование связано с экспрессией генов, относящихся к группе метастатической сигнатуры. Присуще большинству клеток опухоли. **(В)** Комбинация **(А)** и **(Б)**, при которой метастатический клон появляется в опухоли с метастатической сигнатурой. **(Г)** Метастазирование потенцировано стромой, регулирующей ангиогенез, локальную инвазивность, резистентность к иммунной элиминации, что позволяет опухолевым клеткам первичной опухоли становиться метастазирующими, как на **(В)**.

Вероятно, оба механизма действуют в агрессивных опухолях, у которых метастатический фенотип формируется на ранних стадиях канцерогенеза, причем для этого достаточно лишь нескольких случайных дополнительных мутаций.

В соответствии с третьей гипотезой для развития метастазов имеет значение предсуществующая популяционная генетическая вариабельность, обуславливающая и вариабельность в экспрессии генов. В экспериментах на мышах показано, что злокачественные опухоли, индуцированные одними и теми же онкогенными мутациями, имеют разный уровень метастазирования у мышей разных линий (т.е. имеющих генетические различия). Каждый сильный онкоген может оказаться под значительным влиянием предсуществующей генетики индивида.

Четвертая гипотеза вытекает из гипотезы опухолевой стволовой клетки, согласно которой опухоль развивается из единичной опухолевой стволовой клетки, а метастазирование является результатом ее распространения.

Один из нерешенных вопросов: существует ли группа генов, основная или единственная функция которых в канцерогенезе заключается в регуляции метастазирования? Этот вопрос имеет не только академический интерес, т.к. обнаружение в первичной опухоли измененных генов, способных стимулировать или подавлять метастатический фенотип, имело бы прогностическое и терапевтическое значение.

Метастазирование — сложный процесс со многими стадиями, вовлекающий множество сигнальных путей. В отличие от злокачественной трансформации, в которой, как предполагают, ключевую роль играет группа белков, например p53 и RB, при метастазировании гены, которые функционируют как онкогены метастазирования или гены-супрессоры метастазирования, редки. Гены-супрессоры метастазирования — это гены, утрата которых стимулирует развитие метастазов в отсутствие изменений в первичной опухоли. Соответственно, онкогены метастазирования — это гены, наличие которых стимулирует развитие метастазов в отсутствие изменений в первичной опухоли. По крайней мере небольшая группа генов, которые исчезают в метастазах, принадлежат к генам-супрессорам метастазирования [117, 118]. Молекулярные функции этих генов разнообразны и не полностью понятны, однако большинство из них воздействуют на различные сигнальные пути. Интересные данные получены недавно о роли двух микроРНК — mir335 и mir126, подавляющих метастазирование рака молочной железы, в то время как другой компонент (mir10b) стимулирует метастазирование [119, 120].

Среди кандидатов на роль онкогена метастазирования есть SNAIL и TWIST, кодирующие факторы транскрипции, первичная функция которых заключается в стимулировании процесса, названного *эпителиально-мезенхимальным переходом* [88]. В состоянии эпителиально-мезенхимального перехода клетки карциномы снижают регуляцию определенных эпителиальных маркеров (например, E-кадгерина) и повышают регуляторное действие определенных мезенхимальных маркеров (например, виментина и актина гладких мышц). Такие изменения, как полагают, стимулируют развитие прометастатического фенотипа, существенного для метастазирования. Утрата экспрессии E-кадгерина является ключевым событием в эпителиально-мезенхимальном переходе. SNAIL и TWIST — транскрипционные гены-репрессоры, снижающие экспрессию E-кадгерина [121]. Эпителиально-мезенхимальный переход наблюдается главным образом при раке молочной железы; остается только установить, является ли это общим явлением.

ГЕНОМНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ КАК ОСНОВНОЙ ФАКТОР, СПОСОБСТВУЮЩИЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Хотя люди, образно говоря, окружены экологическими агентами, являющимися мутагенами (например, химикатами, радиацией, солнечным светом), злокачественные опухоли относительно редко развиваются после их воздействия. Такое положение дел — резуль-

тат способности нормальных клеток устаревать повреждения ДНК, смерти клеток в случаях невозможности восстановления ДНК [122] (см. ранее «Уклонение от апоптоза») и действия других механизмов, например онкоген-зависимого старения и иммунного надзора (см. далее).

Значимость восстановления ДНК в поддержании целостности генома видна на примере нескольких наследственных заболеваний, при которых гены, кодирующие белки, осуществляющие восстановление ДНК, являются дефектными. Лица с наследственными дефектами белков восстановления ДНК имеют повышенный риск развития злокачественных опухолей. Более того, дефекты белков восстановления ДНК выявлены и в спорадически возникающих злокачественных неоплазиях человека. Гены восстановления ДНК не относятся к онкогенам, но нарушение их функционирования приводит к накоплению мутаций в других генах в ходе деления клеток. Как правило, геномная нестабильность является результатом утраты обеих копий гена. Однако результаты недавнего исследования позволяют сделать предположение, что по крайней мере одна подгруппа таких генов может способствовать развитию злокачественных опухолей в варианте гаплоидной недостаточности. На образование различных видов злокачественных опухолей влияют дефекты трех типов восстановления ДНК — с нарушением комплементарности, с вырезанием нуклеотидов и с рекомбинацией нуклеотидов.

Синдром наследственного неполипозного рака толстой кишки. Синдром HNPCC характеризуется семейными карциномами толстой кишки, развивающимися преимущественно в слепой кишке и проксимальном отделе толстой кишки (см. главу 17), и является следствием дефектов генов, вовлеченных в восстановление ДНК с ошибочным спариванием оснований [123]. Когда цепочка ДНК восстанавливается, эти гены работают как «корректоры», контролируя комплементарность нуклеотидов. Например, при ошибочном спаривании G с T вместо нормального A с T гены, контролирующие комплементарность нуклеотидов при восстановлении, исправляют этот дефект. Без таких «корректоров» ошибки постепенно накапливаются в нескольких генах, включая протоонкогены и гены-супрессоры злокачественных опухолей. Одним из диагностических маркеров состояния ошибочного спаривания оснований является микросателлитная нестабильность [21].

Микросателлиты представляют собой ряд tandemных повторений одного из шести нуклеотидов, располагающихся в разных участках генома. В норме микросателлиты имеют постоянную длину. Однако в опухолевых клетках больного синдромом HNPCC длина микросателлитов изменяется — они укорачиваются или удлиняются, в результате возникают новые аллели, не встречающиеся в нормальных клетках того же пациента. Установлено, что в основе развития синдрома HNPCC лежат мутации по крайней мере четырех генов, контролирующих комплементарность нуклеотидов при восстановлении ДНК. При этом выявляются мутации в зародышевых клетках: в генах *MSH2*

(2p16) и *MLH1* (3p21), в каждом ≈ 30% случаев. В оставшихся случаях обнаруживаются мутации в других генах восстановления ДНК с ошибочным спариванием оснований. Каждый заболевший индивид наследует одну дефектную копию одного из нескольких генов, контролирующих комплементарность нуклеотидов при восстановлении ДНК, а впоследствии приобретает второй дефектный ген в клетках эпителия толстой кишки. Таким образом, по способу наследования гены, контролирующие комплементарность нуклеотидов при восстановлении ДНК, ведут себя как гены-супрессоры злокачественных опухолей, но в отличие от генов-супрессоров и онкогенов влияют на рост клетки только опосредованно, способствуя мутации других генов во время нормального клеточного деления. Распространенность синдрома HNPCC составляет только 2–4% всех опухолевых образований толстой кишки, но микросателлитная нестабильность может быть обнаружена в ≈ 15% случаев спорадического рака. Мутации в генах, регулирующих рост опухоли, у пациентов с синдромом HNPCC пока еще полностью не охарактеризованы, но известно, что к ним причисляют рецептор TGF-β типа II, β-катенин, *VAX* и другие онкогены и гены-супрессоры [124].

Пигментная ксеродерма. Пациенты с другим наследственным заболеванием — пигментной ксеродермой — имеют повышенный риск развития новообразований на коже при ее экспозиции УФ-лучами, входящими в состав солнечного света. В основе данной патологии лежит нарушение процесса восстановления ДНК [125]. УФ-лучи вызывают перекрестное сшивание пиримидиновых оснований, препятствуя нормальной репликации ДНК. Такие повреждения ДНК устраняются путем вырезания дефектного нуклеотида особыми ферментами системы восстановления ДНК. В процесс вырезания дефектных нуклеотидов вовлечены несколько белков, наследуемая потеря любого из них может дать начало развитию пигментной ксеродермы.

Болезни с нарушениями процесса восстановления ДНК вследствие гомологичной рекомбинации. Группа аутосомно-рецессивных заболеваний, включающих синдром Блума, атаксию-телеангиэктазию и анемию Фанкони, характеризуется гиперчувствительностью к таким повреждающим ДНК агентам, как ионизирующая радиация (синдром Блума и атаксия-телеангиэктазия), или агентам, вызывающим перекрестное сшивание ДНК, например азотистому иприту (анемия Фанкони) [126, 127].

Фенотип этих заболеваний сложен. Он включает помимо предрасположенности к злокачественным опухолям неврологические проявления (атаксия-телеангиэктазия), анемии (анемия Фанкони) и врожденные уродства (синдром Блума). Как полагают, ген *ATM*, мутантный при атаксии-телеангиэктазии, важен для распознавания и ответа на повреждение ДНК, вызванное ионизирующей радиацией. Пациенты с синдромом Блума отличаются предрасположенностью к развитию широкого спектра опухолей. Дефектный ген располагается на 15-й хромосоме и регулирует восстановление

ДНК путем гомологичной рекомбинации. При анемии Фанкони описан комплекс из 13 генов, мутация в любом из них приводит к развитию заболевания [126, 128]. Интересно, что мутации *BRCA2*, характерные для семейного рака молочной железы, выявляются и в субпопуляции пациентов с анемией Фанкони.

Свидетельства о роли генов восстановления ДНК в происхождении злокачественных опухолей получены также при исследовании наследственного рака молочной железы. Мутации в двух генах, *BRCA1* (хромосома 17q21) и *BRCA2* (хромосома 13q12–13), выявляются в 25% случаев семейного рака молочной железы. Помимо рака молочной железы у женщин с мутациями *BRCA1* есть существенно более высокий риск развития карцином яичников, а у мужчин — рака предстательной железы. Аналогично мутации гена *BRCA2* увеличивают риск рака молочной железы у женщин и мужчин, рака яичника, предстательной железы, поджелудочной железы, желчных протоков, желудка, а также меланомы. Функции этих генов не установлены полностью, но известно, что клетки с отсутствием этих генов имеют хромосомные разрывы и выраженную анеуплоидию. Как полагают, оба гена функционируют, по крайней мере частично, в гомологичном рекомбинационном восстановлении ДНК.

Белки при анемии Фанкони и белки *BRCA* участвуют в образовании сети «ответ на повреждение ДНК», в функции которой входят распознавание и восстановление внутрицепочечных и межцепочечных связей ДНК, индуцированных сшивающими агентами. Неудачные попытки распознавания таких связей до разделения двух цепей ДНК будут приводить к разрывам хромосом и обнажению их концов. Образование таких концов, а также коротких теломер (см. ранее) активирует запасной путь негомологичного присоединения концов хромосом, формирование дицентрических хромосом, цикла разрушения мостовидных связей и массивной анеуплоидии. Подобно другим генам-супрессорам злокачественных опухолей, чтобы появилась злокачественная опухоль, должны быть инактивированы обе копии *BRCA1* и *BRCA2*. Хотя связь *BRCA1* и *BRCA2* с семейным раком молочной железы установлена, но в спорадических случаях рака молочной железы эти гены редко инактивируются. В этом отношении *BRCA1* и *BRCA2* отличаются от других генов-супрессоров злокачественных опухолей, например *APC* и *p53*, которые инактивированы как в семейных, так и в спорадических новообразованиях.

СТРОМАЛЬНОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

До сих пор шло обсуждение свойств паренхиматозных опухолевых клеток. В действительности опухоль состоит не из одного типа клеток, а из клеток разного происхождения, включая опухолевые клетки, клетки врожденного и приобретенного иммунитета, фибробласты, эндотелий и другие. Кроме того, описаны множественные примеры взаимовлияния ВКМ и опухолевых клеток. Так, расщепление компонентов матрикса, например коллагена IV, приводит к высвобождению ангиогенных факторов (в частности, VEGF), а ферментативная деградация ламинина-5 под действием MMP-2 сопровождается высвобождением латентного протеолитического фрагмента, стимулирующего миграцию опухолевых клеток [112]. ВКМ также накапливает факторы роста в неактивной форме, высвобождаемые при действии активных матриксных протеаз. Среди таких факторов PDGF, TGF- β и FGF-2, стимулирующие рост опухоли по паракринному механизму. Опухолевые клетки должны объединить все виды взаимодействий и использовать их для своего роста и инвазии. Интересно, зависят ли пролиферация опухолевых клеток, их выживаемость и метастазирование от стромально-паренхиматозных взаимодействий. Если это так, то такие взаимодействия и сама строма могут стать объектом таргетной терапии.

Установлено, что клетки воспаления и фибробласты в опухоли вступают в сложные взаимодействия как с опухолевыми клетками, так и между собой. Значение хронического воспаления для развития злокачественных опухолей описано ранее. Различные механизмы, включающие продукцию клетками иммунной системы факторов, стимулирующих жизнеспособность и пролиферативную активность, не только способствуют возникновению опухоли, но и поддерживают выживаемость ее клеток и прогрессирование опухоли.

Помимо этого, предполагают, что макрофаги, инфильтрирующие ткань опухоли, продуцируют факторы, стимулирующие метастазирование [129]. На животной модели рака молочной железы (на мышах) показана возможность предупреждения развития метастазов путем генетической делеции макрофагов. Кроме того, на животных моделях опухолей удалось проследить, как макрофаги периваскулярного инфильтрата секретируют EGF (фактор хемотаксиса для опухолевых клеток), что потенцирует миграцию опухолевых клеток к сосудам [113].

Фибробласты также играют важную роль в опухолевом росте. Они формируют матрикс, что лежит в основе десмопластической реакции на опухоль. В экспериментах *in vitro* показано, что изменение только плотности матрикса может повлиять на агрессивность опухолевых клеток. Таким образом, десмопластическая реакция может стимулироваться самими опухолевыми клетками и может усилить их рост. С другой стороны, на животной модели рака предстательной железы инъекция иммортализованных, но не опухолевых клеток вместе с фибробластами, полученными из опухолевой ткани (фибробласты, ассоциированные со злокачественными опухолями), приводит к развитию низкодифференцированных опухолей у бестимусных мышей [130].

В возникших карциномах отмечались множественные генетические аномалии, отсутствовавшие в исходных клеточных линиях. Это подтверждает предположение, что строма может вызывать генетические изменения, стимулирующие канцерогенез. Безусловно, при прогнозировании поведения опухоли следует учитывать не только экспрессию генов в ее клетках, но и профиль экспрессии в клетках стромы. Каким образом

эти изменения появляются и имеют ли они отношение к канцерогенезу *in vivo*, остается непонятным. Тем не менее результаты заслуживают внимания хотя бы потому, что создают основы для новых методов противоопухолевой терапии, нацеленной на клетки стромы. Значение стромальных клеток в опухолевом росте и прогрессировании опухоли отмечено в работах, где профиль экспрессии в клетках стромы имел прогностическое значение для клинического течения рака молочной железы [131].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ: ЭФФЕКТ ВАРБУРГА

Опухолевая клетка переключает свой метаболизм с эффективного митохондриального, с высоким потреблением кислорода, на гликолиз, невзирая на достаточные запасы кислорода [132–134]. Данный феномен, названный *эффектом Варбурга* и известный также как *аэробный гликолиз*, открыт много лет тому назад (за открытие данного эффекта Отто Варбург получил Нобелевскую премию в 1931 г.), но был забыт до недавнего времени. Такие метаболические изменения настолько типичны для опухолевых клеток, что рассматриваются некоторыми как восьмой маркер злокачественной опухоли.

В клинике способность опухоли выступать в роли «ловушки глюкозы» используют для визуализации методом позитронно-эмиссионной томографии. Для этого пациенту вводят ¹⁸F-фтордезоксиглюкозу (неметаболизируемое производное глюкозы), которая в основном захватывает опухолевые клетки (а также нормальные, активно делящиеся клетки костного мозга). Позитронно-эмиссионная томография позволяет обнаружить большинство опухолей, особенно быстрорастущие. Тем не менее причинно-следственная связь между аэробным гликолизом и прогрессированием опухоли полностью не раскрыта, как и инициальное повреждение, вызывающее эти изменения.

Хорошо известно, что при аэробном гликолизе образуется 2 молекулы АТФ на 1 молекулу глюкозы, а при окислительном фосфорилировании в митохондриях генерируется более 20 молекул АТФ. Каким образом переход на менее эффективный гликолиз обеспечивает опухоли преимущества в росте? Для объяснения этого эффекта были предложены несколько взаимодополняющих гипотез. Одна из них объясняет эффект Варбурга как приспособление опухоли к выживанию в условиях гипоксии [133, 134]. Несмотря на то что в опухоли идет усиленный ангиогенез, новообразованные сосуды сформированы неправильно, поэтому опухоль находится в состоянии более выраженной гипоксии по сравнению с нормальной тканью. Активация HIF-1 α под действием гипоксии не только стимулирует ангиогенез, но и увеличивает экспрессию множества генов ферментов, участвующих в гликолизе, и снижает экспрессию генов окислительного фосфорилирования. Следовательно, происходит переход к режиму экономии. Снижение потребности опухолевой клетки в кислороде приводит к относительному его увеличению, и питание получает большее количе-

ство опухолевых клеток, в результате рост опухоли продолжается.

Однако эффект Варбурга — это гликолиз, развивающийся при достаточном количестве кислорода для окислительного фосфорилирования. Таким образом, изменения, стимулирующие переключение метаболизма при гипоксии, должны быть зафиксированы в опухолевой клетке. Бывает, что период гипоксии сменяется нормоксией (что часто и происходит в опухолевых клетках сохраняется. Кроме того, мутации онкогенов и генов-супрессоров, стимулирующих рост, таких как *RAS*, *p53*, *PTEN*, также обуславливают метаболические изменения в клетках. Теперь рассмотрим, почему опухолевая клетка использует энергетически менее продуктивный источник снабжения.

В делящейся клетке (опухолевой и нормальной) удваиваются не только ДНК, но и другие компоненты, включая мембраны, белки и органеллы. Для этих процессов нужно повышенное количество питательных веществ, особенно глюкозы (которая обеспечивает энергией биосинтез этих компонентов) и аминокислот (используемых в качестве строительных блоков при синтезе белков). Цикл окисления глюкозы до пирувата может быть переведен на анаболические пути, такие как синтез липидов и нуклеотидов, а опухолевые клетки могут перевести метаболизм глутамина на гликолиз и на анаболизм [134, 135].

Таким образом, измененный метаболизм опухолевой клетки повышает ее возможности в синтезе строительных блоков, обеспечивающих деление и рост опухоли. Несомненно, что нарушения работы сигнальных путей онкогенеза, стимулируют захват глюкозы и других питательных веществ, большую активность гликолиза по сравнению с окислительным фосфорилированием и повышение анаболических реакций в опухолевой клетке. В норме факторы роста стимулируют захват глюкозы и аминокислот через сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, начинающийся от тирозинкиназного рецептора и других рецепторов факторов роста; в опухолевых клетках эти сигналы автономны. Следовательно, мутации в онкогенах и генах-супрессорах активируют не только сигнальные пути, стимулирующие выживаемость и пролиферацию, но и процессы гликолиза и анаболизма с биосинтезом постоянных компонентов опухолевой клетки [135, 136].

Сегодня на эффект Варбурга фактически посмотрели по-новому и обнаружили другие интересные связи, свидетельствующие об участии онкопротеинов и генов-супрессоров. Примером служит участие гена-супрессора *LKB1*, кодирующего треонинкиназу, мутировавшего при синдроме Пейтца–Егерса (см. главу 17), при котором развиваются доброкачественные и злокачественные опухоли ЖКТ. Супрессивная активность гена осуществляется через активацию им АМФ-зависимой протеинкиназы — консервативного сенсора энергетического статуса клетки, являющегося важным негативным регулятором mTOR. Так, *LKB1* подавляет образование опухоли, частично за счет нарушения анаболизма.

Достоинны внимания два других гена-супрессора, мутирующие при туберозном склерозе, — *TSC1* и *TSC2* (см. главу 28), также являющиеся негативными регуляторами mTOR. С другой стороны, трансформирующий эффект многих онкопротеинов, включая мутантные тирозинкиназные рецепторы и хорошо известный онкогенный фактор транскрипции *c-MYC*, может стимулироваться отчасти индукцией эффекта Варбурга. Такие взаимодействия обусловили множество попыток исследователей воздействовать на сигнальные пути, управляющие анаболизмом опухолевых клеток, в т.ч. на путь PI3K/AKT/mTOR.

Как обсуждалось ранее, в клетках существует множество барьеров для предотвращения нежелательного роста. Одним из адаптивных ответов нормальной клетки на дефицит кислорода и глюкозы является *аутофагия* — состояние, в котором клетка останавливает свой рост и осуществляет катаболизм собственных органелл, белков, а также мембран как источника углеводов для продукции энергии (см. главу 1). Если адаптивная реакция недостаточна, то клетка погибает.

Часто создается впечатление, что опухолевые клетки могут расти в невероятных условиях без запуска аутофагии. Это наводит на мысль, что в опухолевых клетках сигнальные пути аутофагии нарушены. С этим согласуется тот факт, что часть генов, запускающих аутофагию, относятся к генам-супрессорам. Наиболее известный из них *PTEN* (негативный регулятор пути PI3K/AKT), мутирующий или «молчащий» в результате эпигенетических перестроек во многих опухолях.

Является ли аутофагия всегда злом для опухолевой клетки? Ответа на этот вопрос еще нет. Например, в условиях тяжелого дефицита питательных веществ опухолевые клетки могут использовать аутофагию для превращения в «спящие» клетки, характеризующиеся состоянием метаболической гибернации, что позволяет им выжить в течение длительного времени. Полагают, что именно такие клетки ответственные за неудачи в лечении злокачественных опухолей, т.к. становятся резистентными к методам терапии, воздействующим на активно делящиеся клетки. Таким образом, аутофагия может быть «другом» или «врагом» опухолевых клеток в зависимости от того, как построены сигнальные пути в конкретной опухоли.

НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Генетическое повреждение, которое активирует онкогены или инактивирует гены-супрессоры злокачественных опухолей, может быть едва уловимым (например, точечные мутации) или достаточно серьезным и вовлекать хромосомы, что можно обнаружить в кариотипе. Активация онкогенов и утрата функционирующих генов-супрессоров вследствие мутаций уже были обсуждены в этой главе. Далее рассмотрим хромосомные изменения, значимые для канцерогенеза.

Хромосомные изменения

При определенных неоплазиях изменения кариотипа не случайны и обычны. Аномалии¹ были идентифицированы в большинстве лейкозий и лимфом, во многих саркомах и карциномах. При определенных опухолях могут быть увеличены в размерах или утрачены целые хромосомы. Считается, что изменение количества хромосом (*анеуплоидия*) и их структурные нарушения развиваются на поздних стадиях развития опухоли, однако есть мнение, что анеуплоидия и генетическая нестабильность могут быть инициальными событиями канцерогенеза.

Важность изучения хромосомных изменений в опухолях объясняется двумя обстоятельствами. Во-первых, для идентификации онкогенов (например, *Bcl-2*, *ABL*) и генов-супрессоров (например, *APC*, *RB*) чрезвычайно важно молекулярное клонирование генов из мест разрывов или делеций хромосом. Во-вторых, определенные изменения кариотипа достаточно специфичны, что имеет диагностическую ценность, а в отдельных случаях может стать прогностическим фактором клинического течения заболевания. Транслокации онкогена *ABL* при хронической миелоидной лейкозии и *c-MYC* при лимфоме Беркитта описаны ранее в контексте молекулярных дефектов в опухолевых клетках (см. рис. 7.27). Ряд других изменений кариотипа в опухолевых клетках отдельных типов опухолей рассмотрены в следующих главах.

К активации протоонкогенов приводят 2 типа хромосомных перестроек — транслокации и делеции.

Транслокации. Этот тип хромосомных перестроек встречается значительно чаще (табл. 7.9). Транслокации могут активировать протоонкогены двумя способами:

- в лимфоидных опухолях специфические транслокации приводят к сверхэкспрессии протоонкогенов путем отдаления от собственных нормальных регуляторных генов и попадания на новом месте под влияние активного промотора;
- во многих опухолях системы кроветворения, саркомах и некоторых карциномах транслокации могут привести к слияниям двух не связанных между собой последовательностей двух разных хромосом и образованию рекомбинантных гибридных генов, которые кодируют химерные белки, а также в разной степени стимулируют рост и выживаемость клеток или усиливают их самообновление и блокируют дифференцировку.

Гиперэкспрессию протоонкогенов, которую вызывает транслокация, наиболее полно можно продемонстрировать на примере лимфомы Беркитта. В подобных опухолях обнаруживается одна из трех транслокаций, связанных с хромосомой 8q24, где локализуется ген *MYC*, а также с хромосомами, несущими один из трех генов *Ig*. Нормальный локус *MYC* полностью контролируется и высоко экспрессируется в основном

¹ К структурным аномалиям кариотипа относятся сбалансированные транслокации, делеции и цитогенетические проявления амплификации генов. — *Прим. науч. ред. перев.*

ТАБЛИЦА 7.9 Примеры транслокаций, активирующих протоонкогены

Злокачественная опухоль	Транслокация	Пораженные гены*
Хроническая миелоидная лейкемия	(9;22)(q34;q11)	<i>ABL</i> 9q34 <i>BCR</i> 22q11
Острая лейкемия (миелоидная и лимфоидная)	(8;21)(q22;q22)	<i>AML</i> 8q22 <i>ETO</i> 21q22
	(15;17)(q22;q21)	<i>PML</i> 15q22 <i>RARA</i> 17q21
Лимфома Беркитта	(8;14)(q24;q32)	<i>c-MYC</i> 8q24 <i>IGH</i> 14q32
Лимфома мантийной зоны	(11;14)(q13;q32)	<i>CCND1</i> 11q13 <i>IGH</i> 14q32
Фолликулярная лимфома	(14;18)(q32;q21)	<i>IGH</i> 14q32 <i>Bcl-2</i> 18q21
Т-клеточная острая лимфоидная лейкемия	(10;14)(q24;q11)	<i>HOX 11</i> 10q24 <i>TCRA</i> 14q11
Саркома Юинга	(11;22)(q24;q12)	<i>FLI1</i> 11q24 <i>EWSR1</i> 22q12
Аденокарцинома предстательной железы	(21;21)(q22;q22) (7;21)(p22;q22) (17;21)(p21;q22)	<i>TMPRSS2</i> (21q22.3) <i>ERG</i> (21q22.2) <i>ETV1</i> (7p21.2) <i>ETV4</i> (17q21)

* Гены, обозначенные полужирным шрифтом, вовлекаются в множественные транслокации.

в делящихся клетках. В лимфоме Беркитта наиболее часто обнаруживают транслокацию *MYC*-содержащего сегмента 8-й хромосомы на хромосому 14q32 (см. рис. 7.27) вблизи гена *IGH*. Генетическое обозначение данной транслокации — t(8;14)(q24;q32). Молекулярные механизмы транслокационной активации *MYC*, а также точки разрывов в гене могут быть различными. В большинстве случаев при транслокации происходит точечная мутация или утрата регуляторной последовательности гена *MYC*, который замещается промоторными участками локуса *IGH* с высокой экспрессией в клетках-предшественниках В-лимфоцитов. Поскольку кодирующие последовательности остаются интактными, происходит высокая нерегулируемая экспрессия гена. Постоянное обнаружение транслокации *MYC* в лимфоме Беркитта подтверждает важную роль повышенной экспрессии *MYC* в патогенезе данной опухоли.

Другим примером транслокации онкогенов в локусы антигенных рецепторов являются лимфоидные опухоли. Как упоминалось ранее, в лимфоме из клеток мантийной зоны отмечается усиленная экспрессия гена циклина D1 (*CCND1*), возникающая в результате его транслокации с хромосомы 11q13 на хромосому 14q32, где он соседствует с локусом гена *IGH*. В В-клеточных фолликулярных лимфомах реципрокная транслокация t(14;18)(q32;q21) между 14-й и 18-й хромосомами, которая является наиболее типичной транслокацией в злокачественных лимфоидных опу-

холях, приводит к сверхэкспрессии гена *Bcl-2* на 18-й хромосоме. Неудивительно, что все опухоли с вовлечением генов Ig имеют В-клеточный гистогенез. В аналогичных ситуациях повышенная экспрессия протоонкогенов в Т-клеточных опухолях является результатом их транслокации в зону Т-клеточных рецепторов. Вовлеченные онкогены относятся к разным группам, но в большинстве случаев, как это происходит и с *MYC*, они кодируют ядерные факторы транскрипции.

Филадельфийская хромосома, характерная для хронической миелоидной лейкемии и острой лимфобластной лейкемии, также является прототипом онкогена, образованного в результате слияния двух отдельно расположенных генов. При этом в результате реципрокной транслокации происходит перемещение части протоонкогена *c-ABL* (с 9-й хромосомы) к онкогену *BCR* на 22-й хромосоме (см. рис. 7.27). Гибридный ген *BCR-ABL* кодирует синтез химерного белка, обладающего тирозинкиназной активностью. Как упоминалось ранее, *BCR-ABL*-тирозинкиназу используют как терапевтическую мишень при лечении лейкемией с замечательными результатами. По данным цитогенетических исследований транслокации при хронической миелоидной лейкемии и острой лимфобластной лейкемии идентичны, но на молекулярном уровне они обычно различаются. В большинстве случаев хронической миелоидной лейкемии химерный белок *BCR-ABL* имеет молекулярную массу 210 кДа, а при острой лимфобластной лейкемии — 190 кДа [48, 49].

Факторы транскрипции нередко выступают в роли партнеров при слиянии генов в клетках злокачественных опухолей. Например, ген *MLL* (миелоидной и лимфоидной лейкемией), локализованный на хромосоме 11q23 и являющийся компонентом комплекса, ремоделирующего хроматин, вовлечен в 50 вариантов транслокаций с различными генами-партнерами, некоторые из которых являются факторами транскрипции (см. табл. 7.9).

Саркома Юинга и примитивные нейроэктодермальные опухоли отличаются транслокацией гена саркомы Юинга (*EWSR1*) на хромосому 22q12. Ген *EWSR1* вовлечен в множество различных транслокаций, при этом его партнерами выступают гены факторов транскрипции. В саркоме Юинга и примитивных нейроэктодермальных опухолях ген *EWSR1* сливается с геном *FLI1*, являющимся фактором транскрипции семейства ETS. Образующийся химерный белок EWS-FLI1 обладает трансформирующим действием. Почему транслокации строго коррелируют с определенными типами опухолей, до сих пор остается непонятым. Отчасти объяснение можно найти в постоянно обсуждаемом факте, что как минимум один из генов-партнеров является фактором транскрипции, используемым для развития и дифференцировки нормальных клеток того же типа, что и опухоль. Например, многие гены, участвующие в постоянных транслокациях при острых лейкемиях (в частности, *MLL*), играют важную роль в регенерации КСК и нормальной дифференцировке миелоидных и лимфоидных клеток. Химерный белок, образующийся в результате транслокации, чаще всего

ингибирует, но иногда и усиливает транскрипционную активность.

До недавнего времени большинство транслокаций выявляли при лейкозах, лимфомах и саркомах; значительно реже транслокации идентифицировали в карциномах, даже несмотря на то, что карциномы встречаются намного чаще. Комплексное изучение кариотипа в карциномах представляет определенные трудности. Однако недавно была обнаружена транслокация регуляторного гена андрогенов *TMPRSS2* (21q22) и одного из факторов транскрипции семейства ETS (*ERG* [21q22], *ETV1* [7p22.2] или *ETV4* [17q21]) в свыше 50% наблюдений аденокарцином предстательной железы [137, 138]. Подобные транслокации, похоже, происходят на ранних стадиях канцерогенеза и присутствуют в интраэпителиальной неоплазии предстательной железы высокой степени (предопухоловом состоянии). Патогенетическая связь между указанными транслокациями и развитием рака предстательной железы полностью не ясна, однако следует обратить внимание на перемещение генов семейства ETS из области с нормальной системой контроля в locus регуляторного гена андрогенов *TMPRSS2*, с которым и происходит слияние. Таким образом, при раке предстательной железы факторы транскрипции семейства ETS чрезмерно экспрессируются, что, как это было показано при саркоме Юинга, приводит к трансформации клеток. Большой интерес представляет выявление гибридных генов в других карциномах. Многие гибридные гены служат маркерами канцерогенеза и определяют свойства злокачественных неоплазий по аналогии со значением BCR-ABL при хронической миелоидной лейкемии. Таким образом, блокирование таких генов становится задачей таргетной терапии карцином.

Делеции. Хромосомные делеции — вторая по распространенности структурная аномалия в клетках опухоли. По сравнению с транслокациями делеции больше распространены в солидных опухолях, не ассоциированных с системой кроветворения. Делеции специфических областей хромосом связаны с утратой генов-супрессоров. Как обсуждалось ранее, делеция хромосомы 13q14 (сайт гена *RB*) связана с ретинобластомой. Делеции 17p, 5q и 18q найдены при колоректальном раке; эти области содержат три гена-супрессора злокачественных опухолей. Делеция 3p отмечена в нескольких опухолях, она чрезвычайно типична для мелкоклеточных карцином легкого, поэтому поиски генов-супрессоров злокачественных опухолей ведут именно в этом месте.

Амплификация генов

Активация протоонкогенов проявляется повышением выработки ими белковых продуктов и связана с редупликацией и *амплификацией* последовательности ДНК [139]. В результате амплификации в опухолевой клетке образуются сотни копий протоонкогенов. Амплифицированные гены можно идентифицировать методами молекулярной ДНК-гибридизации.

В ряде случаев амплифицированные гены приводят к изменениям хромосом, видимым при микроскопиче-

ском исследовании. Существует два кариотипических проявления амплификации генов: *двойные микрохромосомы* (маленькие соединенные фрагменты хроматина) и *гомогенно окрашивающиеся участки* на отдельных хромосомах. Последние образуются при встраивании амплифицированных генов в другие хромосомы, которые могут находиться далеко от родительских хромосом; при этом в данной области теряется нормальная исчерченность хромосом, они приобретают гомогенный вид при G-сегментировании кариотипа (см. рис. 7.28). Нейробластомы и рак молочной железы — наиболее изученные примеры амплификации таких генов, как *N-MYC* и *ERBB2* соответственно. *N-MYC* амплифицируется в 25–30% случаев нейробластом и свидетельствует о плохом прогнозе. Амплификация *N-MYC* присутствует в нейробластомах как в виде двойных микрохромосом, так и в виде гомогенно окрашивающихся участков хромосомы. Амплификация *ERBB2* регистрируется в 20% случаев рака молочной железы и является мишенью антител при соответствующей таргетной терапии, эффективной при данном типе опухолей. Амплификация *c-MYC*, *L-MYC* или *N-MYC* коррелирует с прогрессированием мелкоклеточного рака легкого.

Эпигенетические изменения

Эпигенетические изменения относятся к обратимым наследственным изменениям экспрессии генов, происходящим без их мутации. Подобные изменения включают посттрансляционную модификацию под воздействием гистонов и метилирования ДНК, влияющих на экспрессию генов. В нормальных, дифференцированных клетках большая часть генома не экспрессируется. Часть генома становится «молчащей» вследствие метилирования ДНК и модификации гистонами, что приводит к конденсации ДНК и формированию гетерохроматина. С другой стороны, опухолевые клетки отличаются глобальным гипометилированием ДНК и селективным гиперметилированием промоторов определенных генов [140]. В последние годы установлено, что гены-супрессоры иногда становятся «молчащими» вследствие гиперметилирования их промоторов, а не мутаций. Например, *CDKN2A* — комплексный locus, кодирующий 2 гена-супрессора опухолей — *p14/ARF* и *p16/INK4a*, имеющие различные рамки считывания; *p14/ARF* эпигенетически ингибируется при раке толстой кишки и раке желудка, а *p16/INK4a* — при различных видах злокачественных опухолей. Поскольку в данном locus располагаются 2 гена-супрессора, взаимодействующие с сигнальными путями p53 и RB, это позволяет опухолевой клетке миновать две точки контроля клеточного цикла с единичными изменениями. Другими «молчащими» в результате метилирования ДНК генами-супрессорами являются *BRCA1* (в клетках рака молочной железы), *VHL* (в клетках почечно-клеточных карцином) и ген *MLH1*, контролирующий комплементарность нуклеотидов при восстановлении ДНК (в клетках колоректального рака) [140]. Метилирование генов характерно также для феномена, называемого *геномным импринтингом* (см. главу 5), при котором происходит модификация генов и хромо-

сом отца или матери путем метилирования с инактивацией. Также в опухолевых клетках может быть обратный феномен — деметилирование генов, приводящее к биаллельной экспрессии (*утрата импринтинга*) [141]. Особый интерес представляет разработка агентов, способных вызвать деметилирование последовательностей ДНК в генах-супрессорах в лечебных целях. В последних исследованиях на мышах было установлено, что гипометилирование ДНК приводит к хромосомной нестабильности и развитию опухолей, т.е. эпигенетические изменения могут непосредственно влиять на рост опухолей [141].

Изменения хроматина, вносящие свой вклад в канцерогенез, изучены меньше. Согласно современным представлениям, существует гистоновый код, модификации которого происходят при ацетилировании и метилировании концевых участков молекулы, что приводит к активации или репрессии транскрипции. В клетках карцином молочной железы и предстательной железы обнаружено повышение экспрессии нескольких ферментов, модифицирующих ядерный хроматин, например EZH2 [141]. EZH2 является ферментным компонентом поликомпонентного репрессивного комплекса 2, накладывающего репрессирующие хроматин метки на промоторы генов. Хотя для рака *in vivo* значение этих факторов не определено, но в исследованиях на клеточных линиях повышение экспрессии EZH2 приводит к репрессии генов-супрессоров, таких как *p21*. Интересно, что у мух и млекопитающих поликомпонентный репрессивный комплекс 2 необходим для поддержания стволовых клеток и подавления lineage-специфического фактора транскрипции до момента поступления команды к дифференцировке. Неадекватная репрессия или активация таких генов могут придать опухолевой клетке свойства, подобные свойствам стволовой клетки, и сформировать недифференцированный фенотип. Несомненно, между процессами ремоделирования хроматина и метилирования ДНК существуют прямая и обратная связи. Например, размещение ферментом EZH2 репрессирующих хроматин меток в опухолевые клетки приводит к накоплению ДНК-метилазы, метилированию промоторов и стойкому подавлению экспрессии генов.

МикроРНК и злокачественные опухоли

МикроРНК — некодирующие одноцепочечные РНК длиной приблизительно в 22 нуклеотида, встроенные в РНК-индуцированный ингибирующий комплекс (см. главу 5). МикроРНК специфичны для определенных последовательностей мРНК и через РНК-индуцированный ингибирующий комплекс осуществляют посттрансляционное подавление генов. Известно, что микроРНК контролируют клеточный рост, дифференцировку, выживаемость, поэтому их роль в канцерогенезе не удивительна [142]. Показано, что в опухолевых клетках изменяется экспрессия микроРНК, а во многих злокачественных опухолях выявляются амплификации и делеции локусов микроРНК. Как показано на рис. 7.39, микроРНК может участвовать в опухолевой трансформации путем увеличения экспрессии

онкогенов или снижения экспрессии генов-супрессоров злокачественных опухолей. Если мишенью микроРНК является онкоген, то уменьшение количества микроРНК или снижение ее функции приведет к перепроизводству соответствующего онкопротеина. И наоборот, если мишень микроРНК — ген-супрессор злокачественных опухолей, то сверхактивность микроРНК может уменьшить количество белка гена-супрессора опухолей. Такие зависимости уже выявлены при определении профиля микроРНК из нескольких опухолей человека. Например, снижение или отсутствие определенной микроРНК в некоторых лейкомиях и лимфомах приводит к увеличению экспрессии *Bcl-2*, антиапоптозного гена. Таким образом, микроРНК, регулируя негативно *Bcl-2*, ведет себя как ген-супрессор злокачественных опухолей. Подобная микроРНК-зависимая регуляция онкогенов *RAS* и *MYC* была также обнаружена при опухолях легкого и определенных В-клеточных лейкомиях соответственно. В некоторых опухолях мозга и молочной железы отмечается 5–100-кратное увеличение определенных типов микроРНК. Мишени данных микроРНК не идентифицированы, вероятно, это гены-супрессоры злокачественных опухолей, активность которых ингибируется сверхэкспрессией микроРНК.

Данные открытия не только позволяют понять суть канцерогенеза, но и имеют практическое значение. Например, лекарственные средства, стимулирующие или подавляющие функцию определенных микроРНК, могли бы стать полезными в химиотерапии злокачественных опухолей. Поскольку микроРНК регулируют нормальную клеточную дифференцировку, экспрессия микроРНК после определения их профиля может оказать помощь в установлении происхождения опухолевых клеток и классификации опухолей. Многое еще предстоит узнать об онкогенных микроРНК, или так называемых онкомирах.

Молекулярная основа многоступенчатого канцерогенеза

Представление о том, что злокачественная опухоль развивается в результате длительно существующих, последовательно развивающихся событий, подтверждается эпидемиологическими, экспериментальными и молекулярными исследованиями. Работы по изучению онкогенов и генов-супрессоров обеспечили твердую молекулярную базу для создания теории многоступенчатого канцерогенеза [143].

Для развития и прогрессирования злокачественных опухолей клетки должны иметь определенное количество существенных аномалий, обусловленных мутациями генов (см. ранее), т.е. каждая злокачественная опухоль — результат накопления множества мутаций. Действительно, анализ секвенирования генома рака молочной железы и рака толстой кишки показал, что в каждой опухоли накапливается в среднем 90 мутантных генов. Намного меньше группа часто мутирующих генов (11 на 1 опухоль) [144]. Среди них некоторые

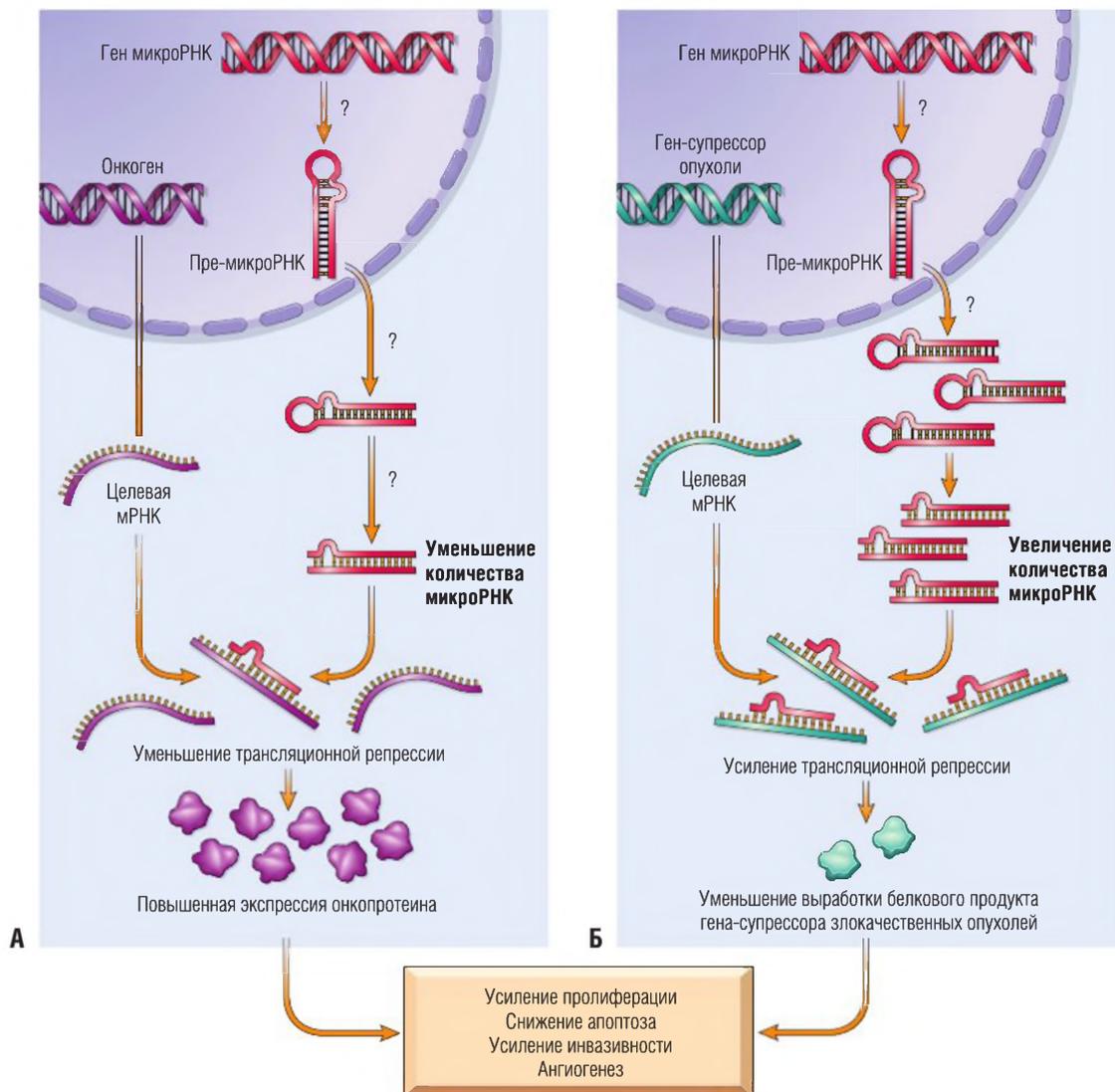


РИС. 7.39 Роль микроРНК в онкогенезе. (А) Сниженная активность микроРНК, функция которой заключается в ингибировании транскрипции онкогена, приводит к избытку онкопротеина. (Б) Сверхактивность микроРНК, направленная на ингибирование транскрипции гена-супрессора злокачественных опухолей, приводит к уменьшению выработки его белкового продукта. Вопросительные знаки на (А) и (Б) указывают, что механизмы, регулирующие изменения в количестве микроРНК, полностью не установлены. мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота; пре-микроРНК — предшественник микроРНК.

известные онкогены и гены-супрессоры злокачественных опухолей, а также другие гены, которые, как полагали ранее, не относятся к опухолесвязанным генам. Еще не установлено, какие из этих мутаций ведут к трансформации клетки, какие вносят вклад в прогрессирование опухоли, а какие являются нейтральными, возникающими в клетках с нестабильным геномом. Итак, нет ни одного онкогена, который мог бы один полностью трансформировать неиммортилизованную клетку *in vitro*, однако комбинации онкогенов могут вызвать полную злокачественную трансформацию клетки. Такое комбинирование онкогенов необходимо, т.к. каждый онкоген «специализируется» на каком-то одном свойстве фенотипа трансформированной опухолевой клетки. Например, онкоген *RAS* стимулирует секрецию факторов роста и обуславливает рост клеток без прикрепления к нормальному субстрату (анкерная независимость), в то время как онкоген *MYC* делает

клетки более чувствительными к факторам роста и обеспечивает их бессмертие. В эксперименте эти гены вместе вызывают злокачественную трансформацию фибробластов мыши в культуре.

Установлено множество внутренних подавляющих опухоль механизмов, таких как апоптоз и старение клеток, которые препятствуют воздействию стимулирующих рост мутаций. Действительно, в клетках с компетентными точками контроля онкогенные сигналы от таких генов, как *RAS*, приводят клетку не к злокачественной трансформации, а к старению или апоптозу [33]. Таким образом, для злокачественной трансформации нужны мутации многих генов, включая те, которые регулируют апоптоз и старение [145]. Яркий пример формирования злокачественного фенотипа дают исследования карциномы толстой кишки. Развитие этих опухолей, как полагают, проходит ряд морфологически идентифицируемых стадий: за эпите-

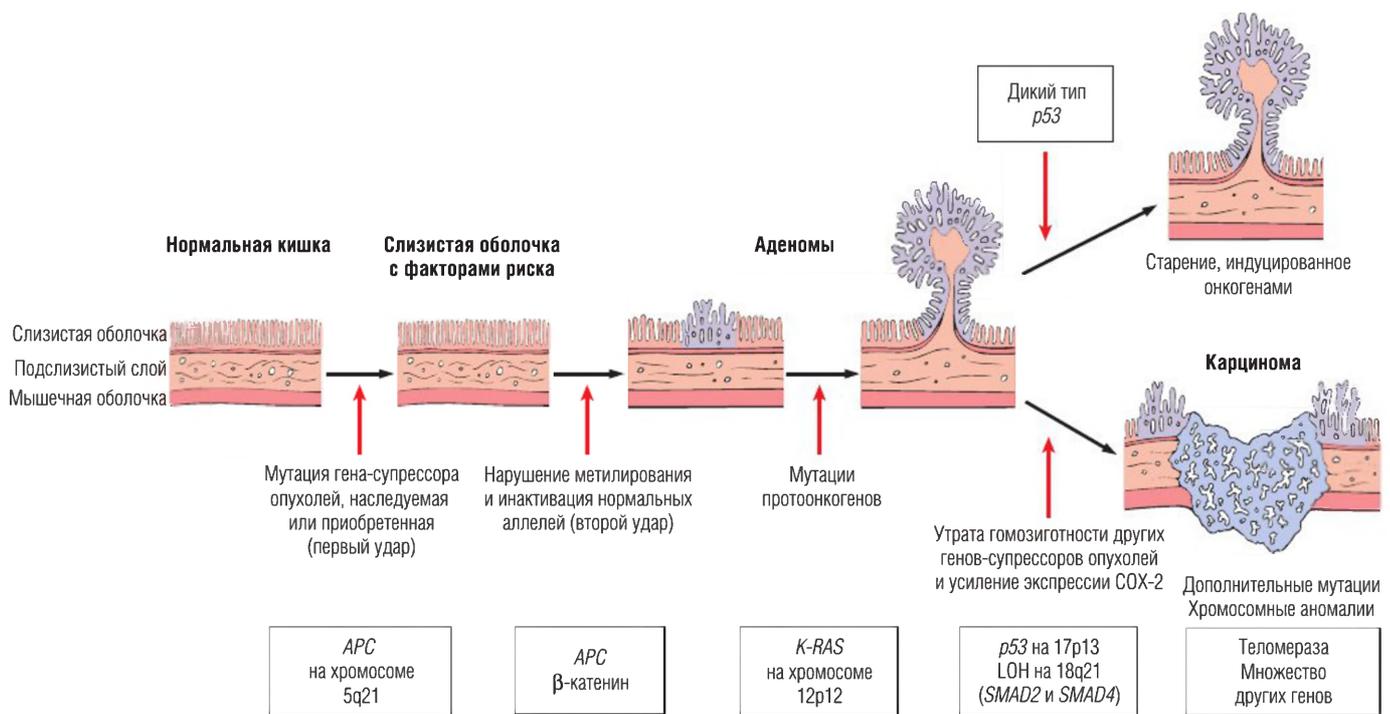


РИС. 7.40 Молекулярная модель развития рака толстой кишки от аденомы до карциномы. Хотя мутации *APC* относятся к ранним, а *p53* — к поздним событиям, изменения других генов могут происходить в разное время роста опухоли. Обратите внимание, что конкретная опухоль может не иметь всех возможных молекулярных изменений. COX-2 — циклооксигеназа-2; LOH — утрата гетерозиготности.

лиальной гиперплазией следует формирование аденом, прогрессивно увеличивающихся и в конечном счете подвергающихся злокачественной трансформации (см. главу 17). Молекулярные изменения от аденомы до карциномы коррелируют с морфологическими изменениями (рис. 7.40). Согласно этой схеме, на начальных этапах происходит инактивация гена-супрессора опухолей *APC*, затем следует активация *RAS* и в конечном счете утрата гена-супрессора опухолей на 18q и утрата *p53*. Если клетка не теряет *p53*, начинается процесс ее старения. Действительно, большинство клеток в аденомах подвергаются старению. Полагают, что мутации в таких протоонкогенах, как *RAS*, вызывают старение клеток вместо пролиферации [33] вследствие активации точки контроля повреждения ДНК (см. ранее). Утрата *p53* в аденомах исключает возможность онкоген-индуцированного старения, и запускается усиленная пролиферация клеток аденомы, что приводит к развитию карциномы. Последовательность мутаций и момент времени, когда они происходят, в каждом органе и типе опухоли могут отличаться.

Канцерогенные агенты и их взаимодействие с клетками

ХИМИЧЕСКИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Более 200 лет назад лондонский хирург Персиваль Потт заподозрил, что причина развития рака мошонки у трубочистов — постоянное воздействие сажи. На основании этого наблюдения датская гильдия трубо-

чистов постановила, что лицам, имеющим контакт с сажей, в качестве профилактики рака необходимо ежедневно принимать душ. С тех пор никакая мера здравоохранения по профилактике и контролю развития злокачественных опухолей не оказалась столь успешной. Впоследствии канцерогенность множества химических агентов была доказана в экспериментах на животных.

Некоторые из наиболее значимых канцерогенных химических агентов перечислены в табл. 7.10.

Фазы химического канцерогенеза

Как было рассмотрено ранее, канцерогенез является многоступенчатым процессом. Данную особенность продемонстрировали на моделях канцерогенеза, с помощью которых впервые были описаны две фазы развития злокачественных опухолей — инициация и промоция [146]. Классические эксперименты на мышах подтвердили наличие этих двух фаз (рис. 7.41). Проведенные исследования позволили создать концепцию фазовости канцерогенеза, включающего фазы инициации и промоции:

- фаза инициации является результатом воздействия на клетку достаточной дозы канцерогенного агента (*инициатора*); клетка повреждается (мутации ДНК) и становится потенциально способной начать опухолевый рост (группы 2 и 3), однако только инициация не в состоянии вызвать развитие опухоли (группа 1). Эта фаза короткая, но изменения носят необратимый характер и сохраняются в памяти (в группе 3 развитие опухолей происходило даже тогда, когда дей-

ТАБЛИЦА 7.10 Основные химические канцерогенные агенты

Прямые канцерогенные агенты

Алкилирующие агенты

β-Пропиолактон
 Диметилсульфат
 Диэпоксидбутан
 Противоопухолевые препараты (циклофосфамид, хлорамбуцил, нитрозомочевина и др.)

Ацилирующие агенты

1-Ацетилимидазол
 Диметилкарбамилхлорид

Проканцерогены с метаболической активацией

Полициклические и гетероциклические ароматические углеводороды

Бензантрацен
 Бензопирен
 Дибензантрацен
 3-Метилхолантрен
 7,12-Диметилбензантрацен

Ароматические амины, амиды, азокрасители

2-Нафтиламин (β-нафтиламин)
 Бензидин
 2-Ацетиламинофлуорен
 Диметиламиноазобензол (желтое масло)

Натуральные растительные и микробные продукты

Афлатоксин В₁
 Гризеофульвин
 Циказин
 Сафроль
 Орехи растения бетель

Другие

Нитрозамины и нитроамиды
 Винилхлорид, никель, хром
 Инсектициды, фунгициды
 Полихлорированные бифенилы

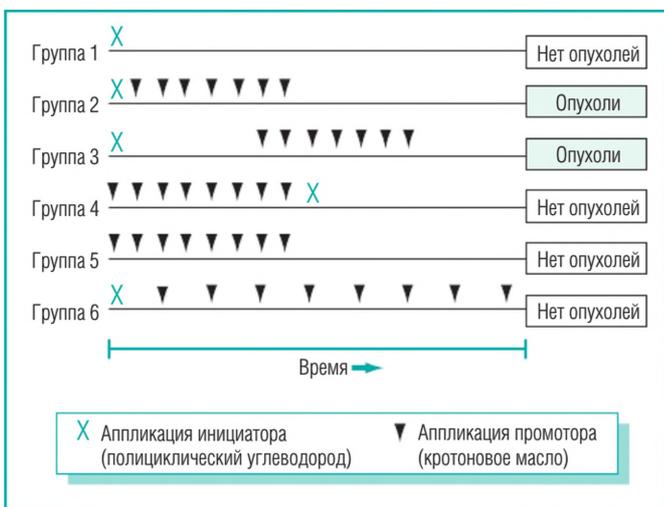


РИС. 7.41 Эксперимент на мышах, демонстрирующий фазы инициации и промоции канцерогенеза. Группа 2: аппликация инициатора, а затем промотора в течение нескольких месяцев с интервалом в 2 нед. Группа 3: аппликация промотора отложена на несколько месяцев, потом ее проводят с интервалом в 2 нед. Группа 6: аппликация инициатора, а потом промотора с интервалом в 1 мес.

ствие промотора откладывали на несколько месяцев после инициации);

- *промоторы* воздействуют на инициированные клетки, но при этом сами не обладают онкогенностью (группа 5). Более того, опухоли не развиваются, если промотор используют до инициатора (группа 4). Это говорит о том, что промотор, в отличие от инициатора, вызывает изменения, которые непосредственно не ведут к повреждению ДНК и являются обратимыми. Промоторы усиливают пролиферацию инициированных клеток, создавая «благоприятный» фон для дополнительных мутаций (см. далее). Такой эффект промоторов обратим: в группе 6 попытка индукции опухоли в инициированных клетках не удавалась, если временной интервал между аппликациями промотора был значительно увеличен.

Концепция фаз инициации и промоции была разработана в основном на основе экспериментов по индукции рака кожи у мышей, однако эти же фазы описаны и при развитии рака печени, мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки и дыхательных путей. Остановимся на инициации и промоции более подробно (рис. 7.42).

Все инициаторы являются высокореактивными электрофильными веществами (содержат атомы с дефицитом электронов), способными вступать в реакции с нуклеофильными (богатыми электронами) сайтами в клетках, поэтому мишенями являются ДНК, РНК и белки. В ряде случаев такое взаимодействие вызывает смерть клеток. Очевидно, что инициация наносит нелетальные повреждения ДНК, которые не подлежат устранению. Мутантные клетки передают поврежденную ДНК дочерним клеткам. Химические агенты, вызывающие инициальные изменения в клетках, можно подразделить на две группы: прямые канцерогены и непрямые канцерогены.

Прямые канцерогены

Прямые канцерогены — химические агенты, которым для реализации канцерогенного эффекта не нужно метаболическое преобразование. Прямые канцерогены оказывают слабое воздействие, но некоторые из них относятся к противоопухолевым химиотерапевтическим препаратам (например, алкилирующие агенты), применяемым для успешного излечения, контроля или задержки рецидивирования определенных видов злокачественных опухолей (например, лейкоемий, лимфом и карциномы яичников). Однако прямые канцерогены иногда обуславливают развитие второго опухолевого процесса, обычно острой миелоидной лейкоемии. Риск индуцирования злокачественных опухолей низок, но его существование диктует необходимость разумного использования таких химических агентов.

Непрямые канцерогены

Непрямые канцерогены — химические агенты, для реализации канцерогенного эффекта которых необходимо метаболическое преобразование в окончательное

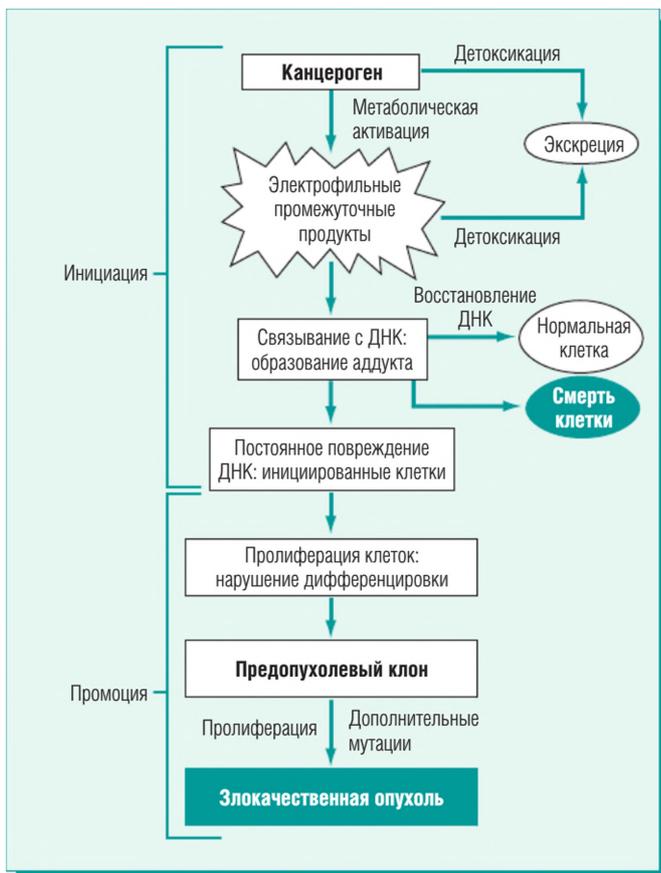


РИС. 7.42 Общая схема химического канцерогенеза. Промотор вызывает клональную экспансию инициированных клеток, формируя предопухолевый клон. Дальнейшая пролиферация, вызванная промотором или другими факторами, приводит к накоплению дополнительных мутаций и развитию злокачественных опухолей. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

канцерогенное вещество. Одни из самых мощных не-прямых канцерогенных химических веществ — *полициклические углеводороды* — присутствуют в ископаемом топливе. Бензопирен и другие канцерогенные вещества образуются при курении табака. Эти вещества являются причиной развития рака легкого у курящих сигареты. Полициклические углеводороды образуются из животных жиров при жарении мяса, а также присутствуют в копченых мясе и рыбе. Основные активные продукты многих углеводов — эпоксиды, которые ковалентно связываются с молекулами клеток (преимущественно с ДНК, но также могут соединяться с РНК и белками) и формируют вторичные метаболиты.

Ароматические амины и азокрасители — другой класс не-прямых канцерогенных веществ, широко использовавшихся ранее в работах с анилиновыми красителями и в резиновой промышленности [147]. Различные канцерогенные вещества, ассоциированные с профессиональной деятельностью человека, перечислены в табл. 7.3.

Большинство химических канцерогенов претерпевают метаболическую активацию, в результате которой они становятся окончательными канцерогенами (см.

рис. 7.42). В то же время существуют другие метаболические пути, способные инактивировать проканцерогены и их производные. Таким образом, канцерогенный потенциал химических агентов определяется не только генерацией электрофильных продуктов, но и балансом между активирующими и инактивирующими реакциями.

Большинство канцерогенных агентов метаболизируются цитохром Р450-зависимыми монооксигеназами. Гены, кодирующие эти ферменты, обладают значительным полиморфизмом, а их активность и индуцибельность у разных индивидов варьируют. В связи с тем что указанные ферменты важны для активации проканцерогенов, предрасположенность к злокачественным опухолям регулируется отчасти полиморфизмом генов, кодирующих эти ферменты. Следовательно, по полиморфизму генов данной группы ферментов можно оценивать риск развития злокачественных опухолей [147].

Метаболизирование полициклических ароматических углеводов, таких как бензопирен, с помощью продуктов гена *CYP1A1* системы цитохрома Р450 может служить наглядным примером. Установлено, что ≈ 10% лиц с белым цветом кожи имеют высокоиндуцибельную форму данного фермента, которая сочетается с высоким риском рака легкого у курящих индивидов [148, 149]. Курящие лица с генотипом *CYP1A1*, предрасполагающим к развитию рака легкого, имеют 7-кратное увеличение его риска по сравнению с курящими с пермиссивным генотипом. Реакции активации и детоксикации канцерогенов, а также риск развития злокачественных опухолей определяются не только генетическими факторами, но также возрастом, полом и метаболическим статусом индивида [150].

Молекулярные мишени химических канцерогенов. Поскольку злокачественные опухоли развиваются в результате накопления мутаций, неудивительно, что большинство канцерогенных химических веществ являются мутагенными. ДНК служит основной мишенью химических канцерогенов, но при этом нет одного уникального вида повреждения в результате инициации. Любой ген может стать объектом для канцерогенных химических веществ, но обычно мутации происходят в онкогенах и генах-супрессорах опухолей, таких как *RAS* и *p53*, представляющих собой важнейшие мишени химических канцерогенов. Наглядным примером химического канцерогенеза может служить афлатоксин В₁ — натуральное вещество, вырабатываемое некоторыми видами *Aspergillus* (плесенью, растущей на хлебных злаках и орехах при неправильном хранении). Установлена сильная корреляция между степенью контаминации пищевых продуктов и количеством случаев гепатоцеллюлярной карциномы в районах Африки и Дальнего Востока. Интересно, что с афлатоксином В₁ ассоциируются мутации в *p53*; в 90% случаев происходит трансверсия G : C → T : A в кодоне 249, называемая мутацией *249(ser)* [151]. В регионах, где пища не контаминирована афлатоксином В₁, мутации *p53* и *249(ser)* встречаются редко, поэтому афлатоксин В₁ не является фактором риска опухолей печени. Следовательно, сигнатурная мутация гена *p53*

подтверждает этиологическую роль афлатоксина. Доказано, что подобные находки можно использовать в качестве инструментов при эпидемиологических исследованиях химического канцерогенеза.

К химическим канцерогенам также относятся такие часто встречающиеся на производстве и в быту вещества, как винилхлорид, мышьяк, никель, хром, инсектициды, фунгициды и полихлорированные бифенилы. Также следует включить в этот список нитриты, используемые как пищевые консерванты, которые могут осуществлять нитрозилирование аминогрупп, содержащихся в пищевых продуктах. Полагают, что образующиеся при этом нитрозоамины обладают канцерогенным действием.

Инициация и промоция при химическом канцерогенезе

Неустранимые повреждения ДНК — это начало процесса инициации. Для того чтобы повреждение матричной ДНК стало постоянным, ДНК должна быть реплицирована. Для этого клетки, подверженные канцерогенному воздействию, обязаны хотя бы раз пройти через митотический цикл (пролиферацию). В печени, где многие химические вещества активируются до реактивных электрофильных молекул, злокачественные опухоли развиваются, когда клетки печени пролиферировали в течение нескольких дней и в них образовались продукты ДНК. В нормальных тканях, состоящих в основном из покоящихся клеток, митогенное воздействие могут оказывать сами канцерогены путем стимуляции процесса регенерации в выживших клетках, т.к. нормальные клетки в основном погибают после токсического воздействия химических канцерогенов. Иногда пролиферация клеток может быть вызвана конкурентным действием биологических агентов, таких как вирусы, паразиты, пищевые факторы и гормоны.

Канцерогенность некоторых химикатов возрастает при последующем взаимодействии с промоторами (например, форболовыми эфирами, гормонами, фенолами и лекарственными средствами), которые сами по себе не онкогенны. Промотор вызывает пролиферацию и клональную экспансию инициированных (мутантных) клеток. Такие клетки нуждаются в меньшем количестве факторов роста и менее чувствительны к ингибирующим рост сигналам внеклеточного окружения. В ходе пролиферации предопухольный клон накапливает дополнительные мутации. Итак, промоция опухоли является многоступенчатым процессом, включающим пролиферацию клеток в очагах предопухольных патологий, злокачественную трансформацию и прогрессирование опухоли, обусловленное изменениями как в самих опухолевых клетках, так и в строме опухоли.

РАДИАЦИОННЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Радиация безотносительно к ее источнику (солнечные УФ-лучи, рентгеновское излучение, а также излучение, возникающее при ядерном распаде радионуклидов) — установленный канцерогенный агент. УФ-лучи

считают причинной рака кожи, а ионизирующая радиация от медицинских или профессиональных источников, при авариях на атомных станциях и взрывах атомных бомб может индуцировать разнообразные опухоли. Хотя вклад злокачественных опухолей, вызванных радиацией, в общее количество опухолей человека мал, но хорошо известны скрытый характер радиационных повреждений и наличие кумулятивного эффекта. Установлено увеличение заболеваемости раком молочной железы женщин, которые в детстве получили облучение во время атомных испытаний. Пик заболеваемости зарегистрирован в 1988–1992 гг., затем она пошла на спад [152]. Более того, возможность кумулятивного или синергического действия радиации с другими канцерогенными воздействиями изменяет масштаб картины происходящего.

Ультрафиолетовые лучи

Данные эпидемиологических исследований убедительно доказывают, что солнечные УФ-лучи являются фактором, увеличивающим количество случаев плоскоклеточной карциномы, базально-клеточной карциномы и, возможно, меланомы кожи [153]. Степень риска зависит от типа УФ-лучей, интенсивности и длительности экспозиции, а также от количества в коже меланина, поглощающего УФ-лучи. Самую высокую степень риска в мире по развитию злокачественных опухолей кожи (меланом, плоскоклеточных и базально-клеточных карцином) имеют люди с белым цветом кожи, которые быстро получают солнечные ожоги (но при этом их кожа не темнеет) и которые живут в местах с высокой инсоляцией (Квинсленд, Австралия, вблизи экватора). Развитие рака кожи (не являющегося пигментными опухолями) связано с кумулятивным действием УФ-радиации, в то время как меланомы возникают при интенсивных прерывистых воздействиях, как это происходит при загарании.

УФ-лучи солнечного света классифицируют в зависимости от длины волны на три вида: (1) УФ-А (320–400 нм); (2) УФ-В (280–320 нм); (3) УФ-С (200–280 нм). Лучи УФ-В, как полагают, вызывают рак кожи. Лучи УФ-С обладают канцерогенным эффектом, но большого значения им не придается, т.к. они задерживаются озоновым слоем, окружающим Землю (поэтому понятна важность проблемы формирования озоновой дыры).

Из специфических эффектов, имеющих отношение к канцерогенезу, следует указать способность лучей УФ-В вызывать повреждения ДНК путем формирования пиримидиновых димеров. Такой тип повреждения ДНК устраняется путем вырезания поврежденного нуклеотида (эксцизия ДНК) и последующим восстановлением его структуры по образцу сохраненного нормального аллеля гена. Существует пять фаз процесса восстановления ДНК способом эксцизии, в котором могут участвовать более 30 белков. Установлено, что при обширной инсоляции система восстановления ДНК подвергается высоким нагрузкам в связи с большим объемом работы. Процесс восстановления ДНК хотя и сохраняет жизнеспособность клеток, но происходит с ошибками; стоит клетке накопить мутации, и

все может закончиться образованием злокачественной опухоли. Важность такого восстановления ДНК наиболее ярко иллюстрирует высокая частота злокачественных опухолей у пациентов с наследственным заболеванием *пигментной ксеродермой* [126].

Ионизирующая радиация

Все виды электромагнитного излучения (рентгеновское, γ -излучение) и излучение твердых частиц (α -частиц, β -частиц, протонов и нейтронов), оказывают канцерогенное действие. База доказательств очень большая, достаточно нескольких примеров [152, 154]. Многие лица, ставшие пионерами в использовании рентгеновских лучей, страдали раком кожи. У шахтеров, работающих в рудниках с повышенной радиоактивностью, вероятность развития рака легкого увеличена в 10 раз. Наблюдение переживших атомные бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки позволило установить заметное увеличение распространенности лейкозиев (преимущественно острой и хронической миелоидной лейкозиев) после приблизительно 7-летнего латентного периода, а также увеличение заболеваемости солидными опухолями щитовидной железы, молочной железы, толстой кишки и легкого, имеющими более длительный латентный период.

Существует иерархия наиболее уязвимых для радиационного повреждения тканей у человека. Наиболее часто развиваются острая и хроническая миелоидная лейкозиев и рак щитовидной железы у молодых. Далее идет рак молочной железы, легкого, слюнных желез. Кожа, кости и ЖКТ, напротив, проявляют резистентность к опухолям, индуцированным радиацией, несмотря на то что эпителий ЖКТ повреждается при остром воздействии радиации, вызывающей смерть клеток, а через кожу проникают все виды наружной радиации. Не стоит забывать: практически любая клетка может быть трансформирована в опухолевую при воздействии достаточной дозы радиоактивной энергии.

МИКРОБНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Установлено, что многие ДНК- и РНК-содержащие вирусы вызывают развитие опухолей у различных животных — от лягушек до приматов. Однако в ходе исследований удалось проследить связь злокачественных опухолей у человека только с несколькими вирусами. Далее обсудим вирусы, а также рассмотрим роль *H. pylori* в развитии рака желудка.

Онкогенные РНК-вирусы

Вирус Т-клеточной лейкозиев человека типа 1. Исследование онкогенных ретровирусов животных заложило основы представления о генетической причине вирусного канцерогенеза, однако убедительные доказательства онкогенности удалось получить только для вируса Т-клеточной лейкозиев человека типа 1 (HTLV-1).

HTLV-1 связан с Т-клеточной лейкозиев/лимфомой, регистрируемой в некоторых областях Японии и странах Карибского бассейна, а также возникающей

спорадически и в других регионах, включая США [155]. Подобно ВИЧ, HTLV-1 обладает тропностью к Т-лимфоцитам CD4+, и именно поэтому злокачественной трансформации подвергается популяция Т-клеток (представляющая собой мишень для вируса). Вирус передается от человека к человеку через инфицированные Т-клетки при половых контактах, переливании продуктов крови или во время грудного вскармливания. Лейкемия развивается только у 3–5% инфицированных лиц в возрасте 40–60 лет после длительного инкубационного периода.

Итак, для развития лейкозиев необходимо инфицирование Т-лимфоцитов HTLV-1, но молекулярные механизмы, принимающие участие в злокачественной трансформации клеток, пока не ясны. HTLV-1 не содержит вирусного онкогена и в отличие от ретровирусов животных не имеет сайта интеграции, расположенного обычно рядом с протоонкогеном. В клетках лейкозиев происходит клональная интеграция вируса. Другими словами, расположение сайта интеграции вируса в хромосомах организма-хозяина разнообразно (ДНК вируса обнаруживается в разных участках генома различных опухолей), но во всех клетках конкретной опухоли сайты интеграции идентичны. Этого не происходит, если HTLV-1 является лишь «попутчиком» опухоли, который инфицирует клетки после трансформации.

В геноме HTLV-1 есть гены *gag*, *pol*, *env* и длинный концевой повтор, типичный для других ретровирусов, но в отличие от других вирусов лейкозиев у HTLV-1 есть уникальная область, названная *tax*. Похоже, что неизвестные стороны активности вируса связаны именно с геном *tax* [156]. Белковый продукт этого гена необходим для репликации вируса, т.к. стимулирует транскрипцию вирусной мРНК, воздействуя на длинный концевой повтор 5'. Установлено, что белок Tax также может активировать транскрипцию ряда генов клеток организма-хозяина, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку Т-клеток. Среди таких генов следует назвать немедленно реагирующий ген *FOS*, гены IL-2 и его рецептора, а также фактора миелоидного роста (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора роста). Кроме того, белок Tax инактивирует ингибитор клеточного цикла p16/INK4a и активирует циклин D, нарушая регуляцию клеточного цикла. Белок Tax активирует NF- κ B, регулирующий семейство генов, включая гены выживания/антиапоптозные гены. Другим механизмом, с помощью которого белок Tax может способствовать злокачественной трансформации, является геномная нестабильность. В последних исследованиях выявили, что белок Tax имеет отношение к функции восстановления ДНК и ингибирует АТМ-регулируемую точку контроля, активирующуюся при повреждении ДНК [156].

Развитие Т-клеточной лейкозиев/лимфомы взрослых идет следующим образом. HTLV-1 вызывает незлокачественную поликлональную пролиферацию под действием Tax. В пролиферирующих Т-клетках возрастает риск мутаций и возникает геномная нестабильность, что приводит к накоплению мутаций

и хромосомных аномалий и появлению моноклона трансформированных Т-клеток. Опухолевые клетки реплицируются независимо от влияний IL-2 и содержат молекулярные и хромосомные аномалии.

Онкогенные ДНК-вирусы

Подобно ситуации с РНК-вирусами, удалось идентифицировать несколько онкогенных ДНК-вирусов, вызывающих опухоли у животных. Наиболее интересны четыре типа ДНК-вирусов человека — HPV, EBV, вирус гепатита В (HBV), KSHV (см. главы 6, 11). Все эти вирусы ассоциируются со злокачественными новообразованиями человека. Пятый — полиомавирус клеток Меркеля — был обнаружен в карцине из клеток Меркеля (см. главу 25). HCV не является ДНК-вирусом, однако участвует в развитии злокачественных опухолей [157].

Вирус папилломы человека. Известно по крайней мере 70 генетических типов HPV¹. Некоторые типы HPV (например, 1, 2, 4 и 7-й) ассоциируются с развитием в организме человека доброкачественных плоскоклеточных папиллом (бородавок, кондилом; см. главы 19, 22). Канцерогенные типы HPV (например, 16-й и 18-й) участвуют в развитии определенного спектра новообразований, прежде всего плоскоклеточной карциномы шейки матки и аногенитальной области [158, 159]. Таким образом, рак шейки матки — заболевание, передающееся половым путем, вызванное трансмиссией HPV. Кроме того, по крайней мере 20% злокачественных опухолей орофарингеальной зоны также связаны с HPV. В отличие от цервикальных опухолей остроконечные бородавки вызываются HPV 6-го и 11-го типов и имеют небольшой злокачественный потенциал. Интересно, что геном HPV, ассоциированный с доброкачественными бородавками, находится в неинтегрированной с ДНК организма-хозяина эписомальной форме, в то время как при злокачественных опухолях геном HPV интегрирован с геномом организма-хозяина. Это позволило выдвинуть предположение, что для злокачественной трансформации интеграция вирусной ДНК в геном организма-хозяина обязательна. Как и при инфекции HTLV-1, сайты интеграции с вирусной ДНК на хромосомах организма-хозяина расположены беспорядочно, но картина интеграции клональная. Клетки с интегрированной в геном вирусной ДНК имеют более выраженную геномную нестабильность. Более того, поскольку сайты интеграции имеют беспорядочное расположение, не существует стойкой взаимосвязи с протоонкогенами организма-хозяина. При интеграции вирусной ДНК происходит прерывание работы рамки считывания E1/E2, что приводит к потере вирусного репрессора E2 и усиленную экспрессию онкопротеинов E6 и E7.

Онкогенный потенциал HPV связан с продуктами двух ранних вирусных генов — E6 и E7. Они взаимодействуют с множеством регулирующих рост белков, протоонкогенов и генов-супрессоров злокачественных опухолей (рис. 7.43). Белок E7 связывается с белком

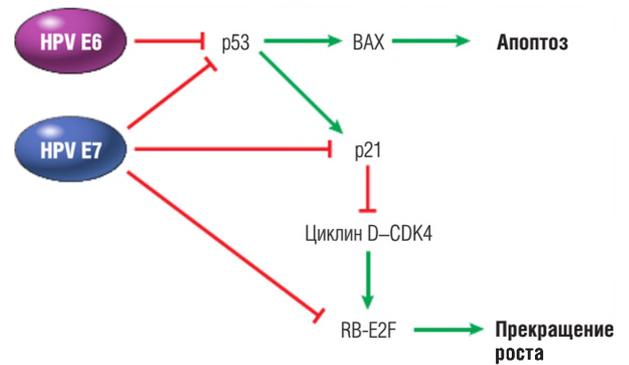


РИС. 7.43 Действие белков HPV E6 и E7 на клеточный цикл. E6 и E7 усиливают деградацию p53, блокируют апоптоз и снижают активность ингибитора клеточного цикла p21. E7 связывается с p21 и предотвращает ингибирование комплекса циклин D–CDK4; E7 может соединяться с RB, снимая ограничения с клеточного цикла. Суммарный эффект белков HPV E6 и E7 — блокирование апоптоза, снятие ограничений к клеточной пролиферации (см. рис. 7.29). CDK — циклин-зависимые киназы; HPV — вирус папилломы человека; RB — ретинобластома [Münger K, Howley PM: Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res* 89:213–228, 2002].

RB и высвобождает факторы транскрипции E2F, которые в норме секвстрируются RB, способствуя прохождению клетки через митотический цикл. Интересно, что белок E7 канцерогенных типов HPV имеет более высокое сродство к RB по сравнению с белком E7 HPV низкого канцерогенного риска. Белок E7 также инактивирует CDK1 p21 и p27. Белки E7 канцерогенных типов HPV 16, 18 и 31-го также связывают и, по-видимому, активируют циклины E и A. Белок E6 оказывает дополнительные эффекты. Он связывается с p53 и вызывает деградацию p53 и BAX (проапоптозного члена семейства Bcl-2), опосредуя активацию теломеразы. По аналогии с E7 белок E6 канцерогенных типов HPV обладает более высоким сродством к p53 по сравнению с белком E6 HPV низкого канцерогенного риска. Интересно, что взаимодействие E6 и p53 может помочь распутать ситуацию с полиморфизмами генов и факторами риска рака шейки матки. Полиморфизм p53 у человека проявляется на уровне 72-й аминокислоты, где располагается остаток пролина или аргинина. Вариант белка p53 Arg72 более восприимчив к деградации под действием E6. Неудивительно, что инфицированные индивиды с полиморфизмом Arg72 с большей вероятностью заболевают карциномой шейки матки [160].

Таким образом, инфицирование канцерогенными типами HPV модулирует утрату генов-супрессоров опухолей, активирует циклины, блокирует апоптоз и препятствует старению клеток. Очевидно, что многие признаки злокачественных опухолей (см. ранее) индуцируются действием белков HPV. Первенство инфицирования HPV в этиологии рака шейки матки подтверждается эффективностью анти-HPV вакцины для предупреждения рака шейки матки. Тем не менее для канцерогенеза только инфицирования HPV недостаточно. Например, при трансфекции (в пробирке) ДНК HPV 16, 18 или 31-го типа в человеческие кератиноциты клетки иммобилизуются, но не формируют опу-

¹ На момент издания книги на русском языке уже известно более 100 генетических типов HPV. — Прим. научн. ред. перев.

холей у экспериментальных животных. Котрансфекция мутантным геном *RAS* приводит к полной злокачественной трансформации. Эти данные позволяют предположить, что HPV действует совместно с другими экологическими факторами (см. главу 22). К этим факторам относят курение сигарет, сосуществующую микробную инфекцию, недостаточное питание, гормональные нарушения, участвующие в патогенезе рака шейки матки. Организм большинства инфицированных женщин избавляется от HPV-инфекции с помощью иммунных механизмов, но другим это не удается по неизвестным причинам.

Вирус Эпштейна–Барр. EBV является членом семейства герпес-вирусов и вовлечен в патогенез нескольких злокачественных опухолей человека: африканской формы лимфомы Беркитта, В-клеточной лимфомы у пациентов со СПИДом и другими формами иммуносупрессии (особенно получавших иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов), лимфом, подобных лимфоме Ходжкина, назофарингеальной карциномы, некоторых форм карцином желудка, редких форм Т-клеточных лимфом, а также лимфом из НК-клеток [161]. За исключением назофарингеальной карциномы, все перечисленные новообразования — В-клеточные опухоли (они описаны в других главах книги, здесь будут рассмотрены только вопросы их связи с EBV).

EBV инфицирует В-клетки и, возможно, эпителиальные клетки ротоглотки. EBV прикрепляется к рецепторам CD21 лимфоцитов, и развивается латентная инфекция В-клеток. Это означает, что репликация вируса отсутствует, но В-клетки с латентной EBV-инфекцией становятся immortalizированными и приобретают способность размножаться *in vitro* без ограничения. Молекулярные механизмы пролиферации В-клеток достаточно сложны, но, как и при других вирусных инфекциях, она происходит с «похищением» нескольких нормальных сигнальных путей [162]. *LMP-1*, один из генов EBV, выступает в роли онкогена. Экспрессия этого белка у трансгенных мышей вызывает развитие В-клеточных лимфом. *LMP-1* ведет себя так же, как один из основных активных рецепторов CD40, воспринимающий сигнал от хелперных Т-клеток, стимулирующий пролиферацию В-клеток (см. главу 6). *LMP-1* активирует сигнальные пути NF-κB и JAK/STAT, стимулирует выживаемость и пролиферацию В-клеток, происходящую автономно в EBV-инфицированных В-лимфоцитах (без сигналов Т-клеток и других внешних сигналов). Одновременно *LMP-1* предотвращает апоптоз, активируя Bcl-2. Таким образом, вирус использует активированные сигнальные пути нормальных В-клеток для увеличения пула клеток с латентной инфекцией. Другой ген EBV, *EBNA-2*, кодирует ядерный белок, который имитирует постоянно активный рецептор Notch. *EBNA-2* вызывает трансактивацию нескольких генов организма-хозяина, включая циклин D и семейство протоонкогенов *src*. Кроме того, геном EBV содержит вирусный цитокин vIL-10, заимствованный из генома организма-хозяина. Данный вирусный цитокин может препятствовать активации Т-клеток макрофагами и моноцитами и нужен для

EBV-зависимой трансформации В-клеток. У иммунологически здоровых людей EBV-управляемая поликлональная пролиферация В-клеток *in vivo* находится под контролем, и у человека или возникает бессимптомное заболевание, или развивается самокупируемый эпизод инфекционного мононуклеоза (см. главу 8). Уклонение от иммунного ответа, вероятно, является ключевым звеном в EBV-опосредованном онкогенезе.

Лимфома Беркитта — это В-клеточная лимфома, наиболее частая опухоль у детей в Центральной Африке и Новой Гвинее. Морфологически идентичную спорадическую лимфому регистрируют повсеместно. Отмечается стойкая взаимосвязь между инфекцией EBV и развитием лимфом:

- в эндемичных районах опухолевые клетки в более 90% случаев содержат геном EBV;
- 100% пациентов имеют повышенный титр специфических антител к антигенам капсида вируса;
- титр специфических антител к антигенам капсида вируса коррелирует с риском развития опухоли.

Хотя EBV является причиной лимфомы Беркитта, некоторые наблюдения заставляют предположить участие и других факторов [163, 164]:

- EBV-инфекция не ограничивается только теми районами, где обнаруживается лимфома Беркитта, вирус убиквитарен и инфицирует людей по всему миру, у которых возникает бессимптомное заболевание;
- геном EBV выявляют только у 15–20% пациентов с лимфомой Беркитта, возникающей вне Африки;
- отмечаются значительные различия в структуре вирусных генов, экспрессируемых в EBV-трансформированных (но не опухолевых) В-клеточных линиях и клетках лимфомы Беркитта. Важно, что клетки лимфомы Беркитта не экспрессируют *LMP-1*, *EBNA-2*, а также белки EBV, заставляющие В-клетки расти, и делают их immortalizированными.

Каким же образом EBV вносит свой вклад в генез эндемической лимфомы Беркитта? Возможный сценарий представлен на рис. 7.44. В странах, эндемичных по лимфоме Беркитта, сопутствующие инфекции, например малярия, ослабляют иммунную компетенцию и поддерживают пролиферацию В-клеток. И хотя Т-клеточный иммунитет, направленный против антигенов EBV (*EBNA-2* и *LMP-1*), элиминирует большинство инфицированных В-клеток, но остается немало клеток с нарушением экспрессии этих иммуногенных антигенов. Такие клетки выживают даже при нормально функционирующей иммунной системе. Клетки лимфомы могут происходить из данной популяции клеток при условии накопления в них дополнительных специфических мутаций, например активации онкогена *c-MYC*. Следует отметить, что в эндемичных районах 80% опухолей не содержат генома EBV, но во всех опухолях есть транслокация t(8;14) или другие транслокации, приводящие к активации

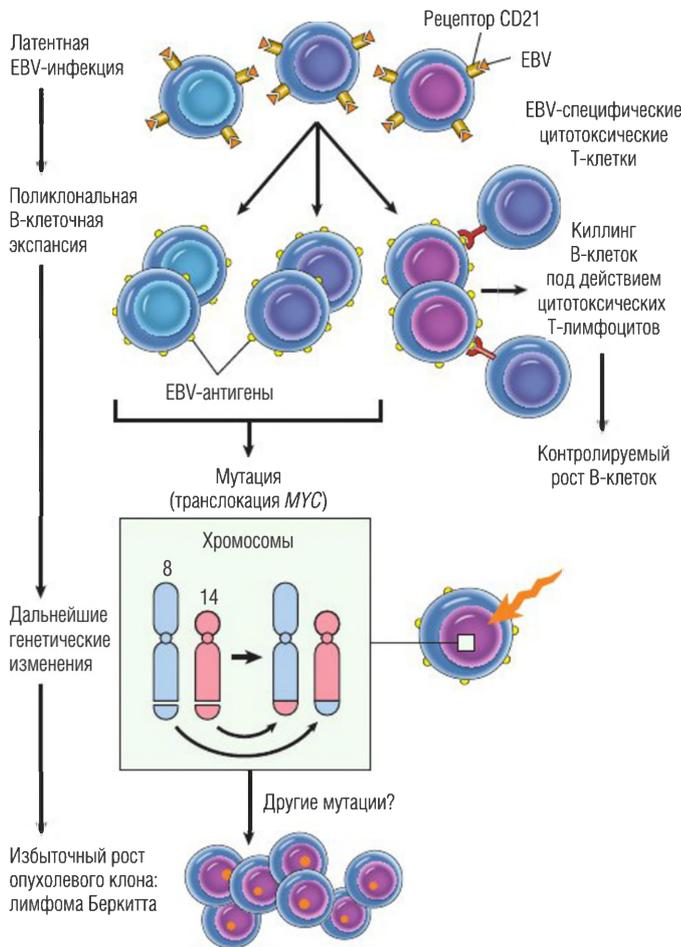


Рис. 7.44 Возможное развитие лимфомы Беркитта, индуцированной вирусом Эпштейна–Барр (EBV).

онкогена *c-MYC*. Это позволяет предположить, что неафриканские лимфомы развиваются с использованием тех же сигнальных путей, хотя в качестве инициатора выступает не EBV.

Следует отметить, что EBV не исполняет роль прямого онкогена в патогенезе лимфомы Беркитта, а действует, скорее, как поликлональный В-клеточный митоген, подготавливающий транслокацию $t(8;14)$ и накопление других мутаций, что освобождает клетку от регулирующих рост воздействий. У здоровых индивидов EBV-инфекция контролируется эффективным иммунным ответом, направленным против вирусных мембранных антигенов, поэтому большинство инфицированных лиц не имеют клинических проявлений заболевания или у них возникает локальная форма болезни в виде инфекционного мононуклеоза. В эндемичных по лимфоме Беркитта регионах Африки кофакторы, роль которых изучена недостаточно (например, хроническая малярия), могут способствовать приобретению генетических аномалий, например транслокации $t(8;14)$, ведущих к трансформации клеток.

Роль EBV при В-лимфомах у лиц с иммуносупрессией более понятна. У некоторых пациентов со СПИДом и лиц, получающих длительную иммуносупрессивную

терапию для предотвращения отторжения трансплантата, развиваются множественные В-клеточные опухоли в лимфоидной ткани или ЦНС. В момент возникновения эти опухоли являются поликлональными новообразованиями, но могут превратиться в моноклональные. Опухоли у лиц с иммуносупрессией экспрессируют LMP-1 и EBNA-2, которые распознаются цитотоксическими Т-клетками. Такие потенциально летальные пролиферации могут быть подавлены при условии восстановления иммунного статуса реципиента, что, например, происходит при отмене приема цитостатических лекарственных средств.

Назофарингеальная карцинома также связана с EBV-инфекцией. Опухоль эндемична в Южном Китае, некоторых районах Африки и среди эскимосов Арктики. В отличие от лимфомы Беркитта в 100% назофарингеальных карцином, возникших в самых разных частях света, обнаруживается ДНК EBV [165]. Вирусная интеграция носит клональный характер, это исключает возможность того, что EBV-инфицирование произошло после развития опухоли. Титр антител к антигенам капсида вируса значительно повышен, а у заболевших в эндемичных регионах уровень IgA-антител повышен до клинических проявлений опухоли. Уровень корреляции в 100% между EBV-инфекцией и развитием назофарингеальной карциномы свидетельствует о роли EBV в генезе опухоли [110], но в то же время ограниченное географическое распределение опухоли показывает, что на ее развитие также влияют генетические особенности или факторы окружающей среды либо и то и другое. LMP-1 экспрессируется в эпителиальных клетках опухоли и активирует сигнальный путь NF-κB. Кроме того, LMP-1 вызывает экспрессию таких проангиогенных факторов, как VEGF, FGF-2, MMP-9 и COX-2, способствующих онкогенезу. Участие EBV в патогенезе лимфомы Ходжкина обсуждено в главе 13.

Вирусы гепатита В и С. Существуют эпидемиологические данные о наличии тесной связи между HBV-инфекцией и возникновением рака печени (см. главу 18). Полагают, что 70–85% случаев гепатоцеллюлярной карциномы во всем мире возникают в результате инфицирования HBV или HCV [111, 166–168]. HBV является эндемичным в странах Дальнего Востока и Африки; соответственно, в этих регионах самая высокая заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой. Несмотря на убедительные эпидемиологические и экспериментальные данные о роли HBV в канцерогенезе печени, механизм онкогенного действия этих вирусов полностью не установлен. Геномы HBV и HCV не кодируют вирусных онкопротеинов. Хотя ДНК HBV интегрируется в геном человека, не существует ее последовательной интеграции в клетки печени. Действительно, онкогенные эффекты HBV и HCV разнообразны, при этом доминирующим эффектом воздействия вирусов на ткань печени, по-видимому, является развитие хронического иммунного воспаления с последующей смертью гепатоцитов, индуцирующей пролиферацию гепатоцитов и повреждение генома клеток. Хотя иммунная система в целом обладает протективной функцией, тем не менее, по данным

последних исследований, при незавершенном воспалении (например, хроническом воспалении при вирусном гепатите или хроническом гастрите, вызванном *H. pylori*; см. далее) иммунный ответ может стать неадекватным, стимулирующим онкогенез.

Как и при любом повреждении печени, хроническая вирусная инфекция приводит к компенсаторной пролиферации гепатоцитов. Этот регенеративный процесс стимулируется и поддерживается множеством факторов роста, цитокинов, хемокинов и других биологически активных веществ, продуцируемых активированными клетками иммунной системы, которые способствуют выживанию гепатоцитов, ремоделированию ткани и ангиогенезу (см. главу 3). Активированные клетки иммунной системы продуцируют также другие медиаторы (например, АФК, обладающие генотоксичностью и мутагенностью). Ключевое событие, происходящее на молекулярном уровне, — это активация в гепатоцитах сигнального пути NF-κB под влиянием медиаторов, секретируемых активированными клетками иммунной системы. Активация пути NF-κB в гепатоцитах приводит к блокированию апоптоза, позволяя гепатоцитам, подвергнутым генотоксическому стрессу, пролиферировать и накапливать мутации. Хотя данный механизм считается важнейшим в патогенезе гепатоцеллюлярной карциномы, вызванной вирусной инфекцией, тем не менее установлено, что в геноме HBV и HCV также закодированы белки, непосредственно индуцирующие развитие злокачественных опухолей. Геном HBV содержит ген, известный как *HBx*, который может непосредственно или опосредованно активировать множество факторов транскрипции и несколько сигнальных путей трансдукции сигнала. Кроме того, интеграция вируса с геномом гепатоцита способна вызвать вторичные мутации хромосом, включая многократные делеции, в т.ч. неизвестных генов-супрессоров опухолей.

Не являющийся ДНК-вирусом HCV также участвует в патогенезе рака печени. Молекулярные механизмы, используемые HCV, изучены меньше, чем HBV. В дополнение к механизму хронического повреждения печени и компенсаторной регенерации следует отметить, что компоненты генома HCV, например коровый белок HCV, могут оказывать прямое влияние на онкогенез, возможно путем активации множества митогенных сигнальных путей.

Helicobacter pylori

Первоначально *H. pylori* считали причиной развития язвенной болезни, однако в настоящее время это первая бактерия, классифицированная в качестве канцерогенного агента. Действительно, *H. pylori* — причина развития аденокарцином и лимфом желудка [169].

Патогенез аденокарциномы желудка подобен патогенезу HBV- и HCV-индуцированного рака печени. *H. pylori* на фоне хронического воспаления усиливает пролиферацию клеток. Как и при вирусном гепатите, воспаление приводит к продукции многочисленных генотоксических веществ, таких как АФК. При этом инициатором выступает хроническое воспаление и/или хронический гастрит, которые сопровождаются

атрофией слизистой оболочки желудка, кишечной метаплазией покровного эпителия, дисплазией и злокачественными опухолями. Эти изменения могут происходить в течение длительного времени, и только у 3% инфицированных пациентов развиваются злокачественные опухоли. Геном *H. pylori* содержит гены, непосредственно вовлеченные в онкогенез. По некоторым данным, штаммы *H. pylori*, ассоциированные с аденокарциномой желудка, имеют так называемый островок патогенности, содержащий связанный с цитотоксичностью ген *A (CagA)*. *H. pylori* сама в клетку не проникает, однако в эпителиальные клетки слизистой оболочки желудка попадает *CagA*, где оказывает множество эффектов, включая инициацию сигнального каскада (имитирует нерегулируемую стимуляцию под действием фактора роста).

Наличие *H. pylori* также связывают с повышенным риском развития лимфом желудка. Лимфомы желудка имеют В-клеточное происхождение. Морфологическая структура этих опухолей напоминает таковую основного компонента MALT (mucosa-associated lymphoid tissues) — пейеровых бляшек, поэтому эти опухоли также называют *лимфомами лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками* (MALT-лимфомами) (см. главы 13, 17). Молекулярные механизмы патогенеза таких лимфом до конца не ясны, но, вероятно, имеют значение штаммоспецифические факторы *H. pylori*, а также полиморфизм промоторов некоторых цитокинов (например, IL-1β и TNF). Полагают, что инфекция, вызванная *H. pylori*, приводит к формированию реактивных Т-клеток, которые, в свою очередь, вызывают поликлональную пролиферацию В-клеток. При хронических формах отдельные клетки приобретают способность к росту в результате неизвестных в настоящее время мутаций. Эти клетки дают начало моноклональным MALT-лимфомам, зависимым от стимуляции Т-клетками В-клеток, что активирует фактор транскрипции NF-κB. На этой стадии эрадикация *H. pylori* приводит к «излечению» в результате прекращения антигенной стимуляции Т-клеток. Однако на более поздних стадиях возможны дополнительные изменения генома, например транслокация t(11;18), которая обуславливает стойкую активацию NF-κB. На этой стадии MALT-лимфомы не нуждаются в антигенной стимуляции бактериями для своего роста и приобретают способность к распространению из желудка в другие ткани.

Иммунная защита от опухолей — противоопухолевый иммунитет

Гипотеза о неполной идентичности антигенов опухолей и тканей организма-хозяина принадлежит Паулю Эрлиху, полагавшему, что иммунное распознавание аутологичной опухоли могло бы иметь положительное значение для элиминации трансформированных клеток. Впоследствии Льюис Томас и Макфарлейн Бёрнет на основе данной гипотезы предложили теорию *иммунного надзора*, подразумевающую, что нормальная функция иммунной системы заключается в

распознавании и разрушении опухолевых клеток [170, 171]. Данная теория нашла множество подтверждений: развитие лимфоидных инфильтратов вокруг опухолевой ткани и в дренирующих лимфоузлах; результаты экспериментальных исследований, в основном трансплантированных опухолей; увеличенная частота злокачественных опухолей у больных с иммунодефицитом; непосредственное обнаружение опухолеспецифических Т-клеток и антител у онкологических больных. Факт образования злокачественных опухолей у лиц с иммуносупрессией позволяет предположить, что развитие злокачественных новообразований происходит при недостаточности иммунного надзора; в то же время не исключается возможность и других механизмов, позволяющих некоторым опухолям избегать уничтожения иммунной системой [172]. Концепция противоопухолевого иммунного надзора была в последнее время расширена и теперь включает протективную роль иммунной системы при опухолевом росте и предполагает ее участие в селекции опухолевых клеток [173, 174]. Отобранные путем селекции клетки обладают сниженной иммуногенностью и могут легче избежать иммунного распознавания и отторжения. Термин *иммунное редактирование* в настоящее время используют для описания роли иммунной системы в предотвращении образования опухоли из опухолевых клеток, способных избежать иммунной элиминации [175].

Далее ответим на важнейшие вопросы, касающиеся противоопухолевого иммунитета. Какова природа опухолевых антигенов? Какие эффекторная системы организма-хозяина могут распознать клетки опухоли? Эффективен ли противоопухолевый иммунитет против спонтанно возникающих неоплазий? Можно ли использовать противоопухолевые иммунные реакции в иммунотерапии?

ОПУХОЛЕВЫЕ АНТИГЕНЫ

Антигены, вызывающие иммунный ответ, обнаружены во многих экспериментально индуцированных опухолях и в некоторых злокачественных новообразованиях человека [176]. Первоначально их подразделяли на две категории в соответствии с особенностями экспрессии. Первую категорию составляли *опухолеспецифические антигены*, присутствующие только в опухолевых клетках, во вторую группу вошли *опухоль-ассоциированные антигены*, расположенные как в клетках опухоли, так и в некоторых нормальных клетках. Эта классификация, однако, несовершенна. Как показали новые исследования, многие опухолеспецифические антигены присущи также некоторым нормальным клеткам. Современная классификация опухолевых антигенов основана на их молекулярной структуре и источнике.

Первые попытки изучения опухолевых антигенов основывались на продукции моноклональных опухолеспецифических антител и определении антигенов, которые распознаются этими антителами. Важным достижением в области иммунологии опухолей стало развитие методов идентификации опухолевых антигенов с помощью цитотоксических Т-лимфоцитов,

поскольку они — главное звено в механизме противоопухолевой иммунной защиты. Следует напомнить, что цитотоксические Т-лимфоциты распознают пептиды, образующиеся из цитоплазматических белков, которые связываются с молекулами МНС класса I (см. главу 6). В этой главе описаны главные классы опухолевых антигенов (рис. 7.45).

Продукты мутантных онкогенов и генов-супрессоров опухолей. Опухолевая трансформация клеток, как было показано ранее, происходит вследствие накопления генетических повреждений в протоонкогенах и генах-супрессорах опухолей. Мутантные белки одновременно являются антигенами, чужеродными для иммунной системы организма-хозяина, которые она распознает [177, 178]. Дополнительно к указанным антигенам могут образовываться и другие из-за нестабильности генома опухолевой клетки и появления мутаций генов, продукты которых могут не иметь никакого отношения к трансформированному фенотипу и не обладать какой-либо функцией, но могут стать опухолевыми антигенами. Продукты измененных протоонкогенов, генов-супрессоров опухолей и других мутантных генов, не связанных с трансформацией, синтезируются в цитоплазме опухолевых клеток и, как любой цитоплазматический белок, подвергаются обработке во время антигенного процессинга, а затем, представляя собой молекулы МНС класса I, могут распознаваться Т-клетками CD8⁺. Кроме того, при фагоцитозе мертвых опухолевых клеток антиген-презентирующими клетками эти белки также подвергаются обработке во время антигенного процессинга и, представляя собой молекулы МНС класса II, становятся доступными для распознавания и Т-клетками CD4⁺. Поскольку эти измененные белки не присутствуют в нормальных клетках, иммунологическая толерантность к ним отсутствует. Некоторые пациенты со злокачественными опухолями имеют циркулирующие Т-клетки CD8⁺ и CD4⁺, которые распознают продукты мутантных онкогенов и генов-супрессоров опухолей, например белки RAS, p53 и BCR-ABL. В экспериментах на животных, иммунизированных мутантными белками RAS и p53, были получены цитотоксические Т-лимфоциты и произошло отторжение опухолей, экспрессирующих мутантные белки. Однако у большинства больных онкопротеины не являются основной мишенью опухолеспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов.

Повышенная или aberrантная экспрессия клеточных белков. Опухолевые антигены могут представлять белки нормальных клеток, которые неправильно экспрессируются в клетках опухоли и вызывают иммунный ответ. В подгруппе меланом человека некоторые антигены опухоли — нормальные структурные белки — продуцируются в малом количестве в нормальных клетках, однако гиперэкспрессируются в клетках опухоли. Например, тирозиназа — фермент, вовлеченный в биосинтез меланина, экспрессируемый только в нормальных меланоцитах и клетках меланомы [179]. Т-клетки пациентов с меланомой распознают пептиды, производные тирозиназы, что увеличивает вероятность стимуляции подобного ответа против меланомы

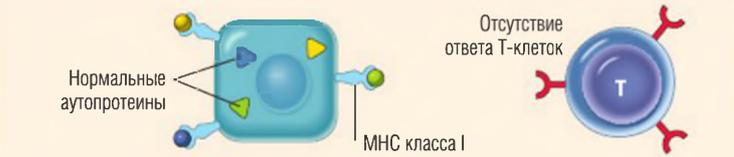
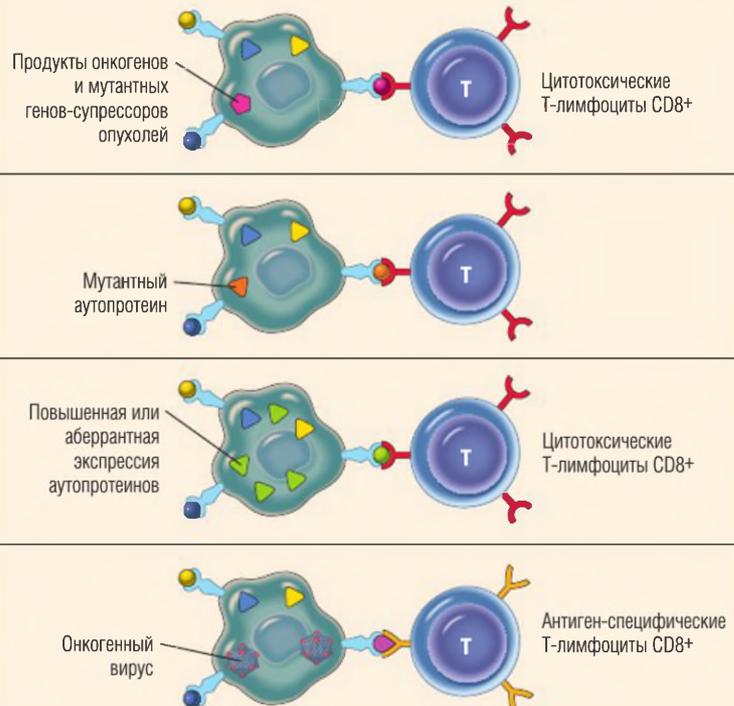
<p>Нормальные клетки организма-хозяина с множеством МНС-ассоциированных антигенов</p>	 <p>Нормальные аутопротеины</p> <p>МНС класса I</p> <p>Отсутствие ответа Т-клеток</p>	
<p>Опухолевые клетки, экспрессирующие различные типы опухолевых антигенов</p>	 <p>Продукты онкогенов и мутантных генов-супрессоров опухолей</p> <p>Мутантный аутопротеин</p> <p>Повышенная или aberrантная экспрессия аутопротеинов</p> <p>Онкогенный вирус</p> <p>Цитотоксические Т-лимфоциты CD8⁺</p> <p>Цитотоксические Т-лимфоциты CD8⁺</p> <p>Антиген-специфические Т-лимфоциты CD8⁺</p>	<p>Продукты онкогенов: мутантный RAS, химерный белок BCR-ABL. Продукты генов-супрессоров опухолей: мутантный белок p53</p> <p>Различные мутантные белки в экспериментальных опухолях, индуцированных канцерогенами или радиацией; различные мутантные белки в меланомах</p> <p>Высокая экспрессия: тирозиназы, gp100, MART в меланомах. Аберрантная экспрессия раково-тестикулярных антигенов (MAGE, BAGE)</p> <p>Белки E6 и E7 вируса папилломы человека при карциноме шейки матки; белки EBNA при EBV-индуцированной лимфоме</p>

РИС. 7.45 Опухолевые антигены, распознаваемые цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8⁺. EBV — вирус Эпштейна–Барр; МНС — главный комплекс гистосовместимости [Abbas AK, Lichtman AH: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003].

антитирозиназными вакцинами (в настоящее время проходят клинические испытания таких вакцин). Удивительно, но организм таких пациентов в состоянии ответить на нормальный аутоантиген. Вероятно, тирозиназа производится в столь незначительном количестве (и в немногих клетках), что не распознается иммунной системой и не вызывает толерантность.

Другая группа — антигены рака яичка. Они закодированы генами, «молчащими» во всех тканях взрослого организма, за исключением яичек. Хотя белок присутствует в яичке, но он не представлен на поверхности клеток в антигенной форме, поскольку сперма не экспрессирует антигены молекул МНС класса I. Для практических целей важно, что эти антигены опухолевоспецифические. Прототипом данной группы считают семейство генов MAGE. Они относятся к опухолевоспецифическим антигенам, но в то же время антигены MAGE не уникальны для опухолей. MAGE-1 экспрессируется в 37% меланом, а также в карциномах легкого, печени, желудка и пищевода [180]. В других опухолях были обнаружены подобные антигены — GAGE, BAGE и RAGE.

Антигены опухоли, производные онкогенных вирусов. Как обсуждалось ранее, некоторые вирусы обуславливают развитие злокачественных новообразований, что неудивительно, ведь эти вирусы продуцируют

белки, воспринимаемые иммунной системой как чужеродные. Наиболее сильными из этих антигенов являются белки латентных ДНК-вирусов, например HPV и EBV. Существует множество доказательств, что цитотоксические Т-лимфоциты распознают антигены этих вирусов, а компетентная иммунная система контролирует опухоли, вызванные вирусом, путем распознавания и элиминации зараженных клеток. Концепция иммунного надзора в наибольшей мере применима для опухолей, вызванных ДНК-содержащими онкогенными вирусами. Действительно, вакцинация против антигенов HPV оказалась эффективной в профилактике цервикальных неоплазий у молодых женщин.

Онкофетальные антигены. Онкофетальные антигены являются белками, имеющими высокий уровень экспрессии в опухолевых клетках и нормальных развивающихся (фетальных) незрелых тканях. Полагают, что гены, их кодирующие, в зрелых тканях находятся в латентном состоянии и активируются при злокачественной трансформации. Онкофетальные антигены были идентифицированы с помощью антител, что имеет значение для диагностики опухолей. С усовершенствованием диагностических методов стало очевидным, что экспрессия онкопротеинов во взрослом организме не ограничивается только опухолевой тканью. Количество этих белков возрастает при различ-

ных воспалениях как в пораженной ткани, так и в сыворотке крови, эти белки присутствуют даже в нормальных тканях (в небольших количествах). Не доказано, что онкофетальные белки являются активаторами и мишенями противоопухолевого иммунитета. Наиболее полно охарактеризованы 2 онкофетальных белка — *карциноэмбриональный антиген* и *α-фетопротеин* (см. далее).

Измененные гликолипиды и гликопротеины клеточной поверхности. В большинстве экспериментальных опухолей и опухолей человека увеличивается экспрессия поверхностных гликопротеинов и гликолипидов нормальных или патологических форм, которые можно использовать в качестве диагностических маркеров и терапевтических мишеней. Эти измененные молекулы включают ганглиозиды, антигены группы крови и муцины. У животных были выявлены множество антител, способных распознавать группы углеводов пептидных центров этих молекул. Несмотря на то что распознаваемые антителами эпитопы экспрессируются не только опухолями, на опухолевых клетках они присутствуют в больших количествах по сравнению с нормальными клетками. Этот класс антигенов — мишень при лечении злокачественных опухолей антителами.

Среди гликолипидов, экспрессирующихся в больших количествах на поверхности клеток меланомы, следует назвать ганглиозиды GM₂, GD₂ и GD₃. Проходят клинические испытания антител анти-GM₂ и анти-GD₃ и вакцинация GD₂ пациентов с меланомой. Муцины относятся к высокомолекулярным гликопротеинам, которые содержат кислород-связанные углеводные боковые цепи на центральном полипептиде. В опухолях часто происходит нарушение работы ферментов, участвующих в синтезе этих углеводных цепей, что приводит к появлению опухолеспецифических эпитопов на углеводных боковых цепях или к патологическому покрытию пептидного ядра. В центре внимания диагностических и терапевтических исследований были несколько муцинов, в т. ч. CA-125 и CA-19-9 (экспрессируются при карциноме яичников), а также MUC-1 (выявляется в карциномах молочной железы). В отличие от многих других типов муцинов MUC-1 является интегральным мембранным белком, который в норме локализуется только на апикальной поверхности протокового эпителия молочной железы — в зоне, изолированной от иммунной системы. В карциномах протоков молочной железы молекула экспрессируется неполярным способом и содержит новые, специфические для опухоли углеводный и пептидный эпитопы. Эти эпитопы вызывают образование как антител, так и сенсibilизированных Т-клеток у пациентов со злокачественными опухолями, поэтому такие эпитопы рассматривают в качестве кандидатов на создание противоопухолевых вакцин.

Антигены дифференцировки. Опухоли экспрессируют молекулы, которые обычно присутствуют на клетках данного происхождения. Эти молекулы называют *антигенами дифференцировки*; их наличие характерно для специфических клеточных линий или стадий дифференцировки различных типов клеток.

Антигены дифференцировки являются, как правило, нормальными аутоантигенами, поэтому не вызывают иммунного ответа, но они могут быть мишенями иммунотерапии и помогать в определении гистогенеза опухоли. Например, лимфомы диагностируют как В-клеточные опухоли при обнаружении поверхностных маркеров CD20, характерных для В-клеток. Антитела к этим молекулам также используют для иммунотерапии опухолей, правда, антитела убивают и нормальные В-клетки, но, поскольку сохраняются интактные КСК, в конце концов образуются новые В-клетки. Идиотипические детерминанты поверхностных Ig строго специфичны для определенных клонов В-клеток и являются их маркерами, поэтому иммуноглобулиновый идиотип относится к высокоспецифическим антигенам В-клеточных лимфом и лейкоми.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Клеточный иммунитет — доминирующий механизм противоопухолевой защиты в естественных условиях. Хотя антитела к опухолям и образуются, тем не менее нет никаких доказательств их защитной роли в физиологических условиях. Эффекторные клетки иммунной системы были подробно рассмотрены в главе 6, поэтому здесь приведем лишь их краткие характеристики:

- *цитотоксические Т-лимфоциты.* Установлена роль специфически сенсibilизированных цитотоксических Т-лимфоцитов в экспериментальных индуцированных опухолях. У человека цитотоксические Т-лимфоциты CD8⁺ выполняют защитную функцию, в основном при неоплазиях, ассоциированных с вирусами (например, EBV и HPV), и идентифицируются в крови и в составе клеточных инфильтратов в опухолях. В некоторых случаях Т-клетки CD8⁺ не развиваются спонтанно в естественных условиях, но могут генерироваться путем иммунизации дендритными клетками, несущими опухолевый антиген;
- *естественные клетки-киллеры.* НК-клетки, способные разрушать опухолевые клетки без предшествующей сенсibilизации, обеспечивают первую линию защиты [181]. После активации IL-2 и IL-15 НК-клетки могут лизировать опухолевые клетки различных опухолей человека, включая даже те, у которых, казалось бы, отсутствует иммуногенность для Т-клеток. Т-клетки и НК-клетки, вероятно, комплементарно обеспечивают противоопухолевый иммунитет. Опухоли, не экспрессирующие антигены молекул MHC класса I, не распознаются Т-клетками, однако эти опухоли способны индуцировать НК-клетки, т.к. распознавание этими клетками ингибируется молекулами MHC класса I (см. главу 6). Триггерные рецепторы на НК-клетках чрезвычайно разнообразны и принадлежат к нескольким семействам генов. Белки NKG2D (экспрессируются на НК-клетках и некоторых Т-клетках) — важнейшие активирующие рецепторы. Они распознают стресс-индуцированные антигены, экспрессиру-

емые на опухолевых клетках и клетках, несущих повреждения ДНК и способных к злокачественной трансформации;

- **макрофаги.** Активированные *in vitro* макрофаги оказывают цитотоксические эффекты на опухолевые клетки. Т-клетки, НК-клетки и макрофаги участвуют вместе в реакциях противоопухолевой резистентности, т.к. интерферон γ , секретируемый Т-клетками и НК-клетками, представляет собой мощный активатор макрофагов. Активированные макрофаги способны уничтожать опухоли с помощью механизмов, подобных используемым при элиминации микроорганизмов (например, путем генерации АФК; см. главу 2) или секреции TNF;
- **антитела.** Хотя нет никаких доказательств защитного действия противоопухолевых антител при развитии спонтанных опухолей, однако введение моноклональных антител к опухолевым клеткам в некоторых случаях оказывает терапевтический эффект. Моноклональное антитело к CD20 (поверхностному антигену В-клеток) широко используют при лечении лимфом.

ИММУННЫЙ НАДЗОР И УКЛОНЕНИЕ ОТ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

Работают ли в естественных условиях потенциальные механизмы противоопухолевой защиты, способные предотвратить развитие опухолей? Самый сильный аргумент, свидетельствующий о существовании иммунного надзора, — высокая распространенность злокачественных новообразований у пациентов с иммунодефицитом. Приблизительно у 5% пациентов с врожденными иммунодефицитными синдромами развиваются злокачественные опухоли, что примерно в 200 раз превышает уровень заболеваемости злокачественными опухолями среди лиц без иммунодефицита. Аналогичное увеличение количества злокачественных новообразований регистрируют у реципиентов с иммуносупрессией после трансплантации органов и у пациентов со СПИДом.

Следует отметить, что большинство таких опухолей составляют лимфомы, часто В-клеточные. Ярким примером можно считать редко встречающееся сцепленное с X-хромосомой рецессивное иммунодефицитное состояние, которое называют *сцепленным с X-хромосомой лимфопролиферативным синдромом*, вызываемое мутациями в гене, кодирующем адаптерный белок SAP сигнальных путей лимфоцитов [182]. При этом синдроме у мальчиков, имеющих EBV-инфекцию, развиваются хроническая, иногда фатальная форма инфекционного мононуклеоза, а также В-клеточная лимфома, тогда как у людей без этого синдрома EBV-инфекция протекает бессимптомно или в виде локальной формы инфекционного мононуклеоза.

В большинстве случаев новообразования наблюдаются у индивидов, не страдающих иммунодефицитом. Следовательно, опухолевые клетки должны иметь механизм уклонения от иммунной защиты у иммунокомпетентных лиц.

Предполагается существование нескольких механизмов уклонения опухоли (рис. 7.46):

- **селекция опухолевых клеток без антигенов.** В ходе прогрессирования опухоли может происходить элиминация иммуногенных субклонов;
- **потеря или снижение экспрессии молекул гистосовместимости.** Когда опухолевые клетки не экспрессируют молекулы HLA класса I, тогда им удастся избежать атаки цитотоксических Т-лимфоцитов (но не НК-клеток);
- **дефицит кофакторов.** Следует напомнить, что для сенсibilизации Т-клеток необходимы два сигнала — один от чужеродного белка, презентруемого молекулами MHC, и другой от кофакторов (см. главу 6). Опухолевые клетки могут синтезировать молекулы MHC класса I, но часто не продуцируют молекулы кофакторов. Это чревато не только отсутствием сенсibilизации, но и анергией Т-клеток или, что еще хуже, апоптозом. Чтобы решить эту проблему, предпринимаются попытки иммунизации пациентов аутологичными опухолевыми клетками, в которые проведена трансфекция гена, кодирующего кофакторную молекулу B7-1 (CD80). Пробуют и другой вариант — введение аутологичных дендритных клеток, которые предварительно вырастили *in vitro* и в которые ввели опухолевый антиген (например, MAGE-1). Поскольку эти клетки вырабатывают большие количества кофакторных молекул, то иммунизация ими, вероятно, будет стимулировать и противоопухолевые Т-клетки;
- **иммуносупрессия.** Многие канцерогенные агенты (например, химикаты и радиация) способны подавлять иммунный ответ. Сами опухоли или их метаболиты также могут вызывать иммуносупрессию. Например, TGF- β , секретируемый в больших количествах многими опухолями, представляет собой мощный иммуносупрессант. В некоторых случаях иммунный ответ, вызванный опухолью, может подавить противоопухолевый иммунитет. Описано несколько механизмов такого ингибирования. Например, распознавание клеток опухоли может привести к экспрессии ингибирующего Т-клеточного рецептора (CTLA4) или активации регуляторных Т-клеток, подавляющих иммунный ответ;
- **антигенная маскировка.** Поверхностные антигены опухолевых клеток могут маскироваться от иммунной системы молекулами гликокаликса, например мукополисахаридами, содержащими сиаловую кислоту. Это может быть следствием того, что опухолевые клетки экспрессируют больше молекул гликокаликса, чем нормальные;
- **апоптоз цитотоксических Т-клеток.** Клетки некоторых меланом и гепатоцеллюлярных карцином экспрессируют FasL. Полагают, что так опухолевые клетки убивают Т-лимфоциты Fas⁺, вступающие с ними в контакт, и элиминируют опухолеспецифические Т-клетки [183].

<p>Противоопухолевый иммунитет</p>		<p>Т-клетки распознают опухолевый антиген, что приводит к активации Т-клеток</p>
<p>Уклонение опухоли от иммунной защиты</p>	<p>Нарушение продукции опухолевого антигена</p>	<p>Т-клетки не распознают опухоль</p>
	<p>Мутации в МНС-генах или генах, участвующих в процессинге антигена</p>	<p>Т-клетки не распознают опухоль</p>
	<p>Продукция иммуносупрессивных белков</p>	<p>Подавление активации Т-клеток</p>

РИС. 7.46 Механизмы уклонения опухолей от иммунной защиты. МНС — главный комплекс гистосовместимости; TGF — трансформирующий фактор роста [Abbas AK, Lichtman AH: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003].

Таким образом, нет недостатка в вариантах, с помощью которых опухолевая клетка способна перехитрить организм-хозяин даже при наличии у него сохранный иммунной системы.

Следует также упомянуть, что, по данным недавних исследований, иммунная система, как это ни парадоксально, может стимулировать (!) рост опухолей [184]. Возможно, активированные лимфоциты и макрофаги секретируют факторы роста для клеток опухоли и регуляторных Т-клеток, а некоторые подтипы макрофагов могут подавлять иммунный ответ на опухоль. Также могут синтезироваться ферменты, обеспечивающие инвазию опухоли (например, ММР). Использование защитных механизмов иммунной системы и подавление ее способности потенцировать рост опухоли — основные цели для иммунологов и онкологов.

Клинические аспекты опухолевого роста

Злокачественные опухоли, безусловно, представляют большую опасность, чем доброкачественные, тем не менее любая неоплазия, даже доброкачественная, мо-

жет стать причиной болезни и смерти пациента. И злокачественные, и доброкачественные опухоли могут воздействовать на окружающие ткани, проявлять функциональную активность (включая синтез гормонов или развитие паранеопластических синдромов), приводить к разрывам тканей, кровотечениям и инфекциям при изъязвлениях, инфарктам и кахексии.

Местное и гормональное действие

Локализация доброкачественных и злокачественных опухолей имеет ключевое значение. Гипофизарная аденома малых размеров (1 см) может сдавить и разрушить неизмененную ткань прилежащей железы и стать причиной гипопитуитаризма. Злокачественные опухоли эндокринных желез или метастазы в них могут разрушать железу и нарушать ее функцию. Любые опухоли кишечника способны привести к обструкции и, как следствие этого, кишечной непроходимости. Иногда в результате перистальтики происходит инвагинация опухоли и пораженного сегмента кишки в нижележащий сегмент и возникает инвагинационная обструкция (см. главу 17).

Доброкачественные и злокачественные неоплазии эндокринных желез секретируют гормоны. Эта функция более присуща доброкачественным опухолям, чем

злокачественным, клетки последних могут быть совершенно недифференцированными и утратить эту способность. Доброкачественные опухоли менее 1 см в диаметре из β -клеток поджелудочной железы секретируют избыточное количество инсулина, которое может вызвать летальную гипогликемию.

Неэндокринные опухоли также способны секретировать гормоны или гормоноподобные продукты, что проявляется развитием паранеопластических синдромов (см. далее). Эрозивный и деструктивный рост злокачественных опухолей, а также экспансия и сдавление доброкачественной опухолью поверхностных структур, например слизистых оболочек и кожных покровов, могут стать причиной изъязвления, в результате которого развиваются кровотечения или вторичная инфекция. Мелена (кровь в стуле) и гематурия, например, типичны для опухолей кишки и мочевыводящего пути. Доброкачественные или злокачественные неоплазии являются причинами многих осложнений, но чаще всего встречается кахексия.

Опухолевая кахексия

Многие пациенты со злокачественными опухолями страдают от прогрессирующей потери жировой клетчатки, что сопровождается снижением массы тела, выраженной слабостью, анорексией и анемией. Такое состояние называют *кахексией*. В отличие от голодания потеря массы тела при кахексии обусловлена потерей жира и мышечной массы в равной степени. Существует некоторая корреляция между размером и степенью распространения злокачественной опухоли и выраженностью кахексии. Тем не менее кахексия вызвана не питательными потребностями опухоли. У пациентов со злокачественными опухолями уровень базального метаболизма повышен, несмотря на снижение потребления пищи. В этом заключается отличие от адаптации организма при голодании, когда снижается уровень базального метаболизма.

Пациенты со злокачественными опухолями часто страдают анорексией, однако кахексия, вероятно, является результатом действия цитокинов, продуцируемых опухолью, а не снижения потребления пищи. Суть этих метаболических нарушений полностью не понятна. Есть предположение, что TNF, секретируемый макрофагами в ответ на действие опухолевых клеток (или самими этими клетками), обуславливает развитие кахексии, поскольку TNF в больших концентрациях может мобилизовать жиры из жировых депо и подавлять аппетит. Вместе с TNF продуцируются и другие цитокины, такие как IL-1, IFN- γ , а также фактор ингибирования лейкемии. Кроме того, опухоль продуцирует ряд растворимых факторов, среди которых фактор, индуцирующий протеолиз, и фактор, мобилирующий липиды, усиливающие катаболизм мышечной и жировой тканей [185]. Данные факторы редуцируют синтез белков путем редукции трансляции мРНК и стимулирования катаболизма белков, активируя АТФ-зависимый убиквитин-протеасомный путь. Полагают, что существует баланс между факторами, регулирующими мышечную гипертрофию, например IGF, и факторами мышечного катаболизма. При кахексии этот гомеостаз

нарушается, сдвигая чашу весов в сторону факторов кахексии. В настоящее время методов лечения кахексии нет, только удаление ее причины — опухоли. В то же время кахексия препятствует проведению эффективной химиотерапии, т.к. необходимо снижать допустимые дозы лекарственных средств. Более того, в 30% случаев смерти от злокачественной опухоли причиной была именно кахексия, а не опухоль. Идентификация молекулярных механизмов опухолевой кахексии может помочь в разработке методов ее лечения.

Паранеопластические синдромы

Иногда у пациентов со злокачественными опухолями наблюдаются симптомокомплексы, развитие которых невозможно объяснить локальным или отдаленным распространением опухоли, а также выработкой гормонов, обусловленной гистогенезом опухоли. Эти симптомокомплексы называют *паранеопластическими синдромами* [186]. Их регистрируют у $\approx 10\%$ пациентов со злокачественными опухолями. Паранеопластические синдромы важно диагностировать по следующим причинам:

- могут быть ранней манифестацией бессимптомной опухоли;
- обуславливают существенные клинические проблемы, а также могут стать причиной смерти пациентов со злокачественными опухолями;
- нередко имитируют метастатическую стадию злокачественных опухолей, что приводит к назначению ошибочного лечения.

Классификация паранеопластических синдромов и их предполагаемое происхождение представлены в табл. 7.11. Некоторые комментарии о наиболее частых и интересных синдромах приводятся далее.

Эндокринопатии являются частым вариантом паранеопластических синдромов [187]. Поскольку опухолевые клетки не имеют эндокринного происхождения, их функциональную активность называют *эктопической продукцией гормонов*. Среди наиболее частых эндокринопатий — синдром Кушинга. Примерно 50% пациентов с эндокринопатиями имеют карциному легкого, в основном мелкоклеточный вариант. Синдром Кушинга в качестве паранеопластического синдрома обычно вызван избыточной продукцией опухолевыми клетками АКТГ или подобных ему полипептидов. Предшественником АКТГ является проопиомеланокортин. У больных раком легкого с синдромом Кушинга обнаруживается повышение в крови проопиомеланокортина и АКТГ. При гиперпродукции АКТГ гипофизом его предшественник в сыворотке крови не обнаруживается.

Гиперкальциемия — наиболее частый паранеопластический синдром. Причиной выраженной гиперкальциемии гораздо чаще является злокачественная опухоль, чем гиперпаратиреозидизм. Патогенез гиперкальциемии на фоне злокачественных опухолей связан с двумя факторами: (1) остеолитом, индуцированным злокачественным новообразованием, как в случае локализации первичной опухоли в костном мозге, например при множественной миеломе, так и при мета-

ТАБЛИЦА 7.11 Паранеопластические синдромы

Клинические синдромы	Основные виды злокачественных опухолей	Патогенез
Эндокринопатии		
Синдром Кушинга	Мелкоклеточная карцинома легкого Карцинома поджелудочной железы Нейроэктодермальные опухоли	АКТГ или АКТГ-подобное вещество
Синдром нарушенной секреции антидиуретического гормона Гиперкальциемия	Мелкоклеточная карцинома легкого Внутричерепные неоплазии Плоскоклеточная карцинома легкого Карцинома молочной железы Почечно-клеточная карцинома	Антидиуретический гормон или предсердный натрийуретический гормон PTHrP, TGF- α , TNF, IL-1
Гипогликемия	Т-клеточная лейкемия взрослых/Т-клеточная лимфома Карцинома яичников Фибросаркома	Инсулин или подобное инсулину вещество
Карциноидный синдром	Другие мезенхимальные саркомы Гепатоцеллюлярная карцинома Аденома бронха (карциноид)	Серотонин, брадикинин
Полицитемия	Карцинома поджелудочной железы Карцинома желудка Почечно-клеточная карцинома Гемангиома мозжечка Гепатоцеллюлярная карцинома	Эритропоэтин
Нейромышечная патология		
Миастения Патология центральной и периферической нервной системы	Бронхогенная карцинома Карцинома молочной железы	Иммунный патогенез
Дерматопатология		
Акантокератодермия	Карцинома желудка Карцинома легкого Карцинома матки	Иммунный патогенез; секреция эпидермального фактора роста
Дерматомиозит	Бронхогенная карцинома Карцинома молочной железы	Иммунный патогенез
Патология костей, суставов и мягких тканей		
Гипертрофическая остеоартропатия и булавовидная деформация пальцев рук (симптом «барабанные палочки»)	Бронхогенная карцинома	Патогенез неизвестен
Сосудистая и гематологическая патология		
Венозный тромбоз (синдром Труссо)	Карцинома поджелудочной железы Бронхогенная карцинома Другие злокачественные новообразования	Продукты опухоли (например, муцины, активирующие коагуляцию)
Небактериальный тромботический эндокардит	Злокачественные опухоли на поздней стадии	Гиперкоагуляция
Апластическая анемия	Опухоли вилочковой железы	Патогенез неизвестен
Другие		
Нефротический синдром	Различные злокачественные опухоли	Антигены опухоли, иммунные комплексы

IL — интерлейкин; PTHrP — паратиреоидный гормонсвязывающий белок; TGF — трансформирующий фактор роста; TNF — фактор некроза опухоли; АКТГ — адренокортикотропный гормон.

статическом поражении костей опухолями различной локализации (*гиперкальциемия при метастазах в кости не относят к паранеопластическим синдромам*); (2) продукцией кальциемических гуморальных веществ внекостными опухолями.

В патогенезе гиперкальциемии у онкологических больных участвуют несколько гуморальных факторов. Наиболее важный — PTHrP, похожий на PTH. PTHrP идентичен PTH только в N-терминале [188] и обладает некоторыми свойствами, похожими на свой-

ства PTH. Оба гормона используют G-белок-связанный рецептор, PTH/PTHrP-рецептор (часто именуемый PTH-рецептором или PTHrP-рецептором). В отличие от PTH, PTHrP может секретироваться многими нормальными клетками человека, включая кератиноциты, мышечные клетки, клетки костей и яичников. Он регулирует транспорт кальция в лактирующей молочной железе и через плаценту, а также, возможно, развитие и ремоделирование легкого. Наиболее частыми опухолями, продуцирующими PTHrP и вызыва-

ющими гиперкальциемии, являются карциномы молочной железы, легкого, почек и яичников. При раке молочной железы продукция PTHrP приводит к остеолизу, метастазам в кости и гиперкальциемии. Бронхогенная плоскоклеточная карцинома — самый частый гистологический тип неоплазий легкого, сопровождающийся гиперкальциемией. Помимо PTHrP в развитии гиперкальциемии участвуют и другие факторы — IL-1, TGF- α , TNF и витамин D.

Нейромышечная патология представлена периферической нейропатией, кортикальной мозжечковой дегенерацией, полимиопатией, напоминающей полимиозит, и миастеническим синдромом, похожим на миастению гравис (см. главу 27). Причина этого синдрома недостаточно ясна. У некоторых больных выявляют перекрестно реагирующие противоопухолевые антитела (белок сетчатки глаза; см. главу 28), взаимодействующие с антигенами нервных клеток. Установлено, что некоторые нейрональные антигены продуцируются опухолевыми клетками различных органов. По неизвестным причинам иммунная система распознает эти антигены как чужие и осуществляет иммунный ответ.

Акантокератодермия характеризуется появлением на коже серо-черных бородавчатых гиперкератотических бляшек. Это заболевание встречается редко и является генетически детерминированным заболеванием детей и взрослых (см. главу 25). В 50% случаев ассоциируется с некоторыми видами злокачественных опухолей, особенно у взрослых после 40 лет. Иногда поражения кожи возникают до обнаружения злокачественных опухолей.

Гипертрофическую остеоартропатию диагностируют у 1–10% пациентов с бронхогенными карциномами, изредка она наблюдается и при других видах злокачественных опухолей. Эта патология характеризуется следующими признаками: (1) периостальным формированием новой костной ткани, преимущественно в дистальных отделах трубчатых костей, костях стопы и кисти, проксимальных фалангах пальцев рук; (2) артритами соседствующих суставов; (3) булавоподобной деформацией пальцев рук (симптом «барабанных палочек»). У неонкологических больных гипертрофическая остеоартропатия встречается редко, за исключением булавоподобной деформации пальцев рук, которая может быть при заболеваниях печени, диффузных болезнях легких, врожденных пороках сердца с цианозом, язвенном колите и других заболеваниях. Причины гипертрофической остеоартропатии неизвестны.

Сосудистая и гематологическая патология также наблюдается у пациентов со злокачественными опухолями. Мигрирующие тромбозы (синдром Труссо) (см. главу 4) наиболее характерны для карцином внутренних органов — чаще всего поджелудочной железы и легкого. ДВС может осложнять разнообразные клинические ситуации (см. главу 14). Острое ДВС наиболее часто осложняет промиелоцитарную лейкемию и аденокарциному предстательной железы. Мягкие, мелкие, неинфицированные вегетации на клапанах сердца (чаще левой половины сердца) — *небактериальный тромбэндокардит* — развиваются в

основном у страдающих муцинсекретирующими аденокарциномами (см. главу 12). Вегетации — потенциальный источник эмболии.

КЛАССИФИКАЦИИ И СТАДИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ

Для точного прогнозирования и оценки эффективности различных протоколов лечения необходимо количественно определить агрессивность конкретной опухоли, степень ее зрелости и стадию у каждого пациента. Например, результаты лечения чрезвычайно маленьких высокодифференцированных аденокарцином щитовидной железы, локализованных в самой железе, вероятно, будут отличаться от таковых при анапластическом раке щитовидной железы, инвазирующем органы шеи. Разработаны системы, основанные на полуколичественных критериях, для определения уровня дифференцировки клеток опухоли, а также ее распространенности (или *стадии*) как параметра клинической тяжести заболевания.

Классификация злокачественных опухолей основана на цитологической дифференцировке опухолевых клеток, количестве митозов и структурной атипии. Выделяют от 2 (низкодифференцированные и высокодифференцированные) до 4 категорий злокачественных опухолей. Классификационные схемы зависят от формы неоплазии и в этом разделе не детализированы, общим для них является определение, насколько опухолевая ткань напоминает исходную нормальную ткань. Гистологические классификации опухолей полезны, однако корреляции между гистологическим строением и биологическим поведением опухоли очень слабые. Трудности в выборе четких критериев обуславливают использование в некоторых случаях описательных характеристик опухолей, например «высокодифференцированная муцинсекретирующая аденокарцинома желудка» или «низкодифференцированная аденокарцинома поджелудочной железы». В общем определение уровня дифференцировки опухоли имеет меньшее клиническое значение по сравнению со стадией заболевания (за некоторыми исключениями, например при мягкотканых саркомах).

В основе стадирования новообразований лежат размер первичной опухоли, степень ее распространения в регионарные лимфатические узлы и наличие (или отсутствие) отдаленных метастазов. Базу классификации опухолей составляют разработки American Joint Committee on Cancer Staging.

Для определения стадии опухоли используют классификацию, называемую *системой TNM*: T (Tumor) — обозначение первичной опухоли, N (Node) — вовлеченность регионарных лимфатических узлов, M (Metastasis) — метастазирование во внутренние органы. В системе TNM увеличение размера первичной опухоли указывают как T1–T4, T0 означает изменения *in situ*. N0 — отсутствие метастазов в лимфатических узлах, в то время как N1–N3 соответствуют прогрессирующему поражению лимфатических узлов. M0 — отсутствие отдаленных метастазов, а M1 и M2 — наличие метастазов в отдаленных органах с учетом их количества.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

С каждым годом лабораторная диагностика становится все более комплексной, сложной и специализированной. Фактически для каждой опухоли эксперты выделяют несколько подкатегорий; подчас нам приходится идти впереди наших возможностей. В каждой части данного раздела предпринята попытка представить современный уровень развития методов без их детализации.

Гистологические и цитологические методы. В большинстве случаев лабораторная диагностика двух крайних вариантов опухолей — доброкачественных и злокачественных — не вызывает проблем. Однако существуют так называемые *пограничные опухоли*, когда диагностический поиск следует проводить очень осторожно и тщательно. Необходимо подчеркнуть важность взаимодействия клиницистов (в основном хирургов) и патологоанатомов в постановке правильного диагноза.

Клиницисты имеют тенденцию недооценивать свой вклад в диагностику опухолей, однако клинические данные для постановки точного патологоанатомического диагноза чрезвычайно важны. Индуцированные радиацией изменения кожи или слизистой оболочки нередко напоминают таковые при злокачественных опухолях, а гистологические изменения в области заживающего перелома похожи на ткань остеосаркомы. Точность лабораторной диагностики опухолей зависит от качества образца, предоставленного для экспертизы. Образец должен быть адекватным, репрезентативным и сохранным. Существует несколько способов изъятия материала: (1) эксцизия и биопсия; (2) тонкоигольная аспирационная биопсия; (3) цитологический мазок.

Эксцизия и биопсия. Необходимо помнить, что иногда выполнить биопсию невозможно из-за малых размеров новообразования. Следует также понимать, что в крупных опухолях нужно выбрать правильное место для биопсии, т.к. краевая зона, возможно, не будет репрезентативной, а центр опухоли в значительной степени некротизирован. Необходима правильная фиксация образца, а именно полное погружение образца в фиксатор (обычно в раствор формалина, но возможно использование и других растворов). Для электронной микроскопии материал подвергают специальной фиксации (например, в глутаральдегиде), а для оптимального определения гормонов, рецепторов и других молекул — замораживанию. Изучение замороженных срезов в ряде случаев является незаменимым исследованием, например при определении природы опухоли или выявлении опухолевых клеток в краях резекции при полной эксцизии новообразования. Этот метод, при котором образец быстро замораживают и нарезают, позволяет провести гистологическую оценку в течение нескольких минут. Такая диагностика, проведенная опытным специалистом, очень достоверна, тем не менее существуют особые случаи, когда необходимо улучшить качество гистологических препаратов (путем длительной обработки материала),

например при таких крайне радикальных операциях, как ампутация конечностей. При этом лучше подождать несколько дней, чем выполнить неадекватную или ненужную операцию вследствие неточной диагностики.

Тонкоигольная аспирационная биопсия. Этот метод заключается в аспирации клеток из ткани с последующим цитологическим исследованием мазков. Хирургического изъятия материала не нужно. Такую биопсию используют, как правило, при наличии легко пальпируемых опухолей молочной железы, щитовидной железы, слюнных желез и лимфатических узлов. Современные методы воспроизведения изображения позволяют применять метод при исследовании глубоких структур, таких как печень, поджелудочная железа и тазовые лимфатические узлы, что избавляет пациента от дополнительного хирургического вмешательства и сопутствующего риска. Тонкоигольная аспирационная биопсия является более быстрым методом по сравнению с обычной игольной биопсией, менее инвазивна и сопряжена с меньшим риском. Хотя существуют некоторые трудности (например, маленький размер опухоли или ошибка выборочного исследования), тем не менее метод характеризуется высокой надежностью и скоростью.

Цитологическое исследование мазков, окрашенных по Папаниколау. Такое исследование мазков проводят для диагностики злокачественных опухолей (см. главу 22). Его широко используют для выявления карциномы шейки матки (часто на стадии злокачественных опухолей *in situ*), а также многих других форм предопухолевых состояний и злокачественных новообразований, например эндометриальной или бронхогенной карциномы, рака мочевого пузыря, предстательной железы и карциномы желудка. Метод также позволяет идентифицировать опухолевые клетки в перитонеальной, плевральной, суставной и спинномозговой жидкостях. Для выявления других форм неоплазий цитологические мазки используют реже.

Как указывалось ранее, опухолевые клетки по сравнению с другими клетками в меньшей степени связаны друг с другом, а также обладают свойствами *анаплазии* (клеточной атипии), что указывает на их опухолевую природу (рис. 7.47, 7.48). В отличие от гистологической диагностики при цитологическом исследовании суждения должны основываться на изменениях каждой клетки или групп клеток, при этом нет возможности оценить потерю ориентации опухолевыми клетками и (самое главное) наличие их инвазии в подлежащие ткани. Этот метод позволяет дифференцировать нормальные, диспластические и опухолевые клетки и высказать подозрение о карциноме *in situ*. Эффективный контроль рака шейки матки — лучшее подтверждение ценности цитологического метода.

Гистологический метод и эксфолиативная цитология остаются обычными методами диагностики злокачественных опухолей, однако современный патологоанатом использует постоянно пополняющийся арсенал современных технологий, что расширяет возможности диагностики. Иммуногистохимическое исследование — широко используемый метод, в то же время быстро

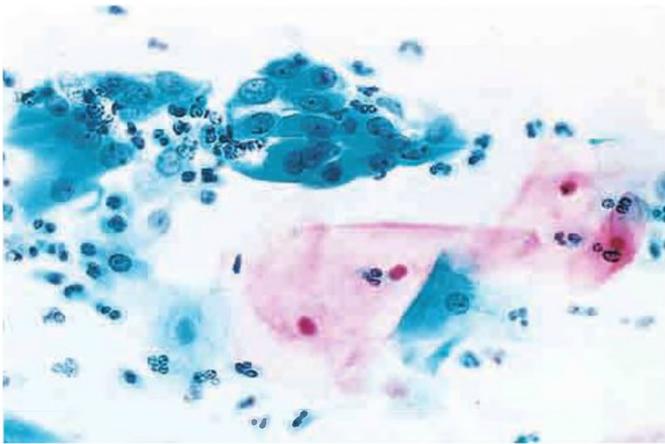


РИС. 7.47 Нормальный мазок из шейки матки. Визуализируются большие клетки плоского эпителия с мелкими ядрами и клетки метаплазированного эпителия, между которыми располагаются нейтрофилы. Атипичные клетки отсутствуют [предоставлено Dr. P.K. Gupta, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA].

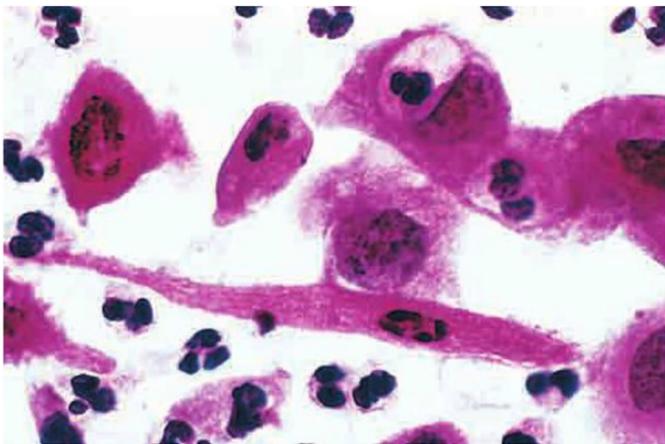


РИС. 7.48 Патологический мазок, содержащий пласт опухолевых клеток с полиморфными, крупными гиперхромными ядрами, между которыми располагаются нейтрофилы. Отмечается ядерный полиморфизм, а также видна одна фигура митоза [предоставлено Dr. P.K. Gupta, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA].

развиваются методы молекулярной диагностики и начинают использоваться в качестве рутинных. Далее приведем основные характеристики этих диагностических методов.

Иммуногистохимическое исследование. Доступность специфических антител значительно расширила возможности идентификации белковых продуктов клеток и поверхностных клеточных маркеров. Приведем примеры значимости использования иммуногистохимического исследования в диагностике и контроле злокачественных опухолей:

- *классификация недифференцированных злокачественных опухолей.* Злокачественные опухоли различного происхождения с нарушением дифференцировки напоминают друг друга. Такие опухоли бывает трудно различить на основании срезов, окрашенных гематоксилином и эозином

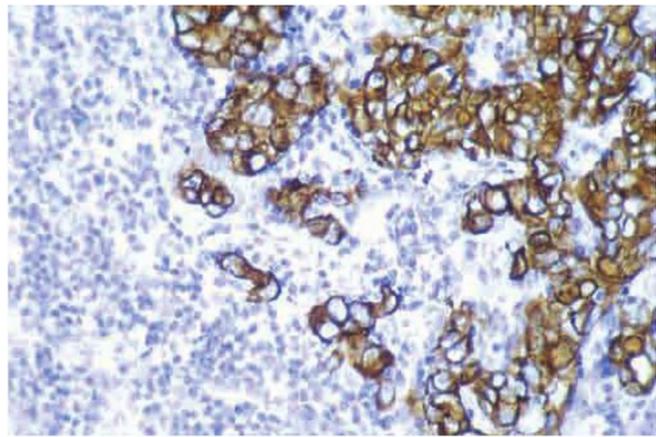


РИС. 7.49 Иммунопероксидазная реакция с антителами к цитокератинам в ткани опухоли эпителиального происхождения (карциномы) [предоставлено Dr. Melissa Upton, University of Washington, Seattle, WA].

(рутинное окрашивание). Например, некоторые анапластические карциномы, лимфомы, меланомы и саркомы могут иметь похожий вид при гистологическом исследовании, однако они отличаются методами лечения и прогнозом. В таких случаях выявление антител к промежуточным филаментам отражает наличие клеток солидных опухолей, что имеет диагностическую ценность. Например, иммуногистохимическое выявление цитокератинов подтверждает эпителиальную природу опухоли (карциному) (рис. 7.49), а присутствие десмина является специфическим для опухолей мышечного происхождения — миосарком;

- *определение локализации и происхождения первичной опухоли по исследованию метастазов.* Многие пациенты со злокачественными опухолями впервые обращаются к врачу уже на стадии метастазирования. В ряде случаев локализация первичной опухоли очевидна или ее возможно определить клиническими и радиологическими методами. В тех случаях, когда локализация первичной опухоли не ясна, может быть полезным иммуногистохимическое выявление ткане- или органоспецифических антигенов в биоптатах метастазов. Например, простат-специфический антиген (PSA) и тиреоглобулин являются маркерами карцином предстательной железы и щитовидной железы соответственно;
- *определение молекул, имеющих прогностическое и терапевтическое значение.* Иммуногистохимическое определение рецепторов гормонов (эстрогенных/прогестероновых) при раке молочной железы имеет помимо прогностического значения (рецептор-положительный рак молочной железы имеет лучший прогноз) и терапевтическое значение при оценке чувствительности к антигормональной терапии (см. главу 23). Также иммуногистохимически при раке молочной железы может быть выявлен белковый продукт онкогена *ERBB2* (рак молочной железы с повы-

шенной экспрессией ERBB2 в целом имеет худший прогноз). Обычно при гиперэкспрессии ERBB2 определяют амплификацию участка хромосомы с геном *ERBB2* методом FISH (см. далее).

Проточная цитометрия. Проточная цитометрия позволяет быстро и количественно оценить ряд индивидуальных характеристик опухолевых клеток, например наличие мембранных антигенов и ДНК. Проточная цитометрия доказала свое значение для идентификации и классификации опухолей Т- и В-клеточного, а также мононуклеарного происхождения (о моноклональных антителах к антигенам клеток крови и лимфы см. главу 13).

Молекулярная диагностика. Для диагностики опухолей и прогнозирования исхода применяют молекулярные методы (некоторые устоявшиеся, другие разрабатываются). Задачи молекулярной диагностики:

- **диагностика злокачественных опухолей.** Молекулярные методы не относятся к основным методам первичной диагностики злокачественных опухолей, но чрезвычайно важны в ряде случаев. Молекулярные методы полезны в дифференциальной диагностике доброкачественной (поликлональной) пролиферации Т- и В-клеток и злокачественной (моноклональной). Поскольку каждая Т- и В-клетка имеет уникальную группировку генов антигенного рецептора (см. главу 6), обнаружение с помощью ПЦР рецептора Т-клеток или генов Ig позволяет дифференцировать моноклональные (относящиеся к новообразованиям) и поликлональные (реактивные) клеточные пролифераты. Поскольку во многих опухолях системы кроветворения (лейкемиях и лимфомах) и в некоторых паренхиматозных неоплазиях обнаруживаются специфические транслокации, которые активируют онкогены, диагноз можно поставить, обнаружив их. Выявление таких транслокаций обычно осуществляют методами рутинного цитогенетического анализа или методом FISH [189] (см. главу 5). В ряде случаев молекулярные методы, такие как ПЦР, позволяют выявить минимальную остаточную болезнь, которая не определяется при обычном анализе. В диагностике сарком (см. главу 26), содержащих характерные транслокации, также помогают молекулярные технологии, поскольку приготовление хромосомных препаратов из солидных опухолей затруднительно. Например, многие саркомы у детей, образно называемые опухолями из мелких синих клеток, трудно дифференцировать на основании только морфологии (см. главу 10). Однако наличие в такой опухоли транслокации $t(11;22)(q24;q12)$, выявленной с помощью ПЦР, подтверждает диагноз «саркома Юинга» [190]. Молекулярный цитогенетический метод, носящий название *спектрального карiotипирования*, обладает высокой чувствительностью и позволяет изучать все хромосомы одновременно [191]. Этот метод основан на 24-цветовой гамме окрашивания хромосом смесью флуорохромов, по-

зволяет выявлять любые нарушения хромосом в опухолевых клетках, даже небольшие скрытые транслокации и вставки (см. главу 5; см. рис. 5.35). С помощью этого метода можно также определить происхождение неидентифицированных хромосом, называемых *маркерными хромосомами*, обнаруживаемых во многих злокачественных опухолях системы кроветворения. Другой доступный метод — *сравнительная геномная гибридизация* (в настоящее время его используют в формате микрочипирования). Этот метод позволяет изучать хромосомный профиль опухолевых клеток. Применение ДНК-микрочипов (см. далее), тилинг-чипов, которые покрывают весь геном человека, или SNP-чипов позволяет изучать амплификацию и делецию генов с высокой точностью;

- **прогноз злокачественных опухолей.** Определенные генетические изменения связаны с плохим прогнозом, следовательно, наличие таких изменений определяет тактику лечения пациента. Например, амплификация гена *N-MYC* и делеция 1p предвещают плохой прогноз при нейробластоме, а амплификация *HER2/Neu* при раке молочной железы свидетельствует о возможности эффективного использования терапии антителами к рецептору ERBB2. Генетические изменения можно определить цитогенетически либо с помощью метода FISH или ПЦР. Пациенты, имеющие олигодендроглиомы с единственной генетической аномалией в виде утраты хромосом 1p и 19q, отличаются длительной выживаемостью и лучшим ответом на терапию по сравнению с теми, кто имеет интактные хромосомы 1p и 19q в сочетании с амплификацией рецепторов EGF [192];
- **обнаружение минимальной остаточной болезни.** Другое направление молекулярных методов — обнаружение минимальной остаточной болезни после лечения пациентов с лейкемией либо лимфомой или рецидива. Для этого используют мониторинг амплификации методом ПЦР последовательностей нуклеиновых кислот, уникальных для определенного клона опухолевых клеток. Например, обнаружение методом ПЦР транскриптов *BCR-ABL* позволяет представить масштаб минимальной остаточной болезни у пациентов, получающих лечение по поводу хронической миелоидной лейкемии. Обнаружение специфической мутации гена *KRAS* в образцах стула пациентов, перенесших ранее лечение по поводу рака толстой кишки, свидетельствует о возможном рецидиве опухоли. Прогностическое значение минимальной остаточной болезни определяют при острой лимфобластной лейкемии и оценивают при других опухолях;
- **диагностика наследственной предрасположенности к злокачественным опухолям.** Мутации в зародышевых клетках некоторых генов-супрессоров опухолей, таких как *BRCA1*, *BRCA2*, а также протоонкогена *RET* увеличивают риск развития у пациента определенных форм злокачественных

опухолей. Обнаружение этих мутантных аллелей позволяет врачу разработать «агрессивный» протокол скрининга, рассмотреть возможность профилактического хирургического вмешательства, а также провести генетическое консультирование родственников. При диагностике наследственной предрасположенности определяют специфические мутации (например, гена *RET*) или проводят секвенирование всего гена. Последнее необходимо в случаях, когда существует несколько мутаций в гене, связанных с развитием опухоли. Выявление таких мутаций — достаточно прогрессивный метод профилактики, однако следует учитывать этическую сторону диагностики состояния предболезни.

Молекулярные профили опухолей

До недавнего времени объектами исследований экспрессии генов были отдельные гены. Однако после появления методов, позволяющих изучать экспрессию всех генов генома одновременно, все изменилось [193, 194]. Сейчас для крупномасштабных исследований экспрессии генов наиболее часто используют технологию ДНК-микрочипирования. Существует два метода анализа чипов ДНК, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Продукты ПЦР клонированных генов или олигонуклеотиды из генов, которые исследуют, наносят в виде пятен на стекло. Чипы высокой плотности могут содержать более 2 млн элементов. Затем эти генные чипы гибридизируют с образцами, приготовленными из опухоли и контрольной ткани (образцы обычно представлены комплементарными ДНК-копиями РНК, экстрагированной из опухоли и пораженных тканей), мечеными флуорохромом. Потом выполняют лазерное сканирование с высоким разрешением (рис. 7.50) и регистрируют флуоресцентные сигналы, исходящие от каждого пятна. Затем с этими данными можно проводить разнообразные виды анализа.

Одним из наиболее полезных в онкологии является метод иерархической группировки, позволяющий оценить с многих точек зрения молекулярную гетерогенность и биологическое поведение опухоли. Можно определить профиль экспрессии опухолей с различными исходами, например рецидивирующий и нерезидивирующий рак молочной железы. Методом иерархической группировки выявлено небольшое (будем надеяться) количество генов, которыми и отличаются эти опухоли и по которым можно предсказать поведение опухолей. Таким образом, есть надежда, что профили экспрессии генов позволят стратифицировать пациентов по риску и ответу на лечение на более высоком уровне и точнее, чем гистологическое исследование и стадирование опухоли. С помощью молекулярного анализа было установлено, что фенотипически идентичные крупноклеточные В-лимфомы (см. главу 13) у различных пациентов являются гетерогенными (относительно их генного выражения). Тем не менее на основании различий в экспрессии генов опухолей, имеющих одинаковый фенотип, опухоли можно раз-

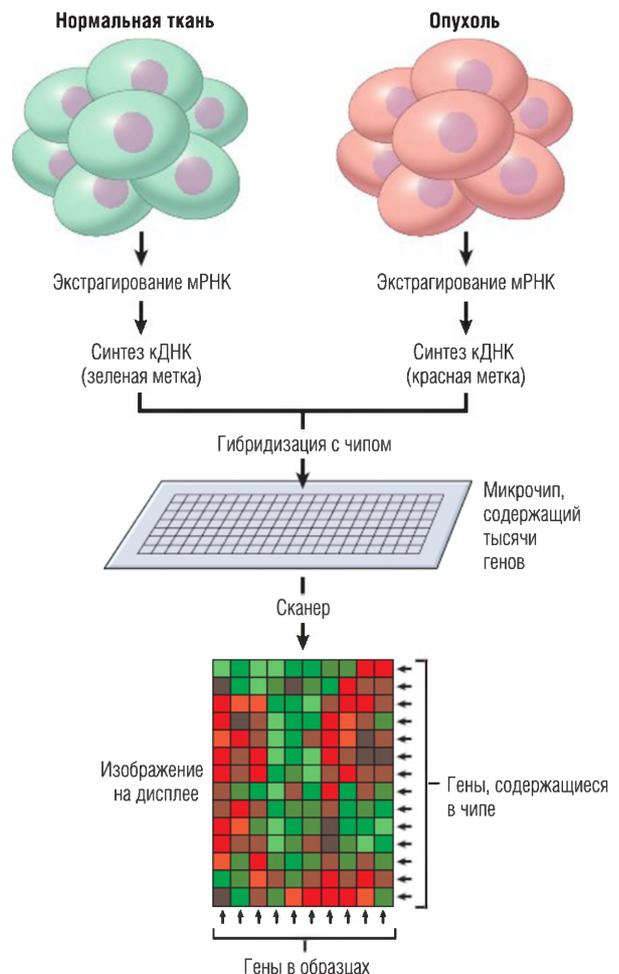


РИС. 7.50 Стадии анализа глобальной экспрессии генов методом ДНК-микрочипирования. РНК экстрагируют из образцов нормальной и опухолевой тканей. Для каждого образца синтезируют комплементарную ДНК (кДНК) с флуоресцентной меткой (в данном случае зеленые молекулы использовали для нормальной кДНК, а красные молекулы — для опухолевой кДНК). Чип состоит из плотной стеклянной подложки с фрагментами ДНК из тысяч известных генов, нанесенными в виде пятен. Меченые кДНК из опухоли и нормальной ткани смешивают, наносят на чип. Происходит гибридизация с чипом. Флуоресцентные сигналы при сканировании чипа конфокальным лазером фиксируют и загружают в компьютер для анализа (красные участки соответствуют более высокой экспрессии генов в опухолях, зеленые — более высокой экспрессии в нормальных тканях, черные означают отсутствие различий). На дисплее все горизонтальные линии соответствуют генам, содержащимся в чипе; каждая вертикальная линия — одному образцу. мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

делить на подгруппы по выживаемости пациентов [195].

Большой проблемой в анализе экспрессии генов является гетерогенность опухолевой ткани, наличие в образцах соединительнотканной стромы, воспалительного инфильтрата и фрагментов нормальной ткани. Единственный выход из этой ситуации — получать «чистую» опухоль или маленькие ее части с помощью *лазерной микродиссекции* (опухолевые клетки вырезают сфокусированным лазером под микроскопом, материал помещают в небольшую пробирку и используют для выделения ДНК и РНК).

Использование молекулярного профиля опухолей будет расширяться и совершенствоваться, но кое-что уже сделано. Наиболее известные результаты касаются профиля экспрессии генов рака молочной железы. Помимо идентификации новых подтипов рака молочной железы были выявлены 70 сигнатурных мутаций генов, имеющих прогностическое значение [196]. Установлено, что сигнатурные мутации — мощный предиктор заболевания у молодых женщин (особенно в прогнозировании метастазов в течение 5 лет после установления диагноза). Прогноз, определенный по генетическому профилю экспрессии, хорошо коррелирует с гистологической классификацией и эстрогенным рецепторным статусом, но не коррелирует с лимфогенным распространением опухоли. В настоящее время для оценки риска рецидива и ответа на химиотерапию в группе женщин с раком молочной железы используют панель из 21 гена [197].

Развитие новых платформ для микрочипов и технологий, например высокопроизводительного секвенирования, позволяет создать классификацию всех генетических изменений в опухолевых клетках. Сравнительная геномная гибридизация на основе чипов дает возможность выявлять такие изменения генов, как амплификация и делеция, и сопоставлять с экспрессией генов. SNP-чипы, охватывающие весь геном, можно использовать для расширенного анализа генома (см. главу 5) и определения риска злокачественных опухолей [198–200]. Тилинг-чип всего генома применяют для выявления новых транскриптов, промоторов и мест сплайсинга. Тилинг-чип также может быть полезен в идентификации эпигенетических изменений, например метилирования ДНК, а в комбинации с техникой иммунопреципитации хроматина получают карту сайтов хроматиновых маркеров, а также мест связывания факторов транскрипции. Высокопроизводительное ресеквенирование, позволяющее генерировать сотни миллионов — миллиарды пар оснований за один цикл, помогает идентифицировать неизвестные химерные белковые продукты гибридных генов, а также осуществить эффективное ресеквенирование всего генома опухолевой клетки [201].

Новым горизонтом молекулярных технологий для глобального анализа злокачественных опухолей является *протеомика* — метод, позволяющий изучать профиль белков ткани, сыворотки крови и других жидкостей тела. Известно, что уровни мРНК регулируются посттрансляционно, но непонятно, каким образом уровень белков (молекул, участвующих в клеточных процессах) коррелирует с уровнями мРНК. В настоящее время развиваются такие технологии, как масс-спектроскопия и чипирование антител, позволяющие глобально изучать белки.

Развитие новых технологий глобального молекулярного анализа опухолей заставляет некоторых ученых предсказывать закат гистопатологии и считать существующие методы диагностики опухолей сродни колдовским гаданиям. Безусловно, невозможно игнорировать успехи экспериментальной медицины и новых мощных методов молекулярного анализа. Однако не всегда новый метод должен заменять старый.

Напротив, наиболее точной диагностики злокачественных опухолей и исходов можно достичь использованием морфологических и молекулярных методов диагностики в комплексе.

Маркеры опухоли

Биохимический анализ связанных с опухолью ферментов, гормонов и других маркеров в крови нельзя использовать для окончательной диагностики злокачественных опухолей, однако такое исследование помогает выявить рак, а в некоторых случаях оценить эффективность лечения или обнаружить рецидив опухоли. Описано множество маркеров опухоли, и ежегодно выявляют новые, но только некоторые из них прошли испытание временем и доказали клиническую значимость.

Использование маркеров, перечисленных в табл. 7.12, описано в разделах, посвященных определенным формам опухолей, поэтому приведем лишь несколько примеров. PSA используют при скрининге аденокарциномы предстательной железы; этот антиген — один из наиболее востребованных и характерных онкомаркеров в клинической практике [202]. Подозрение на карциному предстательной железы может возникнуть при повышении уровня PSA в крови. Однако при использовании PSA в качестве маркера при скрининге появляются проблемы, возникающие фактически при изучении любого онкомаркера. Хотя уровни PSA обычно повышаются при злокачественных опухолях, тем не менее увеличение количества PSA также характерно и для доброкачественной гиперплазии предстательной железы (см. главу 18). Кроме того, нет такого уровня PSA, который гарантирует отсутствие рака предстательной железы. Таким образом, к недостаткам этого теста следует отнести низкие чувствительность и специфичность. Среди других онкомаркеров, иногда используемых в клинической практике, назовем карциноэмбриональный антиген, обнаруживаемый при карциномах толстой кишки, поджелудочной железы, желудка и молочной железы, и α -фетопротеин, продуцируемый гепатоцеллюлярной карциномой, опухолями гонад желточного мешка и, реже, тератокарциномами и эмбрионально-клеточными карциномами. К сожалению, так же как и PSA, указанные маркеры нередко присутствуют при различных патологических процессах, не относящихся к новообразованиям. Таким образом, определение карциноэмбрионального антигена и α -фетопротеина в онкологии характеризуется недостаточными специфичностью и чувствительностью для раннего обнаружения злокачественных опухолей. В настоящее время эти маркеры используют для диагностики рецидива после удаления опухоли. При успешной резекции данные маркеры в крови не обнаруживаются, а их появление почти всегда свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Другими широко используемыми маркерами являются человеческий хорионический гонадотропин для тестикулярных опухолей, СА-125 для рака яичников, Ig для множественной миеломы и других плазмоклеточных опухолей. Разработаны тесты для определения маркеров опухоли в крови и жидкостях тела — мутант-

ТАБЛИЦА 7.12 Некоторые маркеры опухоли

Гормоны	
Человеческий хорионический гонадотропин	Трофобластические опухоли, несеминомные опухоли яичка
Кальцитонин	Медуллярная карцинома щитовидной железы
Катехоламины и метаболиты	Феохромоцитома и подобные опухоли
Эктопические гормоны	Паранеопластические синдромы (см. табл. 7.11)
Онкофетальные антигены	
α -Фетопrotein	Гепатоцеллюлярный рак, несеминомные герминативные опухоли яичка
Карциноэмбриональный антиген	Карциномы толстой кишки, поджелудочной железы, легкого, желудка и опухоли сердца
Изоферменты	
Простатическая кислая фосфатаза	Рак предстательной железы
Нейрон-специфическая енолаза	Мелкоклеточный рак легкого, нейробластома
Специфические белки	
Иммуноглобулины	Множественная миелома и другие гаммапатии
Простат-специфический антиген и простат-специфический мембранный антиген	Рак предстательной железы
Муцины и другие гликопротеины	
CA-125	Рак яичников
CA-19-9	Рак толстой кишки, поджелудочной железы
CA-15-3	Рак молочной железы
Новые молекулярные маркеры	
Мутантные p53, APC, RAS в стуле и сыворотке	Рак толстой кишки
Мутантные p53 и RAS в стуле и сыворотке	Рак поджелудочной железы
Мутантные p53 и RAS в мокроте и сыворотке	Рак легкого
Мутантный p53 в моче	Рак мочевого пузыря

ные *APC*, *p53*, *RAS* (в стуле больных колоректальной карциномой), мутантный *p53* и метилированные гены (в мокроте при раке легкого, а в слюне — при злокачественных опухолях головы и шеи), мутантный *p53* (в моче при раке мочевого пузыря).

ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A et al.: Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71, 2008.
- Willis R: *The Spread of Tumors in the Human Body*. London, Butterworth, 1952.
- Fusco A, Fedele M: Roles of HMG A proteins in cancer. *Nat Rev Cancer* 7:899, 2007.
- Morrison SJ, Spradling C: Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. *Cell* 132:598, 2008.
- Jordan C, Guzman M, Noble M: Cancer stem cells. *N Engl J Med* 355:1253, 2006.
- Ward R, Dirks P: Cancer stem cells: at the headwaters of tumor development. *Annu Rev Pathol* 2:175, 2007.
- Al-Hajj M et al.: Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:3983, 2003.
- O'Brien CA et al.: A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 445:106, 2007.
- Quintana E et al.: Efficient tumor formation by single human melanoma cells. *Nature* 456:593, 2008.
- Park IK et al.: Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells. *Nature* 423:302, 2003.
- Padera T et al.: Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics. *Science* 296:1883, 2002.
- Choi S-H et al.: Clinicopathologic analysis of sentinel lymph node mapping in early breast cancer. *Breast J* 9:153, 2003.
- Covens A: Sentinel lymph nodes. *Cancer* 97:2945, 2003.
- Ghafoor A et al.: Cancer statistics for African Americans. *CA Cancer J Clin* 52:326, 2002.
- O'Brien K et al.: Cancer statistics for Hispanics, 2003. *CA Cancer J Clin* 53:208, 2003.
- Parkin DM: Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2:533, 2001.
- Parkin DM et al.: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74, 2005.
- Calle E, Kaaks R: Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4:579, 2004.
- Knudson AG: Cancer genetics. *Am J Med Genet* 111:96, 2002.
- Narod S: Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene* 25:5832, 2005.
- Rustgi A: The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev* 21:2525, 2007.
- Easton D et al.: Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 447:1087, 2007.
- Pho LG et al.: Melanoma genetics: a review of genetic factors and clinical phenotypes in familial melanoma. *Curr Opin Oncol* 18:173, 2006.
- Tlsty TD, Coussens LM: Tumor stroma and regulation of cancer development. *Annu Rev Pathol* 1:119, 2006.
- Sinicrope FA: Targeting cyclooxygenase-2 for prevention and therapy of colorectal cancer. *Mol Carcinog* 45:447, 2006.
- Howe LR, Dannenberg AJ: A role for cyclooxygenase-2 inhibitors in the prevention and treatment of cancer. *Semin Oncol* 29:111, 2002.
- Gale RE: Evaluation of clonality in myeloid stem-cell disorders. *Semin Hematol* 36:361, 1999.

28. Santarosa M, Ashworth A: Haploinsufficiency for tumour suppressor genes: when you don't need to go all the way. *Biochim Biophys Acta* 1654:105, 2004.
29. Zhang W et al.: MicroRNAs in tumorigenesis: a primer. *Am J Pathol* 171:728, 2007.
30. Rana TM: Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:23, 2007.
31. Loeb LA et al.: Multiple mutations and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:776, 2003.
32. Weinberg RA, Hanahan D: The hallmarks of cancer. *Cell* 100:57, 2000.
33. Halazonetis TD et al.: An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *Science* 319:1352, 2008.
34. Kern SE: Progressive genetic abnormalities in human neoplasia. In Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA et al (eds): *The Molecular Basis of Cancer*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 41.
35. Plaza-Menacho I et al.: Current concepts in RET-related genetics, signaling and therapeutics. *Trends Genet* 22:627, 2006.
36. Lakhani VT et al.: The multiple endocrine neoplasia syndromes. *Annu Rev Med* 58:253, 2007.
37. Badalamenti G et al.: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features. *Ann Oncol* 18 (Suppl 6):vi36, 2007.
38. Rowinsky EK: The erbB family: targets for therapeutic development against cancer and therapeutic strategies using monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Annu Rev Med* 55:433, 2004.
39. Hudis C: Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 357:39, 2007.
40. Malumbres M, Barbacid M: *RAS* oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 3:459, 2003.
41. Jaffee EM et al.: Focus on pancreas cancer. *Cancer Cell* 2:25, 2002.
42. Minna JD et al.: Focus on lung cancer. *Cancer Cell* 1:49, 2002.
43. Hingorani SR, Tuveson DA: Ras redux: rethinking how and where Ras acts. *Curr Opin Genet Dev* 13:6, 2003.
44. Michaloglou C et al.: BRAF600 in benign and malignant human tumours. *Oncogene* 27:877, 2007.
45. Pollock P et al.: High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 33:19, 2003.
46. Krause DS, Van Eetten RA: Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 353:172, 2005.
47. Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 349:1451, 2003.
48. Kurzrock R et al.: Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 138:819, 2003.
49. Sattler M, Griffin JD: Molecular mechanisms of transformation by the *BCR-ABL* oncogene. *Semin Hematol* 40:4, 2003.
50. Sharma SV and Settleman J: Oncogene addiction: setting the stage for molecularly targeted cancer therapy. *Genes and Development* 21:3214, 2007.
51. Campbell PJ, Green AR: The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 355:2452, 2006.
52. Patel JH et al.: Analysis of genomic targets reveals complex functions of MYC. *Nat Rev Cancer* 4:562, 2004.
53. Adhikary S, Eilers M: Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6:635, 2005.
54. Dominguez-Sola D et al.: Non-transcriptional control of DNA replication by c-Myc. *Nature* 448:445, 2007.
55. Meyer N et al.: The Oscar-worthy role of Myc in apoptosis. *Semin Cancer Biol* 16:275, 2006.
56. Chu I et al.: The Cdk inhibitor p27 in human cancer: prognostic potential and relevance to anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 8:253, 2008.
57. Kim WY, Sharpless NE: The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. *Cell* 127:265, 2006.
58. Bartek J, Lukas J: Mammalian G₁- and S-phase checkpoints in response to DNA damage. *Curr Opin Cell Biol* 13:738, 2001.
59. Kastan MB, Bartek J: Cell cycle checkpoints and cancer. *Nature* 432:316, 2004.
60. Knudson A: Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer* 1:157, 2001.
61. Kaelin WG: von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol* 2:145, 2007.
62. Massague J: G₁ cell-cycle control and cancer. *Nature* 432:298, 2004.
63. Ji P et al.: An Rb–Skp2–p27 pathway mediates acute cell cycle inhibition by Rb and is retained in a partial-penetrance Rb mutant. *Mol Cell* 16:47, 2004.
64. Binne UK et al.: Retinoblastoma protein and anaphase-promoting complex physically interact and functionally cooperate during cell-cycle exit. *Nature Cell Biol* 9:225, 2007.
65. Skapek SX et al.: Regulation of cell lineage specification by the retinoblastoma tumor suppressor. *Oncogene* 25:5268, 2006.
66. Macaluso M et al.: Rb family proteins as modulators of gene expression and new aspects regarding the interaction with chromatin remodeling enzymes. *Oncogene* 25:5263, 2006.
67. Ajioka I et al.: Differentiated horizontal interneurons clonally expand to form metastatic retinoblastoma in mice. *Cell* 131:378, 2007.
68. Sherr CJ, McCormick F: The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell* 2:103, 2002.
69. Vousden K, Lane D: p53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:275, 2007.
70. Frebourg T et al.: Germ-line p53 mutations in 15 families with Li Fraumeni syndrome. *Am J Hum Genet* 56:608, 1995.
71. Nichols KE et al.: Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:83, 2001.
72. Onel K, Cordon-Cardo C: MDM2 and prognosis. *Mol Cancer Res* 2:1, 2004.
73. Shmueli A, Oren M: Regulation of p53 by Mdm2: fate is in the numbers. *Mol Cell* 13:4, 2004.
74. Wei CL et al.: A global map of p53 transcription-factor binding sites in the human genome. *Cell* 124: 207, 2006.
75. Riley T et al.: Transcriptional control of human p53-regulated genes. *Nature Rev Mol Cell Biol* 402:402, 2008.
76. He L et al.: microRNAs join the p53 network — another piece in the tumour-suppression puzzle. *Nat Rev Cancer* 7:819, 2007.
77. Shiloh Y: The ATM-mediated DNA-damage response: taking shape. *Trends Biochem Sci* 31:402, 2006.
78. Cimprich KA, Cortez D: ATR: an essential regulator of genome integrity. *Nature Rev Med* 9:616, 2008.
79. Di Micco R et al.: Breaking news: high-speed race ends in arrest — how oncogenes induce senescence. *Trends Cell Biol* 17:529, 2007.
80. Murray-Zmijewski et al.: A complex barcode underlies the heterogeneous response of p53 to stress. *Nature Rev Med* 9:702, 2008.
81. Deyoung M, Ellisen L: p63 and p73 in human cancer: defining the network. *Oncogene* 26:5169, 2007.
82. Ratovitski E et al.: p63 and p73: teammates or adversaries? *Cancer Cell* 9:1, 2006.
83. Leong C et al.: The p63/p73 network mediates chemosensitivity to cisplatin in a biologically defined subset of primary breast cancers. *J Clin Invest* 117:1370, 2007.
84. Shibata H et al.: Rapid colorectal adenoma formation initiated by conditional targeting of the *Apc* gene. *Science* 278:120, 1997.
85. Polakis P: The many ways of Wnt in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 17:45, 2007.
86. Wei Y et al.: Activation of b-catenin in epithelial and mesenchymal hepatoblastomas. *Oncogene* 19:498, 2000.
87. Hirohashi S, Kanai Y: Cell adhesion system and human cancer morphogenesis. *Cancer Sci* 94:575, 2003.
88. Thiery J, Sleeman J: Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:131, 2006.
89. Bierie B, Moses H: Tumour microenvironment: TGF β : the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nat Rev Cancer* 6:506, 2006.

90. Jiang B-H, Liu L-Z: PI3K/PTEN signaling in tumorigenesis and angiogenesis. *Biochim Biophys Acta* 1784:150, 2008.
91. Chaloub N, Baker SJ: PTEN and PI3-kinase pathway in cancer. *Ann Rev Path Mech Dis* 4:97, 2009.
92. Gutmann D, Collins F (eds): Neurofibromatosis 1, 2nd ed. In Vogelstein B, Kinzler K (eds): *The Genetic Basis of Human Cancer*. New York, McGraw-Hill, 2002, p 417–437.
93. MacCollin M, Gusella J (eds): Neurofibromatosis 2. In Vogelstein B, Kinzler K (eds): *The Genetic Basis of Human Cancer*. New York, McGraw-Hill, 2002, p 439.
94. Harvey K, Tapon N: The Salvador-Warts-Hippo pathway — an emerging tumour-suppressor network. *Nat Rev Cancer* 7:182, 2007.
95. Haber D (ed): Wilms tumor. In Vogelstein B, Kinzler K (eds): *The Genetic Basis of Human Cancer*. New York, McGraw-Hill, 2002, p 403.
96. Beachy PA et al.: Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature* 432:324, 2004.
97. Evan GI, Vousden KH: Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 411:342, 2001.
98. Korsmeyer SJ: Programmed cell death and the regulation of homeostasis. *Harvey Lect* 95:21, 1999.
99. Igney FH, Krammer PH: Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev Cancer* 2:277, 2002.
100. Green D, Kroemer G: The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science* 305:626, 2004.
101. Danial NN, Korsmeyer SJ: Cell death: critical control points. *Cell* 116:205, 2004.
102. Deng Y et al.: Telomere dysfunction and tumor suppression: the senescence connection. *Nature Rev. Cancer* 8:450, 2008.
103. Sharpless N, DePinho R: Telomeres, stem cells, senescence, and cancer. *J Clin Invest* 113:160, 2004.
104. Nagy J et al.: VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol* 2:251, 2007.
105. Bergers G, Benjamin L: Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 3:401, 2003.
106. Sonpavde G et al.: Bevacizumab in colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:1690, 2004.
107. Noguera-Troise I et al.: Blockade of Dll4 inhibits tumour growth by promoting non-productive angiogenesis. *Nature* 444:1032, 2006.
108. Ridgway J et al.: Inhibition of Dll4 signalling inhibits tumour growth by deregulating angiogenesis. *Nature* 444:1083, 2006.
109. Fidler IJ: The pathogenesis of cancer metastasis: the “seed and soil” hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 3:453, 2003.
110. Bissell MJ, Radisky D: Putting tumours in context. *Nat Rev Cancer* 1:46, 2001.
111. Radisky D, Muschler J, Bissell MJ: Order and disorder: the role of extracellular matrix in epithelial cancer. *Cancer Invest* 20:139, 2002.
112. Overall CM, Kleinfeld O: Validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nature Rev Cancer* 6:227, 2006.
113. Sahai E: Illuminating the metastatic cascade. *Nature Rev Cancer* 7:737, 2007.
114. Epstein RJ: The CXCL12-CXCR4 chemotactic pathway as a target of adjuvant breast cancer therapies. *Nat Rev Cancer* 4:901, 2004.
115. Steeg P: Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med* 12:895, 2006.
116. Ramaswamy S et al.: A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat Genet* 33:49, 2003.
117. Nguyen D, Massague J: Genetic determinants of cancer metastasis. *Nat Rev Genet* 8:341, 2007.
118. Steeg PZ: Metastasis suppressors alter the signal transduction of cancer cells. *Nat Rev Cancer* 3:55, 2003.
119. Tavazoie SF et al.: Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastases. *Nature* 451:157, 2008.
120. Ma L et al.: Tumor invasions and metastases initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature* 449:682, 2008.
121. Peinado H et al.: Snail, ZEB and bHLH factors in tumour progression; an alliance against the epithelial phenotype? *Nature Rev Cancer* 7:415, 2007.
122. Hoeijmakers JH: Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 411:366, 2001.
123. Lynch HT, de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 348:919, 2003.
124. Jiricny J, Marra G: DNA repair defects in colon cancer. *Curr Opin Genet Dev* 13:61, 2003.
125. Friedberg EC: How nucleotide excision repair protects against cancer. *Nat Rev Cancer* 1:22, 2001.
126. Wang W: Emergence of a DNA-damage response network consisting of Fanconi anaemia and BRCA proteins. *Nat Rev Genet* 8:735, 2007.
127. Hickson ID et al.: Role of the Bloom’s syndrome helicase in maintenance of genome stability. *Biochem Soc Trans* 29:201, 2001.
128. Venkatiraman AR: Linking the cellular functions of BRCA gene to cancer pathogenesis and treatment. *Ann Rev Path Mech Dis* 4:435, 2009.
129. Condeelis J, Pollard JW: Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell* 124:263, 2006.
130. Cunha GR et al.: Role of stromal microenvironment in carcinogenesis of prostate. *Int J Cancer* 107:1, 2003.
131. Finak G et al.: Stromal gene expression predicts clinical outcome in breast cancer. *Nat Med* 14:518, 2008.
132. Yeung SJ et al.: Roles of p53, Myc, and HIF1 in regulating glycolysis — the seventh hallmark of cancer. *Cell Mol Life Sci* 2008. Advance Online Publication.
133. DeBerardinis RJ et al.: Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. *Curr Opin Gen Devel* 18:54, 2008.
134. Hsu PP, Sabatini DM: Cancer cell metabolism: warburg and beyond. *Cell* 134:703, 2008.
135. Dang CV et al.: The interplay between MYC and HIF in cancer. *Nature Rev Cancer* 8:51, 2008.
136. Denko NC: Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumor. *Nature Rev Cancer* 8:705, 2008.
137. Tomlins SA et al.: Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 310:644, 2005.
138. Kumar-Sinha C et al.: Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nature Rev Cancer* 8:497, 2008.
139. Hogarty MD, Brodeur GM: Gene amplification in human cancers: biological and clinical significance. In Vogelstein B, Kinzler KW (eds): *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, pp 115–128.
140. Ting A et al.: The cancer epigenome — components and functional correlates. *Genes Dev* 20:3215, 2006.
141. Esteller M: Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 358:1148, 2008.
142. Dutta A, Lee YS: MicroRNA in cancer. *Ann Rev Path Mech Dis* 4:175, 2009.
143. Hahn W, Weinberg R: Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 347:1593, 2002.
144. Wood LD et al.: The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*. 318(5853):1108, 2007.
145. Cichowski K, Hahn WC: Unexpected pieces of the senescence puzzle. *Cell* 133:958, 2008.
146. Tennant R: Chemical carcinogenesis. In Franks LM, Teich NM (eds): *An Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 1997, pp 106–125.
147. Perera F: Environment and cancer: who are susceptible? *Science* 278:1068, 1997.
148. Vineis P et al.: CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: a pooled analysis of 2,451 cases and 3,358 controls. *Int J Cancer* 104:650, 2003.
149. Hecht SS: Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol* 3:461, 2002.
150. Palli D et al.: Biomarkers of dietary intake of micronutrients modulate DNA adduct levels in healthy adults. *Carcinogenesis* 24:739, 2003.

151. Hussain S et al.: *TP53* mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene* 26:2166, 2007.
152. Preston DL et al.: Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 158:220, 2002.
153. Cleaver JE, Crowley E: UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis. *Front Biosci* 7:1024, 2002.
154. Neronova E et al.: Chromosome alterations in cleanup workers sampled years after the Chernobyl accident. *Radiat Res* 160:46, 2003.
155. Matsuoka M, Jeang K.-T: Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer* 7:270, 2007.
156. Grassmann R et al.: Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 Tax. *Oncogene* 24:5976, 2005.
157. McLaughlin-Drubin ME, Munger K: Viruses associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta* 1782:127, 2008.
158. Woodman C et al.: The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 7:11, 2007.
159. zur Hausen H: Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2:342, 2002.
160. Zehbe I et al.: Codon 72 polymorphism of and its association with cervical cancer. *The Lancet* 354:218, 1999.
161. Kutok J, Wang F: Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol* 1:375, 2006.
162. Thorley-Lawson D: Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol* 1:75, 2001.
163. Thorley-Lawson DA, Gross A: Mechanism of disease: persistence of Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 350:1328, 2004.
164. Lindstrom MS, Wiman KG: Role of genetic and epigenetic changes in Burkitt lymphoma. *Semin Cancer Biol* 12:381, 2002.
165. Raab-Traub N: Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol* 12:431, 2002.
166. Tang H et al.: Molecular functions and biological roles of hepatitis B virus x protein. *Cancer Sci* 97:977, 2006.
167. Kremsdorf D et al.: Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: paradigms for viral-related human carcinogenesis. *Oncogene* 25:3823, 2006.
168. Levrero M: Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene* 25:3834, 2006.
169. Peek RM Jr, Crabtree JE: *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 208:233, 2006.
170. Burnet FM: The concept of immunological surveillance. *Prog Exper Tumor Res* 13:1, 1970.
171. Dunn GP et al.: Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 3:991, 2002.
172. Aptsiauri N et al.: MHC class I antigens and immune surveillance in transformed cells. *Int Rev Cytol* 256:139, 2007.
173. Zitvogel L et al.: Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol* 6:715, 2006.
174. Kim R et al.: Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology* 121:1, 2007.
175. Dunn GP et al.: Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol* 6(11):836, 2006.
176. Coulie PG, Hanagiri T, Takenoyama M: From tumor antigens to immunotherapy. *Int J Clin Oncol* 6:163, 2001.
177. Pardoll D: Does the immune system see tumors as foreign or self? *Annu Rev Immunol* 21:807, 2003.
178. Boon T, Van den Eynde B: Tumour immunology. *Curr Opin Immunol* 15:129, 2003.
179. Castelli C et al.: T-cell recognition of melanoma-associated antigens. *J Cell Physiol* 182:323, 2000.
180. Barker PA, Salehi A: The MAGE proteins: emerging roles in cell cycle progression, apoptosis, and neurogenetic disease. *J Neurosci Res* 67:705, 2002.
181. Cerwenka A, Lanier LL: Natural killer cells, viruses and cancer. *Nat Rev Immunol* 1:41, 2001.
182. Latour S, Veillette A: Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Rev* 192:212, 2003.
183. Strand S, Galle PR: Immune evasion by tumours: involvement of the CD95 (APO-1/Fas) system and its clinical implications. *Mol Med Today* 4:63, 1998.
184. Hanahan D, Lanzavecchia A, Mihich E: The novel dichotomy of immune interactions with tumors. *Cancer Res* 63:3005, 2003.
185. Acharyya S, Guttridge D: Cancer cachexia signaling pathways continue to emerge yet much still points to the proteasome. *Clin Cancer Res* 13:1356, 2007.
186. Darnell R, Posner J: Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 349:1543, 2003.
187. Mazzone PJ, Arroliga AC: Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 9:313, 2003.
188. Hoey RP et al.: The parathyroid hormone-related protein receptor is expressed in breast cancer bone metastases and promotes autocrine proliferation in breast carcinoma cells. *Br J Cancer* 88:567, 2003.
189. Swansbury J: Some difficult choices in cytogenetics. *Methods Mol Biol* 220:245, 2003.
190. Rowland JM: Molecular genetic diagnosis of pediatric cancer: current and emerging methods. *Pediatr Clin North Am* 49:1415, 2002.
191. Bayani J, Squire JA: Advances in the detection of chromosomal aberrations using spectral karyotyping. *Clin Genet* 59:65, 2001.
192. Louis DN, Pomeroy SL, Cairncross JG: Focus on central nervous system neoplasia. *Cancer Cell* 1:125, 2002.
193. Lakhani SR, Ashworth A: Microarray and histopathological analysis of tumours: the future and the past? *Nat Rev Cancer* 1:151, 2001.
194. Riggins GJ, Morin PJ: Gene expression profiling in cancer. In Vogelstein B, Kinzler KW (eds): *The Genetic Basis of Human Cancers*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2002, pp 131–141.
195. Rosenwald A et al.: The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *New Engl J Med* 346:1937, 2002.
196. van de Vijver MJ et al.: A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347:1999, 2002.
197. Paik S et al.: A Multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351(27):2817, 2004.
198. Eeles RA et al.: Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet* 40(3):316, 2008.
199. Thomas G et al.: Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet* 40(3):310, 2008.
200. Hunter DJ et al.: A genome-wide association study identifies alleles in *FGFR2* associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. *Nat Genet* 39(7):870, 2007.
201. Campbell PJ et al.: Identification of somatically acquired rearrangements in cancer using genome-wide massively parallel paired-end sequencing. *Nat Genet* 40(6):722, 2008.
202. Lilja H et al.: Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nature Rev Cancer* 8(4):268, 2008.

Инфекционные болезни

Общие принципы патогенеза инфекционных болезней 378

Категории инфекционных агентов 378

Специальные методы выявления
инфекционных агентов 382

Новые инфекционные болезни 382

Средства биотерроризма 383

Распространение и диссеминация
возбудителей инфекций 384

Как микроорганизмы вызывают
заболевания 390

Уклонение микроорганизмов
от иммунной системы 393

Инфекции у пациентов
с иммунодефицитом 395

Виды воспалительных реакций
на инфекции 396

Вирусные инфекции 398

Острые транзиторные инфекции 398

Хронические латентные инфекции 401

Хронические продуктивные инфекции 405

Трансформирующие инфекции 405

Бактериальные инфекции 407

Грамположительные бактериальные
инфекции 408

Грамотрицательные бактериальные инфекции 414

Микобактерии 418

Спирохеты 426

Анаэробные бактерии 431

Облигатные внутриклеточные бактерии 433

Грибковые инфекции 435

Паразитарные инфекции 440

Простейшие 440

Множклеточные 445

Общие принципы патогенеза инфекционных болезней

Несмотря на широкое применение и доступность вакцин и антибиотиков, инфекционные болезни по-прежнему остаются важной проблемой здравоохранения во всем мире. В США 2 из 10 ведущих причин смерти — инфекционные болезни (пневмония и грипп; септицемия) [1]. Инфекции — наиболее частая причина смерти среди людей пожилого возраста, со СПИДом, хроническими заболеваниями и среди тех, кто получает иммуносупрессивные препараты. В развивающихся странах антисанитарные условия жизни и голод способствуют распространению инфекционных заболеваний, которые ежегодно уносят жизни более 10 млн человек. Большинство из них — дети, умершие от респираторных инфекций и диареи [2].

КАТЕГОРИИ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ

Существует множество инфекционных агентов, размеры которых варьируют от ≈ 27 кДа (у прионов, не имеющих нуклеиновых кислот), 20 нм (у полиовирусов) до 10 м (у ленточных червей) (табл. 8.1).

Прионы

Прионы состоят из аномальных форм животного белка — *прионных белков* [3]. Эти агенты вызывают инфекционные губчатые энцефалопатии, включающие болезнь куру, ассоциированную с каннибализмом, болезнь Крейтцфельда–Якоба, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (больше известную как коровье бешенство) и вариантную болезнь Крейтцфельда–Якоба, передающуюся человеку, возможно, от животных, больных губчатой энцефалопатией крупного рогатого скота (см. главу 28) [4]. Прионные белки обнаруживают в нейронах, но заболевание возникает, когда прионные белки претерпевают конформационные изменения, обуславливающие устойчивость прионных белков к протеазам.

Протеазорезистентные прионы способны преобразовывать нормальные протеазочувствительные прионные белки в аномальную форму, что подтверждает инфекционную природу заболевания. Накопление аномальных прионных белков ведет к повреждению нейронов и различным патологическим изменениям в головном мозге. Спонтанные или наследственные мутации прионных белков наблюдались при sporadic и семейной формами болезни Крейтцфельда–Якоба болезни Крейтцфельда–Якоба от человека к человеку во время хирургических вмешательств, при трансплантации органов и трансфузии крови.

Вирусы

Вирусы являются внутриклеточными облигатными паразитами, репликация которых зависит от метаболических механизмов клетки организма-хозяина. Вирусы состоят из нуклеиновых кислот (генома), окруженных оболочкой из белков (капсидом), иногда заключенной в липидную мембрану. В основе классификации вирусов лежат следующие их характеристики: тип нуклеиновой кислоты, входящей в состав генома (ДНК, РНК или обе вместе), форма капсида (икосаэдрическая или спиралевидная), наличие или отсутствие липидной оболочки, тип репликации, тропность к определенному типу клеток или вид вызываемой патологии. Размер вирусов — 20–300 нм, поэтому увидеть их можно только с помощью электронного микроскопа (рис. 8.1). Однако некоторые вирусные частицы образуют в клетках характерные включения, видимые под световым микроскопом и помогающие поставить диагноз. Например, при CMV инфицированные клетки увеличены в размерах и содержат крупные эозинофильные ядерные включения и несколько меньшие базофильные цитоплазматические включения; герпес-вирусы формируют крупное внутриядерное включение, окруженное светлым ореолом; вирусы оспы и бешенства имеют характерные цитоплазматические включения, но не все (например, EBV).

ТАБЛИЦА 8.1 Классы патогенов и их краткая характеристика

Таксономия	Размер	Локализация	Примеры	Заболевания
Прионы	30–50 кДа	Внутриклеточная	Прионные белки	Болезнь Крейтцфельда–Якоба
Вирусы	20–300 нм	Облигатная внутриклеточная	Полиовирус	Полиомиелит
Бактерии	0,2–15 мкм	Облигатная внутриклеточная Внеклеточная Факультативная внутриклеточная	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Трахома, уретрит Пневмония Туберкулез
Грибы	2–200 мкм	Внеклеточная Факультативная внутриклеточная	<i>Candida albicans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>	Бактериальный вагиноз Гистоплазмоз
Простейшие	1–50 мкм	Внеклеточная Факультативная внутриклеточная Облигатная внутриклеточная	<i>Trypanosoma gambiense</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Leishmania donovani</i>	Сонная болезнь Болезнь Чагаса Кала-азар
Гельминты	3 мм — 10 м	Внеклеточная Внутриклеточная	<i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Trichinella spiralis</i>	Филяриатоз Трихинеллез

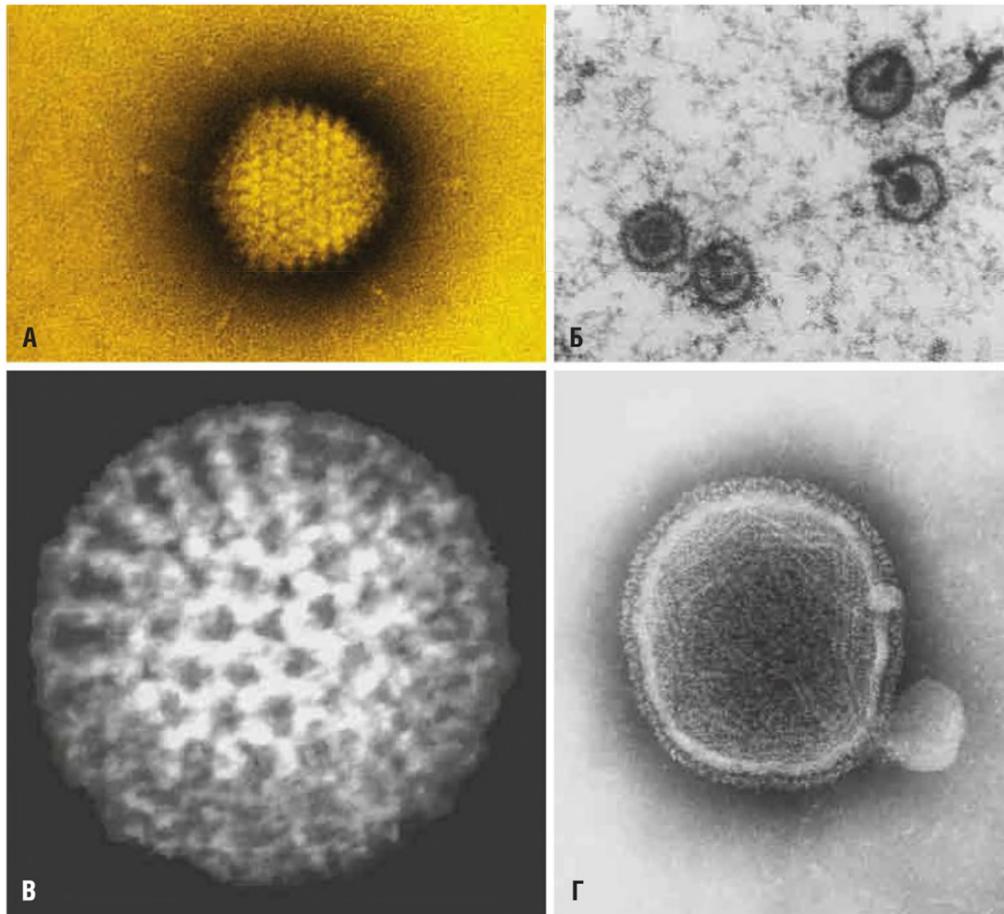


РИС. 8.1 Варианты вирусных структур (электронная микроскопия). (А) Аденовирус, икосаэдрический безоболочечный ДНК-содержащий вирус с фибриллами. (Б) Вирус Эпштейна–Барр, икосаэдрический оболочечный ДНК-содержащий вирус. (В) Ротавирус, колесообразный безоболочечный РНК-содержащий вирус. (Г) Парамиксовирус, сферический оболочечный ДНК-содержащий вирус. Видна РНК, выходящая из разрушенного вируса [предоставлено Science Source; Photo Researchers, Inc., New York, NY].

Вирусы ассоциируются со значительным количеством инфекций человека. Многие вирусы вызывают транзиторные болезни (например, острые респираторные вирусные инфекции, грипп). Другие вирусы не элиминируются из организма-хозяина и персистируют в клетках годами. Часть из них продолжает при этом размножаться (например, HBV), некоторые находятся в нереплицируемой форме (латентная инфекция) с возможностью реактивации. Например, вирус ветряной оспы (VZV) проникает в спинальные ганглии и находится там долгое время латентно, периодически активируясь в форме опоясывающего герпеса, болезненного кожного заболевания. Некоторые вирусы вовлечены в процессы трансформации клеток организма в доброкачественные или злокачественные опухоли. Так, HPV ассоциируется с развитием как доброкачественных бородавок, так и карциномы шейки матки. Клинические проявления различных вирусов могут иметь сходную картину (например, инфекции верхних дыхательных путей). И наоборот, инфицирование одним и тем же вирусом, например CMV, может проявляться совершенно по-разному в зависимости от возраста пациента и его иммунного статуса.

Бактерии

Бактерии являются прокариотами, т.е. у них есть цитоплазматическая мембрана, но нет мембраносвязанных ядер и других органелл. Большинство бактерий имеют клеточную стенку, состоящую из пептидогликана (муреина) — полимера из длинных углеводных цепочек, связанных пептидными мостиками. Существует две формы клеточных стенок бактерий: толстая оболочка, окружающая клеточную мембрану и окрашиваемая кристаллвиолетом (у грамположительных бактерий), и тонкая оболочка, представленная двумя слоями фосфолипидов (у грамотрицательных бактерий) (рис. 8.2). В основе классификации бактерий лежит тип окрашивания по Граму (грамположительные или грамотрицательные), форма (шарообразные обозначают как кокки, палочковидные — как бациллы) (рис. 8.3), зависимость от кислорода (аэробные или анаэробные). Многие бактерии имеют жгутики — длинные извитые филаментные структуры, выступающие над поверхностью клетки и обеспечивающие движение бактерий. Некоторые бактерии обладают фимбриями, представляющими другую разновидность цитоплазматических выростов, участвующих в адге-

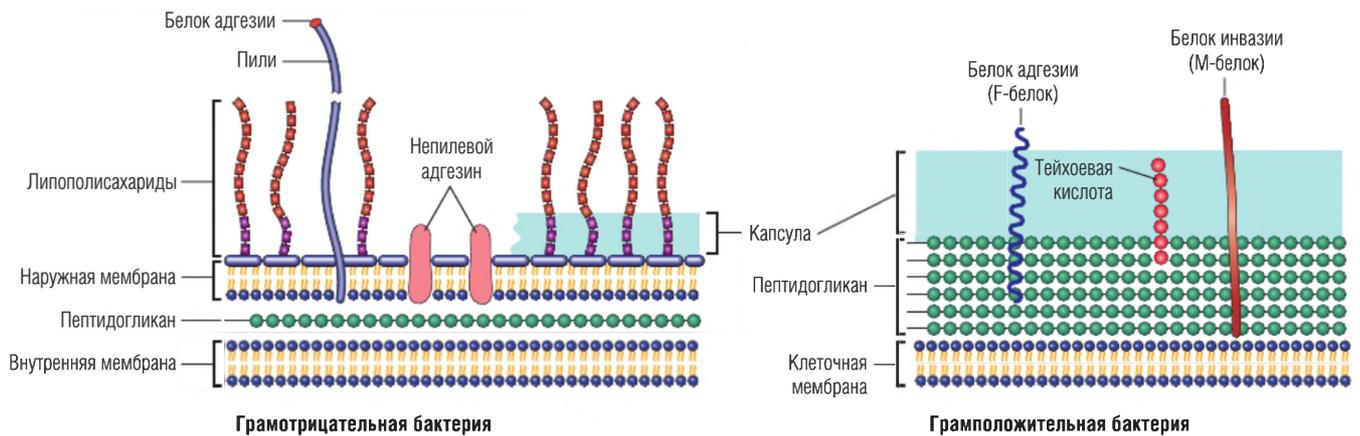


РИС. 8.2 Молекулы на поверхности грамотрицательных и грамположительных бактерий, вовлеченные в патогенез. Секреторный аппарат типа 3 грамотрицательных бактерий не показан (см. текст).

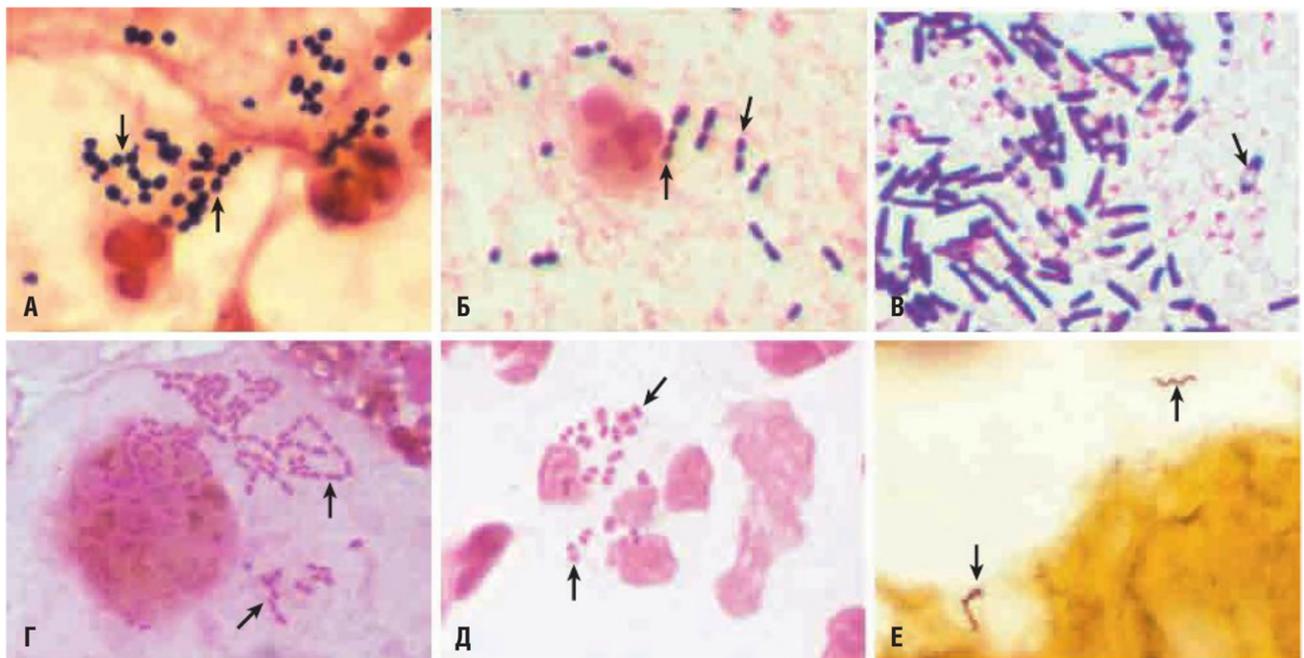


РИС. 8.3 Варианты форм бактерий (стрелки). (А) Окрасивание по Граму мокроты пациента с пневмонией. Видны группы грамположительных кокков (*S. aureus*) с разрушенными нейтрофилами. (Б) Окрасивание по Граму мокроты пациента с пневмонией. Видны грамположительные кокки в виде длинных и коротких цепочек (*S. pneumoniae*) и нейтрофилы. (В) Окрасивание по Граму *C. sordellii*, растущих в культуре. Представлена смесь грамположительных и грамотрицательных палочек, многие из которых имеют субтерминальные споры (светлые пространства). *Clostridia* sp. часто окрашиваются и как грамположительные, и как грамотрицательные. (Г) Окрасивание по Граму бронхоальвеолярного лаважа выявляет внутриклеточные грамотрицательные палочки, характерные для энтеробактерий, таких как *K. pneumoniae* или *E. coli*. (Д) Окрасивание по Граму выделений из уретры пациента с гонореей. Выявляется множество грамотрицательных диплококков (*N. gonorrhoeae*) при отсутствии нейтрофилов. (Е) Серебрение ткани мозга пациента с менингоэнцефалитом при болезни Лайма. Видны две спирихеты *B. burgdorferi* (стрелки) [предоставлено Dr. Karen Krisher, Clinical Microbiology Institute, Wilsonville, OR. Other panels courtesy of Dr. Kenneth Van Horn, Focus Diagnostics — Г].

зии бактерий к клеткам или ВКМ. Большинство бактерий синтезируют собственные ДНК, РНК и белки, но нуждаются в благоприятных условиях для развития в организме-хозяине.

В норме ткани здорового человека могут быть колонизированы бактериями в количестве 10^{12} колониеобразующих единиц (КОЕ) на коже, 10^{10} КОЕ во рту и 10^{14} КОЕ в ЖКТ. Бактерии, колонизирующие кожу, представлены *S. epidermidis* и *P. acnes*, вызывающими развитие акне. Аэробные и анаэробные бактерии по-

лости рта, в особенности *S. mutans*, приводят к образованию зубного налета — главной причины разрушения зубов. Использование высокотехнологичного метода секвенирования не так давно позволило провести детальный анализ бактерий, входящих в состав кишечной флоры. Было выделено по меньшей мере 395 видов бактерий нормальной кишечной флоры, большинство из которых — небольшая субпопуляция, состоящая в основном из анаэробов. Всесторонний анализ группового генома кишечной флоры (названного *микробио-*

мом) позволит увидеть, какие эволюционные сдвиги произошли у бактерий для того, чтобы они могли сделать организм человека своим домом, а также раскроет секреты их симбиотических отношений при воспалительных заболеваниях кишечника [5]. Многие бактерии в человеческом теле существуют вне клеток, в то же время другие могут жить и реплицироваться как внутри, так и вне клеток организма-хозяина (факультативные внутриклеточные бактерии), а некоторые могут существовать только внутри клеток (облигатные внутриклеточные бактерии).

Облигатные внутриклеточные бактерии представлены родами *Chlamydia* и *Rickettsia*, репликация которых проходит в мембраносвязанных вакуолях эпителиальных и эндотелиальных клеток организма-хозяина. *C. trachomatis* — главная инфекционная причина женского бесплодия (приводит к рубцеванию и обструкции фаллопиевых труб), а также слепоты (хроническое воспаление конъюнктивы в итоге приводит к рубцеванию и помутнению роговицы). Риккетсии, развиваясь в эндотелиальных клетках, повреждают их, вызывая геморрагические васкулиты, часто проявляющиеся в виде сыпи. Также риккетсии повреждают ЦНС (пятнистая лихорадка Скалистых гор, эпидемический тиф), что может привести к летальному исходу. Риккетсии передаются кровососущими членистоногими, например вшами (эпидемический сыпной тиф), клещами (пятнистая лихорадка Скалистых гор, эрлихиоз), клещами-краснотелками (клещевой тиф) [6].

Род *Mycoplasma* и близкий к нему род *Ureaplasma* занимают особое положение среди внеклеточных бактерий, т.к. у них отсутствует клеточная стенка. Они являются самыми маленькими свободноживущими организмами (125–300 нм).

Грибы

Грибы являются эукариотами, обладающими мощной хитинсодержащей клеточной стенкой и эргостерилсодержащей клеточной мембраной. Грибы растут в виде *дрожжей* (отдельных клеток округлой формы или цепочек из них) либо *плесени* (многоклеточных филаментов, называемых *гифами*). Гифы могут иметь перегородки (септы), которые разделяют гифы на отдельные клетки, или не иметь перегородок, что является важной отличительной характеристикой клинического материала. Некоторые из наиболее важных патогенных грибов проявляют тепловой диморфизм, т.е. при комнатной температуре растут в форме плесени, а при температуре человеческого тела принимают дрожжевую форму. Грибы могут вырабатывать половые споры или, что чаще, бесполое споры — *конидии*. Последние образуются специализированными структурами гриба — плодовыми телами из переплетенных гиф. Грибы могут вызывать поверхностные или глубокие инфекции. Поверхностные инфекции поражают кожу, волосы и ногти. Грибы, имеющие тропность к поверхностным слоям человеческой кожи, называют *дерматофитами*, а инфекции обычно обозначают термином *дерматомикоз* с указанием пораженной части тела (например, дерматомикоз стоп, или «стопа спортсмена»,

дерматомикоз волосистой части головы). Определенные разновидности грибов поражают подкожную клетчатку, вызывая абсцессы или гранулемы (например, споротрихоз и тропические микозы).

Глубокие грибковые инфекции могут становиться системными и поражать ткани и жизненно важные органы у лиц с иммуносупрессией, а иммунокомпетентные индивиды обычно самоизлечиваются либо инфекция становится латентной. Некоторые глубокие грибковые инфекции ограничены определенной географической областью (например, *C. immitis* на юго-западе США и *H. capsulatum* в долине реки Огайо). В противоположность этому условно-патогенные грибы (например, родов *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor* и *Cryptococcus*) распространены повсеместно, колонизируя людей и окружающую среду. У пациентов с иммунодефицитом оппортунистическая грибковая инфекция может вызвать серьезные, угрожающие жизни инфекции, характеризующиеся некрозом тканей, кровотечениями, окклюзией сосудов с минимальным воспалительным ответом или полным его отсутствием. Больные СПИДом часто поражаются условно-патогенным грибом *P. jiroveci* (ранее известным как *P. carinii*).

Простейшие

Паразитические простейшие — одноклеточные эукариоты, которые являются главной причиной заболеваний и смерти в развивающихся странах. Простейшие могут размножаться внутриклеточно в самых разных типах клеток (например, плазмодии — в эритроцитах, лейшмании — в макрофагах) или внеклеточно в мочеполовом пути, кишечнике или крови. *T. vaginalis* — жгутиковые паразитические простейшие, передающиеся половым путем и колонизирующие влагалище и мужскую уретру.

Наиболее распространенные кишечные простейшие, *E. histolytica* и *G. lamblia*, имеют две формы: (1) подвижные трофозоиты, которые могут поражать стенки клеток кишечника и проникать внутрь; (2) неподвижные цисты, устойчивые к кислой среде желудка и вызывающие инфицирование организма. Паразитирующие в крови простейшие (например, родов *Plasmodium*, *Trypanosoma* и *Leishmania*) переносятся насекомыми, в которых они размножаются, прежде чем попасть в организм человека. Заражение кишечными простейшими происходит при проглатывании цист с водой или употреблении контаминированной пищи. *T. gondii* инфицирует человека при его контакте с зараженными кошками, выделяющими цисты, или в результате попадания цист в организм с недоваренным мясом.

Гельминты

Паразитические черви являются высокоорганизованными многоклеточными организмами, имеющими сложный жизненный цикл. Большинство проходит в своем развитии половое размножение в окончательном (дефинитивном) организме-хозяине и бесполое шизогония (множественное деление) в промежуточном организме-хозяине, или переносчике. В зависи-

мости от вида паразита человек может быть инфицирован взрослой формой червя (например, *A. lumbricoides*), незрелой формой (например, *T. canis*) или бесполой личиночной формой (например, *Echinococcus* sp.). Как только взрослые черви поселяются в организме человека, они не размножаются, а продуцируют большое количество яиц, которые обычно человек выделяет со стулом. Тяжесть заболевания находится в прямо пропорциональной зависимости от количества паразитов, находящихся в организме (например, 10 анкилостом вызывают легкие проявления заболевания, в то время как 1000 анкилостом приводят к тяжелой анемии, потребляя 100 мл крови ежедневно). При некоторых гельминтозах отмечается воспалительный ответ организма-хозяина на яйца или личинки, а не на взрослые формы гельминтов (например, шистосомоз).

Эктопаразиты

Эктопаразиты представлены насекомыми (вшами, клопами, блохами) и паукообразными (клещами, пауками), которые паразитируют на коже или в ней. Членистоногие могут вызывать заболевание, непосредственно повреждая организм-хозяин или перенося инфекционные агенты. Некоторые членистоногие вызывают зуд и экскориацию (например, вши, паразитирующие на волосах человека, вызывают педикулез, а клещи, которые прогрызают ходы в роговом слое кожи, — чесотку). В месте укуса может обнаруживаться смешанный инфильтрат из лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов. Ко всему прочему членистоногие могут служить переносчиками других возбудителей инфекций. Например, олений клещ переносит спирохеты *B. burgdorferi*, вызывающие болезнь Лайма.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ

Некоторые возбудители инфекций или их продукты могут быть отчетливо видны в мазках, окрашенных гематоксилином и эозином. Например, включения, формируемые CMV и вирусом простого герпеса (HSV), и скопления бактерий обычно окрашиваются в голубой цвет. Можно увидеть представителей родов *Candida* и *Mucor*, а также многих простейших и гельминтов. Однако большинство возбудителей инфекций лучше визуализируются с помощью специальных методов окрашивания, которые основаны на тинкториальных свойствах клеточных стенок или оболочек (серебрение, окрашивание по Граму, Гимзе, муцикармином, на кислотоустойчивые бактерии), или выявляются с помощью специфических антител (табл. 8.2). Независимо от метода окрашивания микроорганизмы обычно лучше визуализируются на периферии очага поражения, чем в его центре, особенно при наличии некроза.

Острые инфекции можно диагностировать серологически с помощью антиген-специфических антител в сыворотке крови больного. Обнаружение специфических IgM-антител вскоре после проявления клинических симптомов служит диагностическим признаком. Другой способ — измерение титра специфических ан-

ТАБЛИЦА 8.2 Специальные методы выявления инфекционных агентов

Метод	Возбудитель
Окрашивание по Граму	Большинство бактерий
Окрашивание на кислотоустойчивые бактерии	Микобактерии, нокардии (модифицированные)
Серебрение	Грибы, легионеллы, пневмоцисты
PAS-реакция	Грибы, амёбы
Окрашивание муцикармином	Криптококки
Окрашивание по Гимзе	Кампилобактерии, лейшмании, малярийный плазмодий
Серологические методы	Все классы
Посев на культуру	Все классы
Молекулярные методы	Все классы

PAS — Шифф-йодная кислота.

тител, которое может быть проведено в раннем периоде заболевания (острый период) и спустя 4–6 нед после начала инфекции (реконвалесценция). Диагностическим критерием является четырехкратное нарастание титра антител.

Тесты, основанные на определении ДНК (молекулярная диагностика), стали рутинными методами обнаружения и подсчета инфекционных патогенов.

Например, у пациентов с ВИЧ, определение количества вирусной РНК необходимо для адекватной антиретровирусной терапии [7]. Ведение пациентов с инфекциями HBV и HCV основано на подсчете количества вирусной ДНК или типировании генома вирусов для определения их устойчивости к антивирусным препаратам.

Тесты, основанные на амплификации нуклеиновых кислот, такие как ПЦР и транскрипционно-опосредованная амплификация, стали рутинными в диагностике гонореи, хламидийной инфекции, туберкулеза и герпетического энцефалита. В некоторых случаях молекулярные методы диагностики гораздо более чувствительны, чем обычные тесты [8, 9]. Для обнаружения HSV в спинномозговой жидкости при энцефалите метод ПЦР имеет чувствительность около 80%, в то время как посев спинномозговой жидкости — менее 10%. Точно так же молекулярный метод диагностики генитального хламидиоза на 10–30% чувствительнее посева на культуру. В других случаях, например при гонорее, молекулярные методы по чувствительности сравнимы с культуральными.

НОВЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Некоторые инфекционные болезни, например лепра, известны с библейских времен, даже в египетских мумиях обнаружены шистосомы и микобактерии, но

почти ежегодно регистрируют новые инфекции (табл. 8.3). Инфекционная природа ряда болезней со значительными распространенностью и смертностью долгое время не была определена из-за сложности культивирования некоторых возбудителей, например *H. pylori*, HBV, HCV и *L. pneumophila*. Некоторые возбудители инфекций действительно совершенно новые для людей, например ВИЧ (возбудитель СПИДа) и *B. burgdorferi* (возбудитель болезни Лайма). Другие инфекции получили широкое распространение в результате иммуносупрессии, вызванной СПИДом и лекарственной терапией для подготовки к трансплантации органов или при лечении некоторых видов рака (например, CMV, KSHV, комплекс *M. avium-intracellulare*, *P. jiroveci* и *C. parvum*) [10, 11]. Наконец, инфекционные заболевания, распространенные в одной географической области, могут охватывать новые территории. Например, вирус Западного Нила распространен в Европе, Азии и Африке в течение многих лет, но в США впервые обнаружен в 1999 г.

Появлению новых инфекционных заболеваний во многом способствуют демографическая ситуация и поведение человека. СПИД впервые был описан в США как болезнь гомосексуалистов и инъекционных наркоманов, но сейчас он распространен и среди гетеросексуального населения. В Африке, в области южнее Сахары, которая является местом с самой высокой заболеваемостью СПИДом, этот синдром — болезнь в основном гетеросексуалов [12]. Изменения в окружающей среде влияют на показатели заболеваемости. Например, восстановление лесных массивов на вос-

токе США привело к увеличению популяций оленей и мышей, которые служат природным резервуаром клещей, переносящих болезнь Лайма, бабезиоз, эрлихиоз [13]. Отказ от применения дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) для контроля численности москитов, разносчиков малярии, и появление резистентных к лекарственной терапии паразитов привели к серьезному увеличению заболеваемости и смертности от *P. alci-parum* в Азии, Африке и Латинской Америке. Адаптация микробов к широко используемым антибиотикам обусловила появление лекарственно устойчивых штаммов бактерий, включающих *M. tuberculosis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus* и *E. faecium*. В настоящее время инфекции, вызываемые антибиотико-резистентными бактериями, представляют серьезную проблему здравоохранения (например, метициллин-устойчивый стафилококк).

СРЕДСТВА БИОТЕРРОРИЗМА

К сожалению, распыление спор сибирской язвы в 2001 г. в США превратило теоретическую угрозу биотерроризма в реальность. Центры по контролю и профилактике заболеваний определили микроорганизмы, представляющие наибольшую опасность в качестве биологического оружия, основываясь на эффективности передачи заболевания, условиях размножения и развития микробов, трудностях защиты и учете потенциальной паники среди населения. Были выделены три категории биологического оружия — А, В и С (табл. 8.4) [14].

ТАБЛИЦА 8.3 Некоторые недавно выявленные инфекционные агенты и их проявления

Дата выявления	Возбудитель	Проявления
1977	Вирус Эбола Вирус Хантаан <i>Legionella pneumophila</i> <i>Campylobacter jejuni</i>	Эпидемическая геморрагическая лихорадка Эбола Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом Болезнь легионеров Энтерит
1980	HTLV-1	T-клеточная лимфома или лейкемия, HTLV-ассоциированная миелопатия
1981	<i>Staphylococcus aureus</i>	Синдром токсического шока
1982	<i>Escherichia coli</i> O157:H7 <i>Borrelia burgdorferi</i>	Геморрагический колит, гемолитико-уремический синдром Болезнь Лайма
1983	ВИЧ <i>Helicobacter pylori</i>	СПИД Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
1988	Вирус гепатита E	Гепатит с фекально-оральным механизмом заражения
1989	Вирус гепатита C	Гепатит C
1992	Холерный вибрион O139 <i>Bartonella henselae</i>	Новые эпидемии холеры Болезнь кошачьих царапин
1995	KSHV (HHV-8)	Саркома Капоши при СПИДе
1999	Вирус Западного Нила	Лихорадка Западного Нила, нейроинвазивные заболевания
2003	Коронавирус атипичной пневмонии	Тяжелый острый респираторный синдром

HHV-8 — герпес-вирус человека 8-го типа; HTLV — вирус T-клеточной лейкемии человека; KSHV — герпес-вирус саркомы Капоши; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита.

ТАБЛИЦА 8.4 Потенциальные средства биотерроризма

Категория А	Заболевания
<i>Bacillus anthracis</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Variola major virus</i> <i>Francisella tularensis</i> Филовирусы, например Эбола, Марбург; аренавирусы, например Ласса, Мачупо	Сибирская язва Ботулизм Чума Оспа Туляремия Вирусные геморрагические лихорадки
Категория В <i>Brucella</i> sp. <i>Clostridium perfringens</i> (вырабатывает эпсилон-токсин), <i>Salmonella</i> sp., <i>Escherichia coli</i> O157:H7, <i>Shigella</i> spp., <i>Ricinus communis</i> (клещевина обыкновенная, семена содержат токсичное вещество рицин), <i>Staphylococcus aureus</i> B <i>Burkholderia mallei</i> <i>Burkholderia pseudomallei</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Rickettsia prowazekii</i> Альфа-вирусы <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>	Бруцеллез Интоксикации Сап Мелиоидоз Пситтакоз Лихорадка Ку Сыпной тиф Вирусный энцефалит (например, венесуэльский лошадиный энцефалит, восточный лошадиный энцефалит, западный лошадиный энцефалит) Инфекции, передающиеся через воду
Категория С <i>Nipah virus</i> и <i>Hantavirus</i>	Новые инфекционные заболевания

[Centers for Disease Control Information.]

Возбудители категории А представляют наибольшую опасность, т.к. приводят к заболеваниям с высокой летальностью (более 30%), могут легко передаваться от человека к человеку, вызывать панику среди населения и социальные потрясения. Для борьбы с этими возбудителями нужна специальная подготовка системы здравоохранения.

Например, к категории А относится вирус оспы, т.к. распространяется от человека к человеку естественным образом при любом климате и времени года, резистентен к антивирусной терапии, легко диссеминирует из-за устойчивости во внешней среде, воздушно-капельного (аэрозольного) пути распространения и очень малого количества возбудителя, необходимого для заражения. Вирус попадает на поврежденную кожу в основном при непосредственном контакте либо при заражении одежды или постельного белья. Симптомы заболевания появляются через 7–17 дней. Вначале повышается температура, возникают головная боль и боль в пояснице, сопровождаемые появлением сыпи на слизистой оболочке рта и глотки, затем на предплечьях, туловище и ногах. Из везикулярной сыпь постепенно становится пустулезной.

Лица, больные оспой, заразны в течение всего инкубационного периода, что позволяет инфекции быстро распространяться среди незащищенного населения. С тех пор как в 1972 г. в США прекратили вакцинировать население от оспы и иммунитет начал снижаться, люди стали более восприимчивыми к этому заболеванию. Возникшее в последнее время беспокойство по поводу использования вируса оспы как

средства биотерроризма заставило вернуться к вакцинации, в частности в США и Израиле.

Возбудители категории В распространяются достаточно легко, уровень заболеваемости средний, а смертности — низкий, однако необходима специальная диагностика. Многие из этих возбудителей передаются через пищу или воду. К возбудителям категории С относят новые патогены, которые могут быть применены для массового поражения из-за их доступности, легкости в производстве и распространении, потенциально высокой заболеваемости и смертности и огромного влияния на здоровье.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ДИСSEМИНАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ

Входные ворота инфекций

Микробы могут проникать в организм при вдыхании, фекально-оральным путем, при сексуальном контакте, укусах насекомых или животных либо инъекциях. Первой защитой от микробной инвазии являются неповрежденная кожа и слизистые оболочки, которые представляют собой физический барьер и продуцируют антимикробные вещества. Инфекции дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем у здоровых людей вызываются микроорганизмами, обладающими относительно высокой вирулентностью и способными повреждать и пенетрировать интактные эпителиальные барьеры. Напротив, большинство кожных инфекций у здоровых людей вызывают низковирулентные организмы, попадающие в кожу через ее повреждения (раны и ожоги).

Кожа. Плотный, кератинизированный наружный слой кожи является естественным барьером для инфекций; низкий pH на поверхности кожи ($\approx 5,5$) и наличие пленки из жирных кислот тормозят рост микроорганизмов, за исключением представителей нормальной флоры. Человеческая кожа обычно заселена разнообразными бактериями и грибами, в т.ч. потенциальными оппортунистическими агентами, такими как *S. epidermidis* и *C. albicans*. Обычно кожа является эффективным барьером, но некоторые типы грибов (дерматофиты) могут поражать роговой слой эпидермиса, волосы и ногти, а отдельные микроорганизмы способны преодолеть интактный кожный барьер. Например, личинки шистосом, промежуточным организмом-хозяином для которых является пресноводная улитка, проникают в кожу посредством коллагеназ, эластаз и других ферментов, разрушающих ВКМ. Однако большинство микроорганизмов проникают через различные повреждения кожи, включая поверхностные царапины (грибы), порезы (стафилококки), ожоги (*P. aeruginosa*), диабетические и трофические язвы на ногах, вызванные венозной недостаточностью (разные микроорганизмы). Применение внутривенных катетеров у госпитализированных пациентов ассоциируется с развитием местных или системных инфекций. Через нестерильные иглы пациент может получить инфицированную кровь и вместе с ней HBV, HCV или ВИЧ. Некоторые возбудители инфекций проникают через кожу при укусе насекомого или животного. Укусы блох, клещей, москитов, клопов и вшей повреждают кожу и делают возможным попадание в организм человека разных возбудителей, например арбовирусов (желтая лихорадка, энцефалиты), риккетсий (пятнистая лихорадка Скалистых гор), бактерий (чума, болезнь Лайма), простейших (малярия, лейшманиоз) и гельминтов (филяриатоз). Укусы животных могут привести к инфицированию бактериями или определенными вирусами, например бешенства.

Желудочно-кишечный тракт. Большинство кишечных патогенов попадают в организм с пищей и водой, загрязненными фекалиями. Там, где не соблюдается гигиена, желудочно-кишечные инфекции становятся неуправляемыми.

Кислая среда желудка — важный фактор защиты ЖКТ от многих кишечных патогенов [14]. Здоровые добровольцы не инфицировались холерой, пока количество *V. cholerae* не достигало 10^{11} вибрионов, в то время как у добровольцев, получивших одновременно бикарбонат натрия и *V. cholerae*, восприимчивость к холере возрастала в 10 000 раз. Напротив, некоторые возбудители кишечных инфекций, такие как *Shigella* spp. и *G. lamblia*, устойчивы к кислой среде желудка, поэтому для инфицирования достаточно всего 100 бактерий.

Другие виды естественной защиты ЖКТ: (1) слой вязкой слизи, покрывающий кишечный эпителий; (2) литические панкреатические ферменты и детергенты желчи; (3) дефензины (антимикробные пептиды слизи); (4) нормальная флора; (5) секреция IgA. Антитела IgA продуцируются плазматическими клетками MALT. Эти лимфоидные скопления покрыты

монослоем эпителиальных клеток, названных *M-клетками*. М-клетки играют важную роль в транспорте антигенов в MALT и связывании и поглощении большого числа инфекционных агентов, включая полиовирусы, энтеропатогенные *E. coli*, *V. cholerae*, *S. typhi* и *S. flexneri* [15].

Распространение инфекционных агентов через барьерную систему ЖКТ происходит при ослаблении механизмов защиты или когда микроорганизмы вырабатывают специальные средства преодоления этой защиты. Защитные механизмы ослабевают при низкой кислотности желудочного сока, приеме антибиотиков, которые изменяют нормальную микрофлору ЖКТ (например, при псевдомембранозном колите), снижении перистальтики или механической обструкции (в частности, при синдроме слепой петли). Большинство вирусов, имеющих капсиды, инактивируются желчью и пищеварительными ферментами, но некоторые, даже незащищенные капсидом вирусы могут быть резистентными (например, вирус гепатита А, ротавирусы, реовирусы и норовирусы).

Энтерогенные бактерии вызывают разные заболевания ЖКТ различными механизмами:

- некоторые штаммы стафилококков при росте на контаминированных пищевых продуктах выделяют сильный энтеротоксин, вызывающий пищевое отравление даже без размножения бактерий в кишечнике;
- *V. cholerae* и токсигенные *E. coli* размножаются внутри слизистого слоя, покрывающего поверхностный эпителий кишечника, и выделяют экзотоксин, повышающий секрецию жидкости эпителиальными клетками, что приводит к водянистой диарее;
- представители родов *Shigella*, *Salmonella* и *Campylobacter* поражают слизистую оболочку кишечника и собственную пластинку с образованием язв, кровотечений и воспалительной реакции, что клинически проявляется симптомами дизентерии;
- *S. typhi* проходит через поврежденную слизистую оболочку в пейеровы бляшки и мезентериальные лимфатические узлы, приводя к генерализации инфекции.

Микозы ЖКТ возникают в основном у лиц с иммунодефицитом. Грибы рода *Candida*, входящие в состав нормальной кишечной флоры, имеют тропность к многослойному неороговевающему эпителию, вызывая молочницу полости рта и мембранозный эзофагит, а также могут поражать желудок, нижние отделы ЖКТ и системные органы.

Цистные формы кишечных простейших обуславливают распространение инфекции, т.к. цисты устойчивы к кислой среде желудка. В кишечнике цисты превращаются в подвижные трофозоиты и прикрепляются к гликокаликсу клеток кишечного эпителия с помощью поверхностных лектинов. Дальнейшие события зависят от вида микроорганизма. *G. lamblia* внедряется в щеточную каемку энтероцитов, в то время как *Cryptosporidium* spp. проникают в энтероциты,

где формируют гаметы и споры. *E. histolytica* индуцирует контакт-опосредованный цитолиз через поражение белков, формирующих каналы, и таким образом приводит к изъязвлению слизистой оболочки ободочной кишки. Кишечные гельминты *A. lumbricoides*, как правило, вызывают заболевание только в случае накопления их в организме-хозяине в большом количестве или локализации в эктопических местах, например при obturировании кишки или внедрении и повреждении желчных протоков. Анкилостомы могут быть причиной железодефицитной анемии, высасывая кровь из сосудов ворсинок тонкой кишки; гельминты рыб *D. latum* могут израсходовать все запасы витамина В₁₂ в организме-хозяине, приводя к развитию заболевания, напоминающего пернициозную анемию. Наконец, личинки некоторых гельминтов проходят через стенку кишечника и мигрируют по организму-хозяину; например, личинки *T. spiralis* формируют цисты в мышцах, а личинки *Echinococcus* sp. — в печени и легких.

Дыхательная система. Каждый городской житель ежедневно вдыхает огромное количество вирусов, бактерий и грибов. В большинстве случаев возбудители находятся в воздухе и частицах пыли. Глубина, на которую эти частицы могут проникнуть в дыхательные пути, обратно пропорциональна их размеру. Крупные частицы задерживаются реснитчатым эпителием, выстилающим носовую полость и верхние дыхательные пути. Вдыхаемые микроорганизмы оседают на слизи, секретиромой бокаловидными клетками эпителия, и с помощью ресничек эпителия слизистой оболочки переносятся на заднюю стенку глотки, где проглатываются и разрушаются. Частицы меньше 5 мкм проходят непосредственно в альвеолы, где фагоцитируются альвеолярными макрофагами и нейтрофилами, привлеченными в легкие цитокинами.

Микроорганизмы, попадающие в дыхательные пути здорового человека, выработали специальные механизмы, позволяющие им преодолеть мукоцилиарный барьер и уклониться от разрушения альвеолярными макрофагами. Некоторые патогены успешно преодолевают эту защиту, прикрепляясь к эпителиальным клеткам глотки и нижних отделов дыхательных путей. Например, вирус гриппа продуцирует белок гемагглютинин, который связывает вирус с сиаловой кислотой на поверхности эпителиальных клеток. Такое взаимодействие провоцирует поглощение вируса клеткой организма-хозяина, а затем внутри этой клетки происходит репликация вируса. Однако сиаловая кислота в этой ситуации уже является препятствием выходу новообразованных вирусных частиц из клеток. Тогда вирусы гриппа вырабатывают поверхностный белок — нейраминидазу, которая расщепляет сиаловую кислоту и позволяет вирусам покидать клетки организма-хозяина. Нейраминидаза также снижает вязкость слизи и облегчает передвижение вирусов в пределах дыхательных путей. Интересно, что некоторые противогриппозные препараты являются аналогами сиаловой кислоты, которая ингибирует нейраминидазу и препятствует выходу вирусов из клеток, прекращая их распространение.

Определенные патогенные бактерии в дыхательных путях могут снижать активность ресничек эпителия слизистой оболочки. Например, *H. influenzae* и *B. pertussis* выделяют токсины, парализующие реснички; *P. aeruginosa*, ассоциируемая с тяжелыми дыхательными инфекциями у пациентов с кистозным фиброзом, и *M. pneumoniae* продуцируют цилиостатические вещества.

Некоторые бактерии, такие как *S. pneumoniae* или *Staphylococcus* sp., испытывают недостаток в факторах адгезии и часто присоединяются после того, как вирусная инфекция повредит реснитчатый эпителий и индивиды с вирусными респираторными инфекциями станут более восприимчивыми к вторичным суперинфекциям. Хроническое повреждение мукоцилиарного барьера характерно для курящих и больных муковисцидозом, в то время как острое повреждение наблюдается у пациентов после интубации или аспирации желудочного сока.

Некоторые дыхательные патогены умеют уклоняться от фагоцитоза или деструкции после него. *M. tuberculosis*, например, персистирует в нормальных альвеолах, т.к. способна избегать киллинга в фаголизосомах при фагоцитозе макрофагами. Условно-патогенные грибы поражают легкие на фоне подавления у пациента клеточного иммунитета или снижения числа лейкоцитов (например, *P. jiroveci* у больных СПИДом, и *Aspergillus* sp., ассоциированный с химиотерапией).

Мочеполовая система. Попадание инфекционных агентов в мочевыводящие пути практически всегда идет восходящим путем через уретру. Регулярное прохождение мочи предотвращает внедрение микроорганизмов в слизистую оболочку уретры. Моча в мочевом пузыре в норме стерильна, а в случаях поражения мочевого пузыря патогены прикрепляются к эпителиальным клеткам (например, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*). Анатомия играет важную роль при инфицировании. Женщины в 10 раз больше подвержены инфекциям мочевыводящих путей по сравнению с мужчинами, т.к. длина уретры у женщин всего 5 см (у мужчин 20 см). Рефлюкс и/или обструкция мочевыводящих путей могут нарушить нормальное функционирование системы и повысить вероятность инфекций мочевыводящих путей. При ретроградном распространении инфекции (от мочевого пузыря к почкам) может развиваться острый или хронический пиелонефрит.

Влагалище женщины защищено от патогенов начиная с пубертатного периода и заканчивая менопаузой низким значением pH вследствие катаболизма гликогена нормального эпителия лактобактериями. Однако антибиотикотерапия может привести к смерти лактобактерий, в результате влагалище становится восприимчивым к инфекции. Возбудители инфекций, передаваемых половым путем (HPV, ВИЧ, *T. pallidum*), обладают специальными механизмами прикрепления к слизистой оболочке влагалища или шейки матки либо способны проникать в клетки слизистой оболочки через микротравмы, происходящие при половом контакте.

Распространение и диссеминация микроорганизмов

Некоторые микроорганизмы размножаются локально, в месте проникновения инфекции, в то время как другие пенетрируют эпителиальный барьер и распространяются по всему организму через кровь, лимфу или нервные волокна (рис. 8.4). Патогены, вызывающие поверхностные инфекции, остаются в просвете полого органа (например, *V. cholerae*) или прикрепляются исключительно к поверхностному эпителию, как папилломавирус и дерматофиты. Различные патогенные бактерии, грибы и гельминты инвазивны за счет их подвижности или способности секретировать литические ферменты (например, стрептококки и стафилококки секретируют гиалуронидазу, которая разрушает ВКМ между клетками организма-хозяина). Распространение инфекции вначале идет в направлении от тканей с наименьшим сопротивлением к областям, дренируемым лимфатическими сосудами. Например, стафилококковая инфекция может распространяться

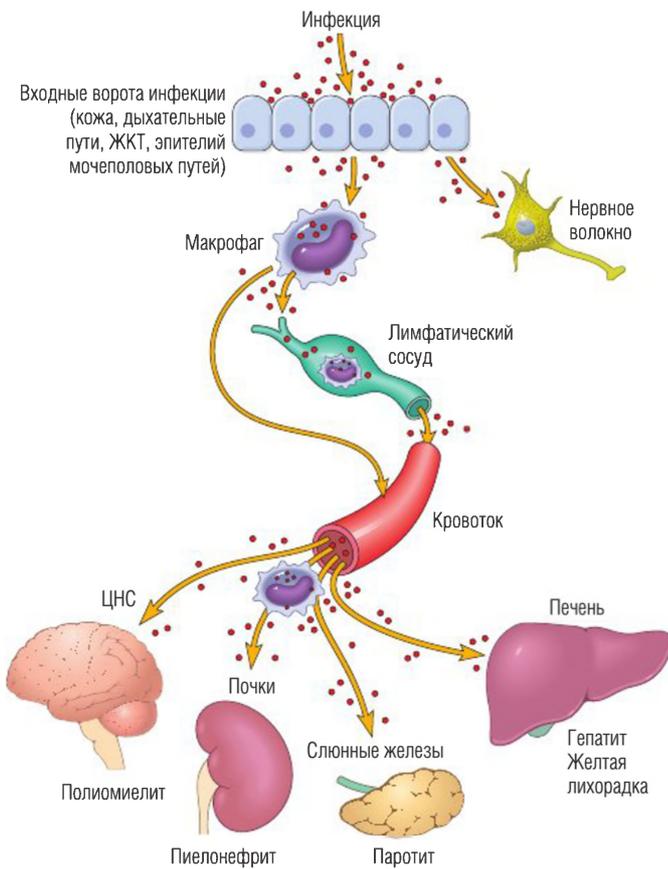


РИС. 8.4 Входные ворота инфекции и пути ее распространения. Для проникновения в организм-хозяин патогены разрушают эпителиальный или слизистый барьер. Инфекция может локализоваться в месте входа возбудителя или распространиться по всему организму-хозяину. Большинство микроорганизмов перемещаются по лимфатической системе или с кровотоком (свободно или в пределах клеток воспаления). Однако определенные вирусы и бактериальные токсины могут распространяться по нервным волокнам. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЦНС — центральная нервная система [Mims CA: The Pathogenesis of Infectious Disease, 4th ed. San Diego, Academic Press, 1996].

от локального абсцесса или фурункула по направлению к регионарным лимфоузлам. В некоторых случаях это приводит к развитию бактериемии и поражению отдаленных органов (сердца, печени, мозга, почек, костей). Микроорганизмы могут переноситься кровью в свободном виде или внутри клеток крови. Отдельные вирусы (например, полиовирус и HBV), большинство бактерий и грибов, некоторые простейшие (в частности, африканская трипаносома) и все гельминты переносятся в свободном состоянии с плазмой крови. Лейкоциты способны транспортировать герпес-вирусы, ВИЧ, микобактерии, лейшмании и токсоплазмы. Определенные вирусы (вирус колорадской клещевой лихорадки) и простейшие (плазмодии и бабезии) могут распространяться инфицированными ими эритроцитами. Большинство вирусов передаются от клетки к клетке через репликацию и выход инфекционных вирионов, но некоторые способны распространяться при слиянии клеток или транспортироваться внутри нервных волокон (например, вирус бешенства). Очаги инфекции, вызванные гематогенным распространением возбудителя, называют *вторичными очагами*. Они бывают одиночными, т.е. солитарными, и крупными (солитарный абсцесс и туберкулома) либо множественными и маленькими (например, милиарный туберкулез и кандидозные микроабсцессы в различных тканях). Спорадическое проникновение низковирулентных или невирулентных микроорганизмов в кровотоки (например, при чистке зубов) происходит достаточно часто, но быстро устраняется иммунной системой здорового организма. Напротив, диссеминированная вирусемия, бактериемия, фунгемиа и паразитемия с вирулентными патогенами являются серьезными состояниями и проявляются лихорадкой, падением давления и множеством других системных признаков и симптомов сепсиса. Массивная инвазия бактерий или их экзотоксинов в кровотоки может быстро привести к летальному исходу даже у ранее здоровых людей.

Наиболее значимые проявления инфекционного заболевания могут наблюдаться в местах, далеких от входных ворот инфекции. Например, вирус ветряной оспы и вирус кори проникают в организм через дыхательную систему, а сыпь появляется на коже; заражение полиовирусом происходит через кишечник, а поражаются двигательные нейроны. *S. mansoni* проникает через кожу, а конечная локализация этих шистосом — кровеносные сосуды кишечника и портальной системы. *S. haematobium* локализуется в мочевом пузыре и вызывает цистит. Вирус бешенства мигрирует в мозг ретроградно по нервным волокнам, в то время как вирус ветряной оспы сохраняется в дорсальных ганглиях, а при реактивации перемещается вдоль нервов, вызывая опоясывающий герпес.

Важным путем передачи является также трансплацентарный (см. главу 10). При проникновении микроорганизмов через шейку матки или при прохождении их через плацентарный барьер возможно серьезное поражение плода. Бактериальный или микоплазменный плацентит может вызвать преждевременные роды или привести к мертворождению. Вирусные инфекции

способны индуцировать нарушения развития плода, и тяжесть их находится в обратной зависимости от срока гестации, на котором произошло инфицирование. Краснуха, перенесенная беременной в I триместре, ассоциируется с врожденными пороками сердца, умственной отсталостью, катарактой и смертью младенца, в то время как эта же инфекция, перенесенная в III триместре, приводит к менее серьезным нарушениям. Передача трепонем от беременной плоду вызывает врожденный сифилис только при инфицировании женщины во II триместре беременности, в других случаях у плода возможны тяжелый остеохондрит и периостит, прогрессирующий до множественных костных поражений. Младенец также может инфицироваться при прохождении им родовых путей (возможен, например, гонококковый или хламидийный конъюнктивит), или вирусы могут быть в материнском молоке (например, CMV, HBV, HTLV-1). Передача ВИЧ от матери — основной путь развития СПИДа у детей. Передача от матери HBV может вызвать у ребенка хронический гепатит или рак печени.

Пути выхода микроорганизмов из организма-хозяина

Для распространения инфекций способ выхода микробов из организма-хозяина важен так же, как и механизм входа. В зависимости от локализации инфекционного процесса выход возбудителя может осуществляться при чихании, кашле, с потом, мочой и калом, а также во время сексуального контакта или укуса кровососущих насекомых. Некоторые микроорганизмы достаточно выносливы и могут долго сохранять жизнеспособность в пыли, пище и воде. Споры бактерий, цисты простейших и толстостенные яйца гельминтов способны выживать в холодной и засушливой окружающей среде. Некоторые кишечные патогены могут долгое время персистировать в организме-хозяине, делая его носителем инфекции (например, *S. typhi*). Менее стойкие микроорганизмы передаются от человека к человеку быстро, часто при непосредственном контакте.

Передача инфекций от человека к человеку возможна воздушно-капельным, фекально-оральным путями или при половом контакте (см. далее). Вирусы и бактерии считаются патогенными для дыхательной системы в случае, если они вызывают инфекционные заболевания с поражением дыхательных путей (например, *M. tuberculosis*). Многие патогены, от вирусов до гельминтов, могут передаваться фекально-оральным путем, т.е. при употреблении пищи и воды, загрязненных фекалиями. Через воду могут распространяться вирусы гепатитов А и Е, полиовирусы, ротавирусы, вызывая эпидемии. Некоторые паразитические гельминты (например, анкилостомы, шистосомы), яйца которых выделяются с фекалиями, попадают в организм в личиночной форме через кожу, а не при проглатывании. Простейшие и гельминты имеют сложные циклы развития с участием промежуточных организмов-хозяев и переносчиков. Вирусы, поражающие ротоглотку (например, EBV, CMV, вирусы паротита), распространя-

ются в основном через слюну. Другие патогены передаются главным образом при длительном близком общении или при контакте со слизистыми оболочками (в частности, при половом контакте), к ним относятся вирусы (HPV, HSV, HBV, ВИЧ), бактерии (*T. pallidum*, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*), грибы (*Candida* sp.), простейшие (*Trichomonas* sp.) и членистоногие (*Phthirus pubis*, или лобковая вошь). Передача HBV, HCV и ВИЧ через кровь и ее элементы может быть связана с поведением человека, например использованием одной иглы и шприца несколькими наркоманами.

Микроорганизмы могут передаваться от животного к человеку (зоонозные инфекции) во время непосредственного контакта, через продукты животного происхождения или через беспозвоночных кровососущих переносчиков (насекомых, вшей, клещей). Эти переносчики способны пассивно распространять инфекцию, однако в некоторых случаях микроорганизмы используют переносчиков для репликации, вызывая у них заболевание.

Инфекции, передающиеся половым путем

Большое число микроорганизмов может распространяться половым путем (табл. 8.5). Некоторые, например *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, обычно передаются во время полового акта, в то время как другие, *Shigella* sp. и *E. histolytica*, поступают другими путями, иногда могут передаваться во время орально-анального секса. Группы повышенного риска заражения инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), включают подростков, гомосексуалистов, инъекционных наркоманов. Увеличение риска в этих группах происходит в основном из-за беспорядочных половых связей. Еще один аспект этой проблемы — невозможность получения медицинской помощи. Наличие ИППП у детей в раннем возрасте, если инфекция не была передана им во время родов от матери, наводит на мысль о сексуальном насилии.

Местом первичного аффекта для ИППП могут быть уретра, вагина, шейка матки, прямая кишка, полость рта и глотка. Организмы, вызывающие эти инфекции, обычно неустойчивы в окружающей среде. Большинство инфицированных лиц заразны и при отсутствии симптомов, т.е. люди могут быть источником инфекции и не знать об этом. Чтобы уменьшить распространение ИППП, средства массовой информации пропагандируют необходимость периодических обследований на наличие этих инфекций, особенно если человек имел случайный половой контакт.

Микроорганизмы, вызывающие ИППП, различны, но можно отметить некоторые общие особенности:

- инфекция, вызванная одним ИППП-ассоциированным микроорганизмом, увеличивает риск заражения другим возбудителем ИППП. Во многом это происходит из-за наличия общих факторов риска для всех ИППП, что, вероятно, объясняет связь между двумя наиболее частыми ИППП в США: хламидийной инфекцией и гонореей. Сочетание этих двух патогенов настолько

ТАБЛИЦА 8.5 Классификация важнейших заболеваний, передающихся половым путем

Микроорганизмы	Заболевание/синдром		
	Мужчины	Женщины	Оба пола
Вирусы			
Вирус простого герпеса			Первичный и рецидивирующий герпес, герпес новорожденных
Вирус гепатита В			Гепатит
Вирус папилломы человека	Рак полового члена (редко)	Цервикальная дисплазия и рак, рак влагалища	Остроконечная кондилома
Вирус иммунодефицита человека			Синдром приобретенного иммунодефицита
Хламидии			
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Уретрит, эпидидимит, проктит	Уретральный синдром, цервицит, бартолонит, сальпингит и их осложнения	Венерическая лимфогранулема
Микоплазмы			
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Уретрит		
Бактерии			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Стриктуры уретры, простатит, эпидидимит	Цервицит, эндометрит, бартолонит, сальпингит и осложнения (бесплодие, эктопическая беременность, рецидивирующий сальпингит)	Уретрит, проктит, фарингит, диссеминированная гонококковая инфекция
<i>Treponema pallidum</i>			Сифилис
<i>Haemophilus ducreyi</i>			Шанкرويد
<i>Klebsiella granulomatis</i>			Паховая гранулема (донованоз)
Простейшие			
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Уретрит, баланит	Вагинит	

распространено, что при выявлении одного из них необходимо проводить лечение обеих инфекций. Кроме того, поражения эпителия, вызванные *N. gonorrhoeae* или *C. trachomatis*, могут увеличивать риск заражения коинфекциями и суперинфекциями, например ВИЧ;

- возбудители ИППП могут передаваться от беременной к плоду и приводить к тяжелым поражениям плода или развитию патологии у ребенка. Перинатально приобретенная *C. trachomatis* вызывает конъюнктивит. Неонатальное заражение HSV с гораздо большей вероятностью приведет к тяжелым заболеваниям вегетативной и центральной нервной системы, чем более позднее инфицирование в течение жизни. Сифилис часто приводит к самопроизвольному аборт. ВИЧ-инфекция может оказаться летальной для детей, зараженных пренатально или перинатально. Диагностика ИППП у беременных крайне важна, т.к. адекватное лечение матери и новорожденного может намного снизить риск внутриутробного и неонатального заражений. Бактериальные инфекции, такие как гонорея, сифилис и хламидиоз, можно легко вылечить антибактериальными средствами. Антиретровирусная терапия беременных с ВИЧ-инфекцией и лечение новорож-

денных снижают риск передачи ВИЧ от матери к ребенку с 25 до 2%.

Сифилис обсуждается в этой главе далее, другие ИППП — в главах 21, 22.

Нозокомиальные инфекции

Все более частым источником инфекций становится сфера здравоохранения. Нозокомиальными инфекциями называют те, которые человек получил во время пребывания в стационаре. В США ежегодно около 1,7 млн пациентов инфицируются в больницах [15]. Инфекции могут передаваться различными путями (например, через кровь или при пересадке органов), но самым распространенным и легко устранимым путем передачи являются загрязненные руки медицинских работников и любые контаминированные поверхности, например перила. Должное внимание к гигиене и чистоте (в частности, мытье рук) может значительно снизить распространение таких патогенов, как метициллин-резистентный *S. aureus* и ванкомицин-резистентный энтерококк.

Защита организма от инфекции

Исход инфекционного заболевания зависит от способности микробов к инфицированию, колонизации и

повреждению тканей организма-хозяина, а также от защитных возможностей организма по элиминации патогена. Барьеры организма-хозяина препятствуют проникновению микробов и поддерживаются врожденным и приобретенным иммунитетом. Врожденный иммунитет обеспечивает быстрое реагирование на появление микроорганизмов. Механизмы врожденного иммунитета: физические барьеры, фагоцитарные клетки, НК-клетки и белки плазмы, включая систему комплемента и другие медиаторы воспалительного ответа (цитокины, коллектины, белки острой фазы). Приобретенный иммунный ответ стимулируется присутствием патогена и усиливается по мере распространения возбудителя и увеличения эффективности ответа. Приобретенный иммунитет опосредован Т- и В-лимфоцитами и их продуктами (см. главу 6).

Микробы и иммунитет находятся в постоянной борьбе, стремясь преодолеть друг друга. Иммунная система приспособилась к эффективной борьбе со многими инфекциями, но ряд микробов нашли способы уклонения от иммунной защиты (см. далее). При некоторых инфекциях между микроорганизмом и организмом-хозяином достигается баланс, при котором инфекция долго персистирует в латентной стадии и не вызывает значительной патологии. В такой ситуации снижение иммунной защиты организма может привести к быстрой реактивации инфекции и развитию заболевания. Такая реактивация наблюдается и при латентных вирусных инфекциях (например, EBV), и при некоторых бактериальных (например, туберкулезе).

КАК МИКРООРГАНИЗМЫ ВЫЗЫВАЮТ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Существует три механизма развития инфекции и повреждения тканей инфекционными агентами:

- контакт с клеткой или проникновение в нее, ведущее к смерти клетки;
- продукция токсинов, дистанционно уничтожающих клетки, продукция ферментов и веществ, повреждающих ткани, или разрушение сосудов и развитие ишемического некроза;
- стимуляция иммунного ответа, направленного против патогенов, но в то же время повреждающего собственные ткани организма. Таким образом, как мы обсуждали в главах 2 и 6, защитный ответ организма-хозяина является обоюдоострым мечом: он необходим для борьбы с инфекцией и в то же время может непосредственно повреждать ткани.

Далее опишем несколько механизмов, посредством которых вирусы и бактерии повреждают ткани организма-хозяина.

Механизмы вирусного повреждения

Вирусы способны повреждать клетки организма-хозяина, проникая в них и осуществляя репликацию. Предрасположенность вирусов к инфицированию определенных типов тканей называют *тропизмом*, и он определяется несколькими факторами: (1) экспресси-

ей вирусных рецепторов на клетках организма-хозяина; (2) наличием у клеток факторов транскрипции, которые распознаются вирусными энхансерами и промоторами; (3) анатомическими барьерами; (4) местной температурой, рН, иммунной защитой [17]. Опишем кратко каждый из факторов.

Главным определяющим фактором тропизма является наличие вирусных рецепторов на клетках организма-хозяина. Вирусы обладают специфическими поверхностными белками, которые связываются с определенными поверхностными белками клеток. Многие вирусы используют нормальные клеточные рецепторы для входа в клетки организма-хозяина. Например, гликопротеин gp120 ВИЧ связывается с рецептором CD4 на Т-лимфоцитах и с хемокиновыми рецепторами CXCR4 (главным образом на Т-лимфоцитах) и CCR5 (в основном на макрофагах) (см. главу 6). Оболочечный гликопротеин gp350 EBV связывает рецептор системы комплемента 2 (CR2/CD21) на В-лимфоцитах. В некоторых случаях вирусу необходимы протеазы организма-хозяина, чтобы связаться с клеткой (например, протеаза расщепляет и активирует гемагглютинин вируса гриппа). Другой определяющий фактор вирусного тропизма — способность вирусов реплицироваться только в определенных типах клеток, что связано с наличием у них определенных факторов транскрипции. Например, вирус JC, который вызывает лейкоэнцефалопатию (см. главу 28), встречается только в олигодендроглии ЦНС, т.к. энхансер и промотор последовательности ДНК вирусного генома активны не в нейронах и эпителиальной ткани, а только в глиальных клетках. Физические барьеры также могут определять тропность вируса. Например, энтеровирусы реплицируются в тонком кишечнике потому, что могут инактивироваться кислотой, желчью и пищеварительными ферментами. Риновирусы реплицируются в пределах верхних дыхательных путей, т.к. для репликации им необходима более низкая температура, чем в нижних отделах дыхательных путей.

Как только вирусы проникают в клетку, они могут ее повредить или привести к смерти несколькими путями (рис. 8.5):

- *прямыми цитопатическими эффектами*. Некоторые вирусы приводят к смерти клеток, нарушая синтез макромолекул (например, ДНК, РНК или белков клеток организма-хозяина), продуцируя литические ферменты и токсичные белки или индуцируя апоптоз. Например, полиовирус инактивирует поверхностный белок, необходимый для трансляции мРНК клетки организма-хозяина. HSV продуцирует белки, которые ингибируют синтез клеточной ДНК и мРНК, а также другие белки, разрушающие ДНК. Некоторые вирусы могут стимулировать апоптоз с помощью продукции проапоптозных белков (например, белка vrg ВИЧ). Кроме того, репликация вируса может служить триггером апоптоза через внутренние клеточные механизмы, такие как переключивание эндоплазматической сети в течение

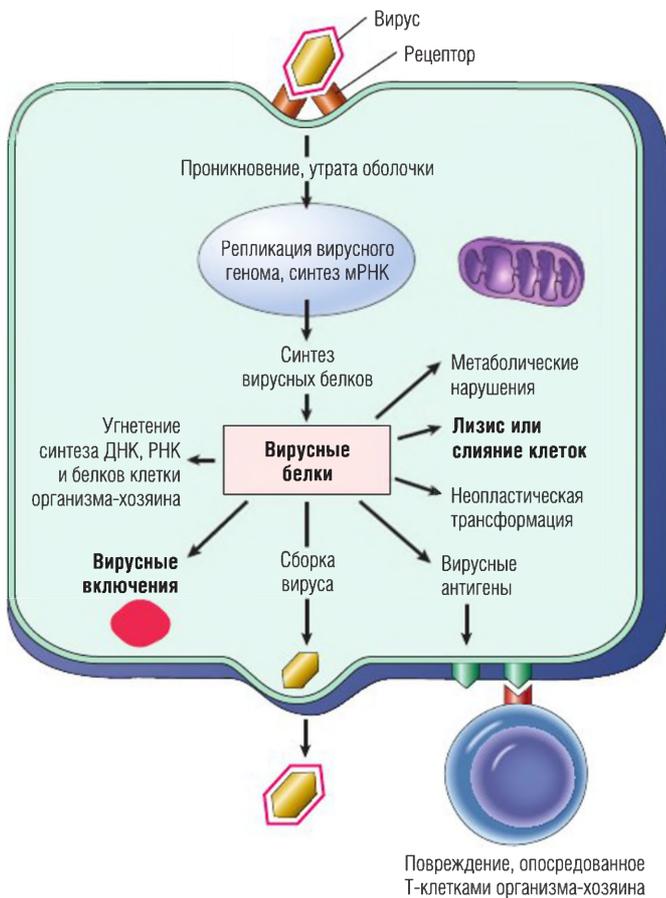


Рис. 8.5 Механизмы вирусного повреждения клеток. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота.

сборки вируса, которое может активировать протеазы, опосредующие апоптоз (каспазы);

- **антивирусным иммунным ответом.** Вирусные белки на поверхности клетки организма-хозяина распознает его иммунная система, и лимфоциты атакуют инфицированные клетки. Важную роль в защите организма от вирусных инфекций играют цитотоксические Т-лимфоциты, но они также могут быть причиной повреждения тканей организма-хозяина. Лимфоцитарный хориоменингит у мышей, вызванный вирусной инфекцией, является экспериментальной моделью заболевания, ассоциированного с иммунным ответом организма-хозяина. Острая печеночная недостаточность при гепатите В может быть усилена деструкцией гепатоцитов, опосредованной цитотоксическими Т-лимфоцитами (естественная реакция для элиминации инфекции);
- **трансформацией инфицированных клеток в доброкачественные или злокачественные опухоли.** Различные онкогенные вирусы могут стимулировать клеточный рост и активировать разные механизмы, включающие экспрессию вирус-опосредованных онкогенов, антиапоптозные пути или инсерции мутагенеза, при которых функцио-

нирование генов организма-хозяина изменено посредством встраивания в его геном вирусных генов. Механизмы вирусной трансформации многочисленны и описаны в главе 7.

Механизмы бактериального повреждения

Вирулентность бактерий. Повреждение организма бактериями зависит от их способности проникать в клетки и ткани или продуцировать токсины. Патогенные бактерии имеют гены вирулентности, которые кодируют белки и определяют их патогенность. Гены вирулентности часто сгруппированы в кластеры, называемые *островками патогенности*. Все штаммы *Salmonella* spp., патогенные для человека, достаточно тесно связаны генетически, но при этом могут иметь небольшие различия в содержании генов [16]. Эти различия и определяют, приведет ли инфицирование сальмонеллами к жизнеугрожающему брюшному тифу или вызовет энтерит, при котором, как правило, не нужно серьезное лечение.

Плазмиды и бактериофаги — подвижные генетические элементы, которые распространяются среди бактерий и могут кодировать факторы вирулентности (например, токсины или ферменты, обеспечивающие устойчивость бактерий к антибиотикам). Таким образом, плазмиды и бактериофаги способны превращать непатогенные бактерии в вирулентные. Обмен этими элементами между бактериями может повысить их выживаемость и/или передать способность вызывать заболевание. Плазмиды и транспозоны, отвечающие за резистентность к антибиотикам, могут превращать антибиотикочувствительную бактерию в резистентную, что значительно усложняет процесс лечения (например, появление эндемичных во многих больницах ванкомицин-резистентного энтерококка и метициллин-резистентного стафилококка).

Многие бактерии регулируют экспрессию генов в соответствии с размером своей популяции с помощью так называемого *коллективного чувства*. Например, бактерии способны индуцировать экспрессию факторов вирулентности при повышении концентрации в тканях. Это позволяет бактериям, растущим в ограниченных полостях, например при абсцессах или организуемой пневмонии, преодолеть защиту организма. *S. aureus* регулирует факторы вирулентности с помощью секреции *аутоиндуцирующих пептидов* [17]. При повышении концентрации бактерий уровень аутоиндуцирующих пептидов также увеличивается, стимулируя продукцию токсинов. В пределах популяции некоторые бактерии продуцируют аутоиндуцирующий пептид, а другие бактерии реагируют на это секрецией токсинов. Таким образом, благодаря коллективному чувству одноклеточные бактерии приобретают некоторые свойства сложных многоклеточных организмов, в которых различные клетки выполняют разные функции.

Сообщества бактерий могут формировать биопленки, в которых микроорганизмы живут в вязком слое внеклеточных полисахаридов, которые покрыв-

вают ткани организма или устройства, например внутрисосудистые катетеры или искусственные суставы. Биопленки увеличивают вирулентность бактерий, делая их недоступными для иммунных агентов и повышая резистентность к противомикробным препаратам. Формирование биопленок играет важную роль в персистенции и рецидивах таких заболеваний, как бактериальный эндокардит, инфекции искусственных суставов и дыхательных путей у пациентов с кистозным фиброзом.

Адгезия бактерий к клеткам организма-хозяина. Адгезины — поверхностные бактериальные молекулы, которые связываются с клетками или ВКМ. Адгезины ограничены в структурном типе, но имеют широкий диапазон клеточной специфичности. *S. pyogenes* — грамположительная бактерия, которая адгезирует к тканям организма-хозяина посредством F-белка и тейхоевых кислот, выступающих на поверхности клеточной стенки бактерий и связывающихся с фибронектином на поверхности клетки организма-хозяина и в ВКМ.

Пили — это филаментные белки на поверхности бактерий. Стебли пилей состоят из консервативных повторяющихся субъединиц белка, в то время как аминокислоты на окончаниях представляют собой изменяющиеся структуры, которые и определяют специфику связывания. Например, штаммы *E. coli*, вызывающие инфекции мочевыводящих путей, экспрессируют пили типа P, которые связываются с gal(α 1-4)gal-мотивом углевода, присутствующим на уротелии [18]. Пили *N. gonorrhoeae* содействуют прикреплению бактерий к клеткам организма-хозяина и могут также играть роль мишени при формировании антител; последующее изменение пилей — важный механизм, с помощью которого *N. gonorrhoeae* избегают иммунного ответа [19].

Вирулентность внутриклеточных бактерий. Факультативные внутриклеточные бактерии заражают эпителиальные клетки (*Shigella* spp., энтероинвазивные штаммы *E. coli*), макрофаги (*M. tuberculosis*, *M. leprae*) или оба типа клеток (*S. typhi*). Внутриклеточный рост — способ, не только позволяющий избежать действия определенных эффекторных иммунных механизмов (например, антител), но также облегчающий распространение бактерий в пределах организма-хозяина (например, *M. tuberculosis* разносятся из легких в другие органы мигрирующими макрофагами).

Бактерии имеют несколько механизмов для проникновения в клетки организма-хозяина. Некоторые бактерии используют иммунный ответ для попадания внутрь макрофагов. Покрытие бактерии антителами или белком С3b системы комплемента (опсонизация) в норме обеспечивает фагоцитоз возбудителя макрофагами. Однако, подобно многим бактериям, *M. tuberculosis* после опсонизации С3b активируют систему комплемента по альтернативному пути и связываются с CR3-рецептором на макрофагах, в результате происходит эндоцитоз микроорганизма в клетку [20]. Грамотрицательные бактерии используют сложную секреторную систему для проникнове-

ния в эпителиальные клетки [21]. На поверхности клетки бактерии присутствуют иглоподобные структуры, которые связываются с клетками организма-хозяина. Через поры в клеточной мембране бактерии вводят в клетку белки, обеспечивающие перестройку ее цитоскелета, что облегчает проникновение бактерий. Такие бактерии, как *L. monocytogenes*, могут управлять цитоскелетом клетки для распространения инфекции непосредственно от клетки к клетке, что, возможно, также позволяет им уклониться от иммунного ответа [22].

Оказавшись в цитоплазме, бактерия осуществляет различные взаимодействия с клеткой. *Shigella* spp. и *E. coli* ингибируют синтез белка в клетке, быстро размножаются и лизируют клетку организма-хозяина в течение 6 час. В макрофагах после слияния фагосомы и лизосомы в фаголизосому уничтожается большинство бактерий, но некоторым из них удается избежать этого защитного механизма. Например, *M. tuberculosis* блокирует слияние лизосомы с фагосомой [23], что позволяет этой бактерии бесконтрольно пролиферировать внутри макрофага. Другие бактерии избегают разрушения в макрофагах, выходя из фагосом. *L. monocytogenes* вырабатывает формирующий пору белок, называемый *листериолизин* O, и две фосфолипазы, которые повреждают мембрану фагосомы и позволяют бактериям спастись [22].

Бактериальные токсины. Любое вещество бактерии, способное вызывать повреждение, называют *токсином*. Токсины разделяют на два вида: *эндотоксины*, которые являются компонентами клеточной стенки, и *экзотоксины*, представляющие собой белки, секретируемые клеткой бактерий.

Бактериальный эндотоксин — *липополисахарид* — главный компонент наружной стенки клетки грамотрицательных бактерий. Липополисахарид имеет так называемый якорь, состоящий из длинной цепи жирной кислоты (*липид A*), и связанную с ним основную сахарную цепь — компоненты, аналогичные для всех грамотрицательных бактерий. Прикрепленную к основному сахару переменную цепь углевода (*O-антиген*) можно использовать для штаммов бактерий. Ответ организма-хозяина на липополисахариды может быть и полезным, и вредным. Низкий уровень липополисахаридов стимулирует образование многих важных цитокинов и хемокинов, а также увеличение экспрессии костимулирующих молекул, мобилизующих лейкоциты и повышающих активацию Т-лимфоцитов. Высокие уровни липополисахаридов играют важную роль в развитии септического шока, ДВС-синдрома и респираторного дистресс-синдрома взрослых, главным образом через индукцию чрезмерных уровней цитокинов, таких как TNF, IL-1, IL-12 (см. главу 4). Липополисахарид связывается с поверхностным клеточным рецептором CD14, затем этот комплекс связывается с TLR4, который является рецептором врожденной иммунной системы, и вызывает клеточный иммунный ответ [24].

Экзотоксины — белки, непосредственно повреждающие клетки и часто лежащие в основе проявлений болезни. Экзотоксины можно разделить на группы на

основе их расположения и механизма действия (подробно описаны в разделах, посвященных каждому отдельному типу бактерий):

- **ферменты.** Бактерии вырабатывают различные ферменты (протеазы, гиалуронидазы, коагулазы, фибринолизины), которые действуют на соответствующие субстраты *in vitro*, однако роль некоторых из ферментов в развитии заболеваний до сих пор не ясна. Например, определенные протеазы, продуцируемые *S. aureus*, разрушают белки, связывающие кератиноциты, вызывая отделение эпидермиса от подлежащих слоев кожи [25];
- **токсины.** Изменяют внутриклеточную передачу сигналов и регуляторные пути. Многие токсины имеют субъединицу с ферментной активностью (А-субъединицу) и субъединицу, которая связывается с рецептором на поверхности клетки и обеспечивает проникновение А-субъединицы в цитоплазму (В-субъединицу). Эффекты токсинов зависят от специфичности связывания В-домена и от вида клеточного пути, пораженного А-доменом. Токсины с А- и В-субъединицами имеют многие бактерии, включая *B. anthracis*, *V. cholerae*, и некоторые штаммы *E. coli*;
- **нейротоксины.** Их продуцируют *C. botulinum* и *C. tetani*, что подавляет выброс нейромедиаторов и приводит к параличам [26]. Эти токсины нейроны не повреждают, вместо этого А-субъединицы специфически взаимодействуют с белками, вовлеченными в синтез нейромедиаторов в синапсах. И столбняк, и ботулизм приводят к летальному исходу от остановки дыхания, возникающей вследствие паралича диафрагмы и мышц грудной клетки;
- **суперантигены.** Эти бактериальные токсины обуславливают появление огромного количества Т-лимфоцитов. Суперантигены связываются со стабильной частью рецептора Т-клеток, что вызывает массивную пролиферацию Т-лимфоцитов и выброс цитокинов. Высокие уровни цитокинов могут привести к спадению капилляров и шоку [27]. Суперантигены, продуцируемые *S. aureus* и *S. pyogenes*, ассоциируются с синдромом токсического шока.

Повреждающее действие иммунных реакций

Как указывалось ранее, иммунные реакции организма, направленные против микроорганизмов, сами могут стать причиной повреждения ткани. Например, гранулематозная воспалительная реакция на *M. tuberculosis* является реакцией гиперчувствительности замедленного типа и изолирует бациллы, предотвращая их распространение, но также вызывает повреждение ткани и фиброз. Точно так же повреждение печени после инфицирования гепатоцитов HBV происходит вследствие иммунной реакции на пораженные клетки печени, а не из-за цитопатических эффектов вируса. Гуморальные иммунные реакции могут иметь патологические последствия. Например,

антитела к бактериальным М-белкам, образующиеся при инфицировании *S. pyogenes*, способны перекрестно реагировать с сердечными белками и обуславливать развитие ревматизма. Постстрептококковый гломерулонефрит, который также может быть последствием инфекции *S. pyogenes*, вызывают антистрептококковые антитела, которые связываются со стрептококковыми антигенами и формируют иммунные комплексы, оседающие в почечных клубочках и приводящие к развитию нефрита. Таким образом, антимикробный иммунный ответ может иметь как благоприятные, так и неблагоприятные последствия.

Примеры, приведенные ранее, являются относительно редкими ситуациями, в которых специфический иммунный ответ на присутствие микробов может быть провоцирующим фактором разных заболеваний. Результаты клинических, эпидемиологических и экспериментальных исследований позволяют предположить, что инфекции ассоциируются как с широким спектром хронических воспалительных болезней, так и с онкологическими заболеваниями [28]. При некоторых хронических воспалительных болезнях, например кишечника (см. главу 17), важную роль играет ранняя несостоятельность кишечного эпителиального барьера, что позволяет патогенам и естественной флоре преодолевать его и взаимодействовать с местными иммунными клетками, приводя к воспалению. В основе заболевания, вызванного патогеном, могут лежать цикличность воспаления и повреждения эпителия. Вирусы (HBV, HCV) и бактерии (*H. pylori*), онкогенная активность которых не установлена, ассоциируются с онкологическими заболеваниями, поскольку являются триггерами хронического воспаления — благодатной почвой для развития рака (см. главу 7).

УКЛОНЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ ОТ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Гуморальный и клеточный иммунные ответы организма для защиты от инфекции были обсуждены в главе 6. Как известно, микроорганизмы разработали способы сопротивления и уклонения от действий иммунной системы (рис. 8.6) [29], что во многом определяет вирулентность и патогенность. Эти механизмы включают: (1) рост в нишах, недоступных для иммунной системы; (2) антигенную вариабельность; (3) устойчивость к врожденной иммунной защите; (4) подавление эффективности Т-клеточного иммунного ответа с помощью специфической или неспецифической иммуносупрессии.

Некоторые микроорганизмы реплицируются в местах, недоступных для иммунного ответа организма-хозяина. Микроорганизмы, размножающиеся в просвете кишечника (например, токсинпродуцирующая *C. difficile*) или желчного пузыря (например, *S. typhi*), недоступны для клеточно-опосредованного иммунного ответа. Некоторые микроорганизмы быстро проникают в клетки организма-хозяина, до того как гуморальный иммунитет станет эффективным (например, спорозоиты малярии, входящие в клетки печени, *Trichinella* spp. и *T. cruzi*, проникающие в клетки скелет-

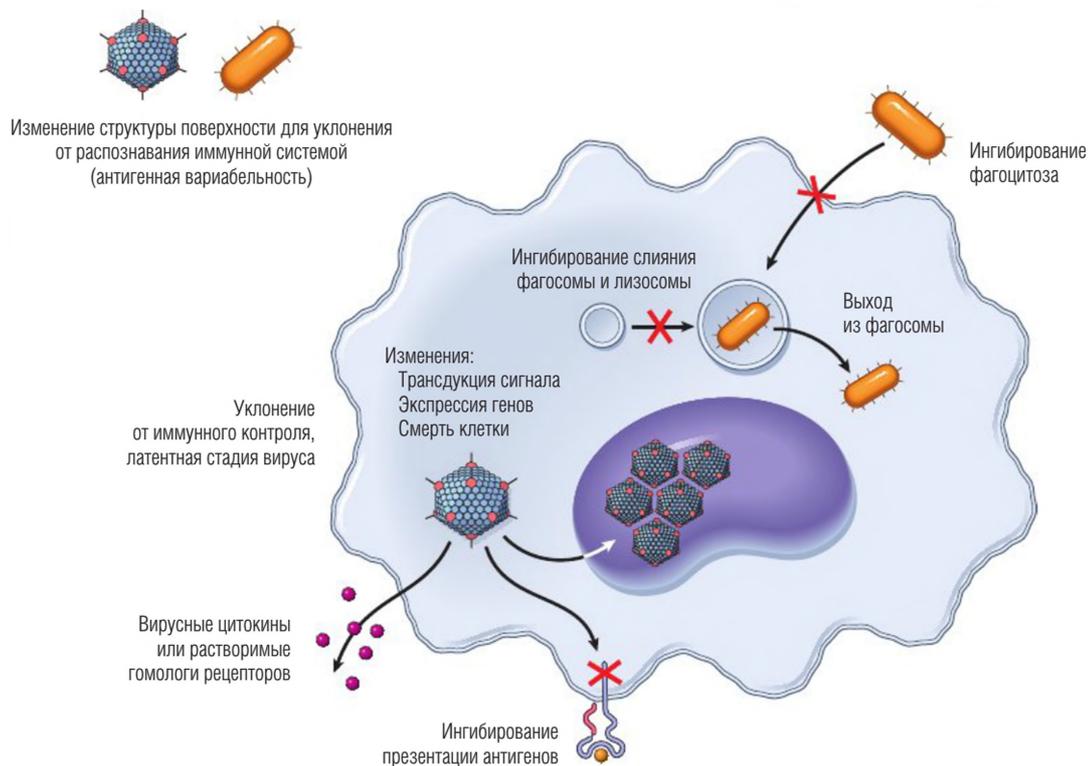


РИС. 8.6 Механизмы, используемые вирусами и бактериями для уклонения от действий врожденного и приобретенного иммунитета [Finlay B, McFadden G: Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell 124:767–782, 2006].

ных или сердечных мышц). Некоторые крупные паразиты (например, личинки ленточных червей) формируют в тканях человека цисты, покрытые прочной капсулой, и таким образом становятся недоступными для иммунных клеток и антител. Латентный период заболевания — радикальная стратегия вируса для уклонения от иммунной защиты в этот период многие вирусные антигены не экспрессируются.

Некоторые микробы уклоняются от иммунного ответа, изменяя свои антигены. Нейтрализующие антитела блокируют способность микробов инфицировать клетки и активируют механизмы уничтожения патогенов. Для того чтобы избежать узнавания, микробы

вовлекают генетические механизмы в создание антигенной вариабельности. Низкая специфичность вирусной РНК-полимеразы (при ВИЧ-инфекции и многих респираторных вирусах, включая грипп) и рекомбинация вирусного генома (например, вируса гриппа) обуславливают вирусную антигенную вариабельность (табл. 8.6). Спирохеты *B. recurrentis* неоднократно меняют свои поверхностные антигены, а *B. burgdorferi*, вызывающие болезнь Лайма, используют подобные механизмы для изменения белков наружной мембраны [30]. Штаммы *Trypanosoma* sp. имеют множество генов, кодирующих основной поверхностный антиген, названный *вариабельным поверхностным гликопроте-*

ТАБЛИЦА 8.6 Механизмы антигенной вариабельности

Тип	Пример	Заболевание
Мутации высокого уровня	ВИЧ Вирус гриппа	СПИД Грипп
Генетические рекомбинации	Вирус гриппа Ротавирус	Грипп Диарея
Генетическая перестройка (например, генная рекомбинация, конверсия, сайт-специфическая рекомбинация)	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Trypanosoma</i> sp. <i>Plasmodium</i> sp.	Болезнь Лайма Гонорея Африканская сонная болезнь Малярия
Широкий диапазон серотипов	Риновирусы <i>Streptococcus pneumoniae</i>	ОРВИ Пневмония, менингит

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита.

ином, и, соответственно, могут изменять экспрессию этого белка. Известны около 80 серотипов *S. pneumoniae*, и каждый имеет свой, отличный от других капсульный полисахарид.

Некоторые микроорганизмы научились уклоняться от врожденного иммунитета, например избегать киллинга фагоцитами с участием компонентов системы комплемента [31]. Катионные антимикробные пептиды (дефензин, кателицидин и тромбоцидин) обеспечивают важную начальную защиту от внедрения микроорганизмов. Резистентность к этим антимикробным пептидам является ключевым фактором вирулентности многих патогенов, позволяя им избежать киллинга нейтрофилами и макрофагами [32].

Наличие углеводной капсулы на поверхности многих бактерий, вызывающих пневмонию или менингит (пневмококков, менингококков, *H. influenzae*), делает их более вирулентными, ограждая антигены бактерий и препятствуя их фагоцитозу нейтрофилами. Например, *E. coli* с капсулой K1, содержащей сиаловую кислоту, вызывает менингит у новорожденных. Сиаловая кислота не связывается с белком С3b, который необходим для активации системы комплемента по альтернативному пути. Так бактерия уклоняется от комплемент-опосредованного лизиса и опсонизации, приводящей к фагоцитозу.

Многие бактерии продуцируют токсичные белки, которые поражают фагоциты, предотвращают их миграцию или уменьшают окислительный стресс. Бактерии также могут «обмануть» иммунную систему, покрываясь собственными белками организма-хозяина. Некоторые бактерии, включая *Salmonella* spp., могут изменять липидную структуру липополисахаридов, что уменьшает активацию TLR. *S. aureus* покрыт молекулами А-белка, который связывает фрагмент Fc антител и таким образом ингибирует фагоцитоз. Бактерии *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp. и *Streptococcus* spp. секретируют протеазы, разрушающие антитела. Как уже упоминалось, другой успешный способ уклонения от иммунного ответа заключается в репликации возбудителей внутри фагоцитарных клеток. Множество вирусов, некоторые внутриклеточные бактерии (включая микобактерии, листерии и легионеллы), грибы (например, *C. neoformans*) и простейшие (например, лейшмании, трипаносомы, токсоплазмы) способны к размножению внутри фагоцитов.

Вирусы могут продуцировать молекулы, ингибирующие врожденный иммунитет [29, 33]. Некоторые вирусы (например, герпес-вирусы и поксвирусы) вырабатывают белки, блокирующие активацию системы комплемента. Вирусы разработали большое количество стратегий для борьбы с IFN, ранней иммунной защитой организма от вирусов. Некоторые вирусы продуцируют растворимые гомологи рецепторов IFN- α и IFN- β или IFN- γ , которые связываются и ингибируют противовирусные эффекты IFN, либо производят белки, ингибирующие внутриклеточный сигнальный путь JAK/STAT рецепторов IFN. Вирусы могут также инактивировать или ингибировать ключевой медиатор противовирусного действия IFN — протеинкиназу, зависящую от двухцепочечной РНК. Некоторые вирусы

кодируют в своем геноме гомологи других цитокинов и хемокинов или их рецепторов, способные различными путями ингибировать иммунный ответ.

Некоторые микроорганизмы продуцируют факторы, которые делают невозможным распознавание инфицированных клеток хелперными Т-клетками CD4+ и цитотоксическими Т-клетками CD8+. Так, некоторые ДНК-содержащие вирусы (например, герпес-вирусы, включая HSV, CMV и EBV) могут связываться или изменять локализацию молекул МНС класса I, нарушая презентацию антигенов Т-клеткам CD8+ [34, 35]. Снижение экспрессии молекул МНС класса I могло бы сделать инфицированные клетки мишенями для NK-клеток, однако герпес-вирусы также экспрессируют вещества, гомологичные молекулам МНС класса I, которые действуют как эффективные ингибиторы NK-клеток (см. главу 6). Аналогично герпес-вирусы могут сделать мишенью молекулы МНС класса II с целью ранней их деградации и нарушения презентации антигена хелперным Т-клеткам CD4+. Вирусы также могут инфицировать лейкоциты и непосредственно нарушать их функции: ВИЧ поражает Т-лимфоциты CD4+, макрофаги и дендритные клетки, а EBV инфицирует В-лимфоциты.

ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Врожденные или приобретенные дефекты иммунной системы (см. главу 6) зачастую приводят к несостоятельности только какой-либо ее части, делая пораженного человека восприимчивым к определенным видам инфекций. Пациенты с дефицитом антител, как при сцепленной с X-хромосомой агаммаглобулинемией, заболели тяжелыми бактериальными инфекциями, вызываемыми *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. aureus*, и некоторыми вирусными, возбудителями которых являются ротавирус и энтеровирус. Пациенты с дефицитом Т-клеточного иммунитета предрасположены к инфекциям, вызванным внутриклеточными патогенами, особенно вирусами и простейшими. Пациенты с дефицитом системы комплемента восприимчивы к *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *N. meningitidis*. Некоторые дети имеют нарушение функции нейтрофилов, ведущей к увеличению инфицирования *S. aureus*, грамотрицательными бактериями и грибами.

Приобретенный иммунодефицит возможен вследствие многих причин (наиболее значимой сейчас является ВИЧ, вызывающий СПИД). ВИЧ-инфекция в конечном итоге приводит к уничтожению хелперных Т-клеток CD4+, что вызывает глубокую иммуносупрессию и присоединение множества инфекций (см. главу 6). Большинство микроорганизмов, которые в настоящее время инфицируют пациентов со СПИДом, были известны еще до наступления «эры ВИЧ», другие малоизвестны (криптококки, пневмоцисты), а один, KSHV, был открыт уже при наблюдении пациентов со СПИДом [36].

Заболевания, которые сопровождаются нарушениями продукции лейкоцитов, например лейкопения, когда костный мозг заполняется опухолевыми клетками,

делают пациентов уязвимыми для оппортунистических инфекций. Пациентам с аутоиммунными заболеваниями, реципиентам трансплантируемых органов, а также онкологическим больным назначают иммуносупрессивные препараты. Лечение отторжения тканей при пересадке органов вызывает тяжелую иммуносупрессию, в результате реципиенты очень восприимчивы к инфекционным заболеваниям. У пациентов после трансплантации костного мозга долгое время наблюдаются дефекты врожденного и приобретенного иммунитета из-за угнетения функций костного мозга для осуществления трансплантации; такие пациенты чрезвычайно восприимчивы к большинству возбудителей, в т.ч. оппортунистических инфекций, которые обычно не вызывают заболевания у здоровых людей (например, *Aspergillus* sp. и *Pseudomonas* sp.).

Заболевания других органов и систем кроме иммунной также могут повысить восприимчивость пациента к инфекциям. Пациенты с кистозным фиброзом обычно болевают респираторными инфекциями, вызванными *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *B. cepacia* [37]. Нарушение функций селезенки у пациентов с серповидно-клеточной анемией делает их восприимчивыми к инфицированию инкапсулированными бактериями, например *S. pneumoniae*, которые в норме опсонизируются и фагоцитируются макрофагами в селезенке. Ожоги разрушают кожный барьер, позволяя присоединяться различным инфекциям, например вызванным *P. aeruginosa*. И наконец, мальабсорбция может сильно ухудшить защитную систему организма-хозяина.

ВИДЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ИНФЕКЦИИ

В отличие от молекулярного разнообразия микроорганизмов морфологические варианты тканевого ответа и его механизмов ограничены. На микроскопическом уровне многие патогены вызывают схожие формы реакции, и лишь изредка их внедрение сопровождается какими-либо патогномичными для данного возбудителя признаками. Кроме того, взаимодействие между микроорганизмом и организмом-хозяином определяет гистологические особенности воспалительного ответа. Например, пиогенные бактерии, которые в норме вызывают бурный лейкоцитарный ответ, у лиц с тяжелой нейтропенией могут привести к быстрому тканевому некрозу со слабой лейкоцитарной экссудацией. Точно так же *M. tuberculosis* приводит к формированию у здорового до момента инфицирования пациента типичных гранулем с многочисленными микобактериями, в то время как у пациентов со СПИДом эти же микобактерии профузно размножаются в макрофагах, не способных организоваться в гранулемы.

Существует пять основных гистологических видов реакции тканей на инфекцию.

Гнойное воспаление

Эта реакция, возникающая в ответ на острое повреждение ткани (см. главу 2), характеризуется повышенной сосудистой проницаемостью и формированием

лейкоцитарных экссудатов, главным образом нейтрофильных (рис. 8.7). Нейтрофилы привлекаются к месту инфекции хемоаттрактантами, выделяемыми пиогенными (образующими гной) бактериями, главным образом внеклеточными грамположительными кокками и грамотрицательными палочками. Скопления нейтрофилов и колликвационный некроз ткани формируют гной. Размеры экссудативных поражений варьируют от микроабсцессов в различных органах при бактериальном сепсисе с вторичной колонизацией клапанов сердца до диффузного вовлечения в процесс всех долей легкого при пневмонии. Тяжесть деструкции ткани зависит от локализации процесса и типа возбудителя. Например, пневмококки обычно не разрушают альвеолярные стенки при долевой пневмонии, после которой может происходить полное восстановление легочной ткани, в то время как стафилококки и *Klebsiella* sp. разрушают альвеолярные стенки, что приводит к формированию абсцессов с последующим образованием рубцов в легких. Бактериальный фарингит проходит без осложнений, а бактериальное воспаление сустава без лечения приводит к его разрушению в течение нескольких дней.

Мононуклеарное воспаление

Диффузные интерстициальные инфильтраты, преимущественно мононуклеарные, — общая черта всех хронических воспалительных процессов, но при остром развитии. Они, как правило, являются ответом на вирусы, внутриклеточные бактерии или паразиты. Кроме того, хронические воспалительные реакции вызывают спирохеты и гельминты. Какие именно мононуклеарные клетки будут преобладать в воспалительном очаге, зависит от иммунной реакции организма-хозяина на микроорганизм. Например, в очагах первичного и вторичного сифилиса преобладают плазматические клетки (рис. 8.8), а лимфоциты — при HBV или вирусной инфекции головного мозга. Наличие лимфоцитов отражает развитие клеточно-опосредованного иммунитета против патогенов или патоген-инфицированных

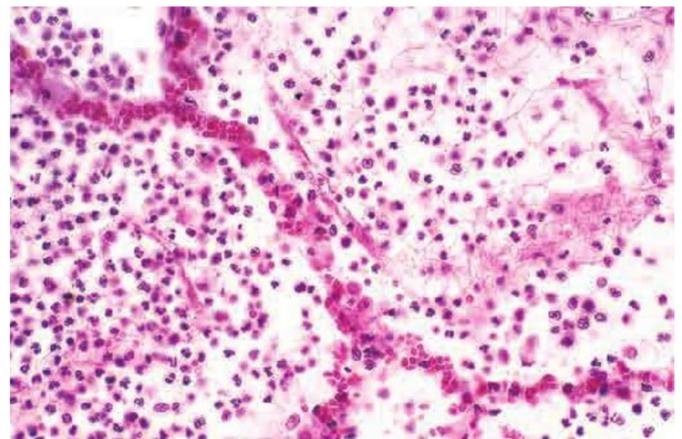


РИС. 8.7 Пневмококковая пневмония. Обратите внимание на внутриальвеолярный полиморфно-ядерный инфильтрат и интактную альвеолярную перегородку.

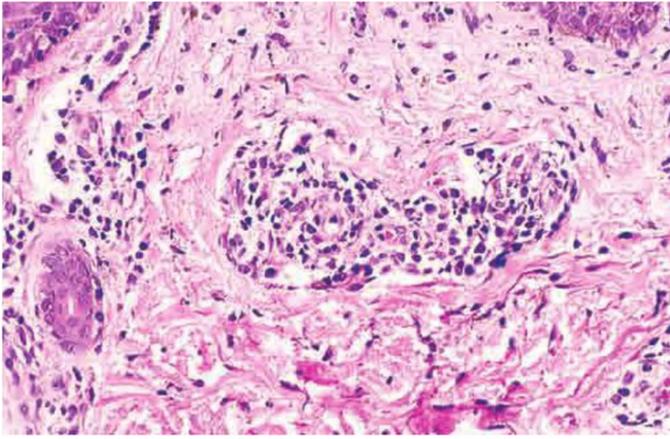


РИС. 8.8 Вторичный сифилис в дерме с периваскулярным лимфоплазматическим инфильтратом и пролиферацией эндотелия.

клеток. В противоположность этому макрофаги могут фагоцитировать микроорганизмы, как это происходит при инфицировании комплексом *M. avium-intracellulare* у пациентов со СПИДом, что делает невозможным эффективный иммунный ответ организма-хозяина.

Гранулематозное воспаление является другой формой мононуклеарного воспаления. Возбудитель обычно устойчив к элиминации и вызывает сильный Т-клеточный ответ (например, *M. tuberculosis*, *H. capsulatum*, яйца шистосом). Гранулематозное воспаление характеризуется скоплением активированных макрофагов, называемых *эпителиоидными клетками*, которые могут сливаться, образуя многоядерные гигантские клетки. В некоторых случаях в центральной области гранулем отмечается казеозный некроз (см. раздел «Туберкулез» в данной главе и главу 2).

Цитопатические и пролиферативные реакции

Эти реакции, как правило, вызываются вирусами. Повреждение характеризуется клеточным некрозом или клеточной пролиферацией, обычно с редкими клетками воспаления. Некоторые вирусы реплицируются внутри клеток и формируют из вирусных частиц включения (например, герпес-вирусы или аденовирусы) или стимулируют клетки к слиянию и образованию многоядерных клеток, называемых *поликаррионами* (например, вирус кори или герпес-вирусы). Локальное повреждение клеток кожи может приводить к утрате межклеточных контактов в эпидермисе и образованию пузырьков (рис. 8.9). Некоторые вирусы индуцируют пролиферацию эпителиальных клеток (например, венерические папилломы при HPV-инфекции или папулы при контактиозном моллюске, вызванном поксвирусами). Наконец, вирусы могут привести к развитию злокачественных новообразований (см. главу 7).

Некроз тканей

Некоторые микроорганизмы продуцируют мощные токсины, вызывающие такой быстрый и тяжелый не-

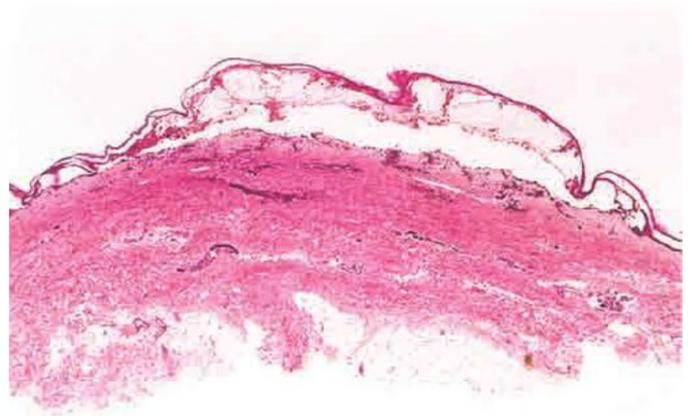


РИС. 8.9 Герпетический пузырек в слизистой оболочке (см. также рис. 8.12).

кроз (гангренозный некроз), что повреждение ткани является доминирующим признаком (например, *S. perfringens*). Из-за малого количества клеток воспаления эти повреждения напоминают инфаркты с нарушением или потерей базофильного окрашивания ядра и сохранением клеточных очертаний. Клостридии относятся к оппортунистическим патогенам, которые проникают в мышечную ткань во время травмы или инфицирования кишечника при нейтропении. Точно так же *E. histolytica* приводит к развитию язв в толстой кишке и абсцессов в печени, характеризующихся обширной деструкцией ткани в виде колликвационного некроза, но без формирования визуализируемого воспалительного инфильтрата. Иногда посредством массивных воспалительных реакций организма-хозяина вирусы способны вызвать распространенный и тяжелый некроз тканей с полным разрушением темпоральных долей мозга (при герпес-вирусной инфекции) или печени (при инфицировании HBV).

Хроническое воспаление и рубцевание

Многие инфекции приводят к хроническому воспалению, которое заканчивается либо полным восстановлением ткани, либо образованием рубца. Например, хронический гепатит В может вызвать цирроз печени, при котором фиброзные перегородки окружают узлы из гипертрофированных гепатоцитов. Иногда рубцовая реакция — основная причина дисфункции органа, например при фиброзе печени, фиброзе стенки мочевого пузыря, обусловленном наличием яиц шистосом (рис. 8.10), а также констриктивном фиброзном перикардите при туберкулезе.

Такие реакции ткани редко встречаются в чистой форме, поскольку в одно и то же время могут быть различные реакции организма-хозяина. Например, у пациентов со СПИДом может развиваться CMV-инфекция с поражением легких, для которой характерен цитолиз клеток, но в то же время для таких пациентов типично поражение легких пневмоцистами, которые вызывают интерстициальное воспаление. Схожие воспалительные реакции также могут присутствовать при

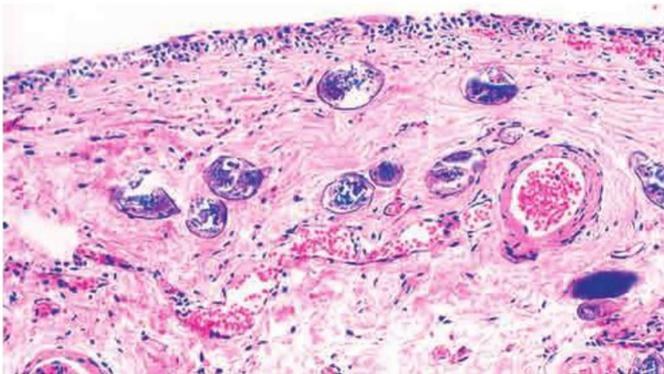


РИС. 8.10 Инфекция *S. haematobium* в мочевом пузыре с множеством кальцинированных яиц и обширным рубцеванием.

ответе организма на физические или химические агенты и при воспалительных заболеваниях неясного генеза (см. главу 2).

Далее опишем отдельные инфекции, вызываемые вирусами, бактериями, грибами и простейшими, однако особое внимание будет уделено механизмам патогенеза и патологическим изменениям, а не деталям клинической картины. Инфекции, для которых характерно поражение определенного органа, будут обсуждены в других главах.

Вирусные инфекции

Вирусы являются причиной многих клинически важных острых и хронических инфекционных заболеваний, поражающих абсолютно все системы органов (табл. 8.7).

ОСТРЫЕ ТРАНЗИТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Вирусы, являющиеся причиной острых транзиторных инфекций, структурно гетерогенны, но каждый из них вызывает мощный иммунный ответ, приводящий к элиминации возбудителя и формированию (или нет) пожизненной защиты.

Например, вирус инфекционного паротита представлен только одним серотипом и вызывает инфекцию у человека только один раз, в то время как другие транзиторные вирусы, например гриппа, могут вызывать повторные инфекции у одного и того же человека в связи с существованием множества антигенных вариаций возбудителя.

Иммунный ответ на некоторые транзиторные вирусы со временем может ослабевать, приводя к повторному инфицированию даже одним и тем же серотипом вируса (например, респираторного синцитиального вируса).

ТАБЛИЦА 8.7 Некоторые вирусы и вызываемые ими заболевания у человека

Система/органы	Тип вируса	Заболевание
Респираторная система	Аденовирус Риновирус Вирус гриппа А, В Респираторный синцитиальный вирус	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, конъюнктивит, диарея Инфекции верхних дыхательных путей Грипп Бронхиолит, пневмония
Пищеварительная система	Вирус инфекционного паротита Ротавирус Норовирус Вирус гепатита А Вирус гепатита В Вирус гепатита D Вирус гепатита С Вирус гепатита Е	Инфекционный паротит, панкреатит, орхит Гастроэнтериты у детей Гастроэнтериты Острый вирусный гепатит Острый или хронический гепатит Связан с HBV, острый или хронический гепатит Острый или хронический гепатит Орально-фекальный гепатит
Системные заболевания с кожными проявлениями	Вирус кори Вирус краснухи Вирус ветряной оспы Вирус простого герпеса 1 Вирус простого герпеса 2	Корь Краснуха Ветряная оспа, опоясывающий герпес Оральный герпес Генитальный герпес
Системные заболевания и болезни системы кроветворения	Цитомегаловирус Вирус Эпштейна–Барр ВИЧ-1 и ВИЧ-2	Цитомегаловирусная болезнь Инфекционный мононуклеоз СПИД
Арбовирусные и геморрагические лихорадки	Вирус Денге 1–4 Вирус желтой лихорадки	Геморрагическая лихорадка Денге Желтая лихорадка
Кожные/генитальные бородавки	Папилломавирус	Кондилома, карцинома шейки матки
Центральная нервная система	Полиовирус Вирус JC	Полиомиелит Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (оппортунистическая инфекция)

HBV — вирус гепатита В; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита.

Корь

Вирус кори является ведущей причиной смерти и заболеваний в мире. Каждый год корью заражаются более 20 млн человек. В 2005 г. было зафиксировано 345 тыс. смертей, в основном среди детей в развивающихся странах. Из-за недостаточного питания дети в этих странах имеют риск смерти от коревой пневмонии в 10–1000 раз выше, чем дети в развитых странах [38]. Заболевание корью можно предотвратить с помощью вакцинации, и эпидемии кори возникают среди непривитых людей. Корь может вызвать тяжелое заболевание у лиц с дефицитом клеточного иммунитета, в частности у ВИЧ-инфицированных или с онкологическими заболеваниями крови. В США заболеваемость корью резко снизилась с 1963 г., когда официально была введена противокоревая вакцина. Обычно диагноз ставится клинически, серологически или при обнаружении вирусного антигена в выделениях из носа или мочевом осадке.

Патогенез. Вирус кори — одноцепочечный РНК-содержащий вирус семейства *Paramyxoviridae*, включающего вирус инфекционного паротита, респираторный синцитиальный вирус (наиболее распространенная инфекция нижних дыхательных путей у детей), вирус парагриппа (вызывающий ложный круп) и метапневмовирус человека. Существует только один серотип вируса кори. Для этого вируса идентифицировано два поверхностных клеточных рецептора: CD46, комплементрегулирующий белок, который инактивирует С3-конвертазу, и сигнальная лимфоцитактивирующая молекула, вовлеченная в активацию Т-лимфоцитов [39]. CD46 экспрессируется на всех клетках эукариот, в то время как сигнальная лимфоцитактивирующая молекула — только на клетках иммунной системы. Оба этих рецептора связывают вирусный белок гемагглютинин.

Вирус кори передается воздушно-капельным путем. Сначала вирус реплицируется в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей, а затем распространяется в местную лимфоидную ткань. Вирус кори может реплицироваться в эпителиальных, эндотелиальных клетках, моноцитах, лимфоцитах и дендритных клетках. Репликация вируса в лимфатической системе сопровождается виремией и системной диссеминацией вируса в различные ткани, включая конъюнктиву, дыхательные пути, мочевыводящие пути, мелкие кровеносные сосуды, лимфатическую и центральную нервную системы.

При кори могут развиваться ложный круп, пневмония, диарея с энтеропатией и потерей белка, кератит с последующим рубцеванием и слепотой, энцефалит и геморрагические высыпания («черная корь») у детей с недостаточным питанием. У большинства детей, больных корью, вирусную инфекцию контролирует Т-клеточный иммунитет, а коревая сыпь появляется в результате реакции гиперчувствительности. Высыпания редко наблюдаются у лиц с дефицитом клеточного иммунитета и не возникают у пациентов с агаммаглобулинемией. Гуморальный иммунитет к вирусу кори препятствует реинфекции. Корь также вызывает

кратковременную, но глубокую иммуносупрессию, результатом которой являются вторичные бактериальные и вирусные инфекции, служащие причиной осложнений и летального исхода кори. Изменения врожденного и приобретенного иммунитета, происходящие вследствие коревой инфекции, включают поражения дендритных клеток и нарушение функций лимфоцитов [40]. Подострый склерозирующий панэнцефалит (см. главу 28) и энцефалит с коревыми включениями (у лиц с иммунодефицитом) являются редкими поздними осложнениями кори. Патогенез подострого склерозирующего панэнцефалита до конца не выяснен, но предполагают участие в развитии этой персистирующей инфекции вируса кори с нарушенной репликацией [41].

Морфология. Коревая сыпь — это красновато-коричневые пятна и пузырьки на лице, туловище, в проксимальных отделах конечностей в результате поражения сосудов кожи. При микроскопическом исследовании элементов сыпи обнаруживаются расширение кровеносных сосудов, отек и умеренная неспецифическая периваскулярная мононуклеарная инфильтрация. Изъязвления слизистой оболочки полости рта вокруг выхода протоков Стенсена (патогномичные пятна Коплика) характеризуются некрозом, нейтрофильной экссудацией и неоваскуляризацией. Для лимфоидных органов типичными являются фолликулярная гиперплазия, большие герминативные центры и бессистемно разбросанные многоядерные гигантские клетки, названные клетками Уортина–Финкельдея, которые содержат эозинофильные ядра и цитоплазматические включения. Эти признаки являются патогномичными для кори и могут быть обнаружены также в легких и мокроте (рис. 8.11). Для умеренных форм коревой пневмонии характерен перибронхиальный и интерстициальный мононуклеарный инфильтрат, который наблюдается и при других нефатальных вирусных инфекциях. В тяжелых или запущенных случаях болезни смерть может быть вызвана суперинфекцией.

Инфекционный паротит

Как и вирус кори, вирус инфекционного паротита относится к семейству *Paramyxoviridae*. Вирус инфекционного паротита имеет два типа поверхностных

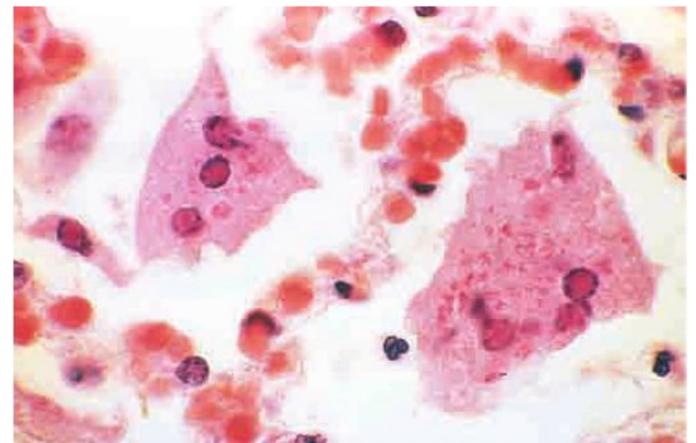


РИС. 8.11 Гигантские клетки в легком при кори. Обратите внимание на гладкие эозинофильные внутриядерные включения.

гликопротеинов: один с гемагглютининовой и нейтроаминидазной активностью, другой с цитолитической активностью. Вирус инфекционного паротита поступает в верхние дыхательные пути воздушно-капельным путем, распространяется на периферические лимфоузлы, где происходит его репликация в лимфоцитах (избирательно в активированных Т-лимфоцитах), и затем распространяется через кровь к слюнным и другим железам. Вирус поражает эпителиальные клетки протоков слюнных желез, при этом происходит десквамация инфицированных клеток, возникает воспаление, ведущее к классическим для инфекционного паротита симптомам — отеку и боли в слюнных железах. Вирус инфекционного паротита распространяется также в другие области, включая ЦНС, яичники и яички, поджелудочную железу. Асептический менингит — наиболее частое (≈ 10% случаев) осложнение. Применение вакцины против вируса инфекционного паротита привело в США к снижению заболеваемости на 99%. Диагноз ставят обычно по клиническим проявлениям, но также можно использовать серологические и культуральные методы.

Морфология. Паротит в 70% случаев является двусторонним, характеризуется увеличением слюнных желез, которые имеют рыхлую консистенцию и на разрезе влажные, блестящие, красновато-коричневого цвета. При микроскопическом исследовании интестиций желез отечен и диффузно инфильтрирован макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками, сдавливают ацинусы и протоки. В просвете протоков наблюдаются скопления нейтрофилов и детрита, вызывающие очаговое повреждение протокового эпителия.

Орхит при инфекционном паротите характеризуется набуханием яичка в результате отека, мононуклеарной инфильтрации и локальных геморрагий. Поскольку яичко плотно окружено белочной оболочкой, отек паренхимы может привести к сильной компрессии и нарушению кровообращения в яичке с риском развития инфаркта. Бесплодие развивается вследствие рубцевания и атрофии яичка после разрешения инфекции.

В богатой ферментами поджелудочной железе поражения могут носить деструктивный характер, вызванный жировым и паренхиматозным некрозом и инфильтрацией нейтрофилами. Энцефалит на фоне инфекционного паротита характеризуется перивенозной демиелинизацией и периваскулярным скоплением мононуклеарных клеток.

Полиомиелит

Возбудитель полиомиелита — полиовирус, сферический неинкапсулированный РНК-содержащий вирус из рода энтеровирусов. Другие представители энтеровирусов вызывают, помимо диареи у детей, сыпь (вирус Коксаки А), конъюнктивит (энтеровирус 70), вирусный менингит (вирусы Коксаки и ЕСНО), миокардит и перикардит (вирус Коксаки В). Существует три главных штамма полиовируса, каждый из которых был включен в формалин-фиксированную (убитую) вакцину Солка и в оральную аттенуированную (живую) вакцину Сабина [42]. Поскольку полиовирус, как

и вирус оспы, поражает только людей, является кратковременно пассируемым и не имеет антигенной варибельности, инфицирование им эффективно предотвращает иммунизация населения вакцинами Солка или Сабина [43]. Эти вакцины практически устранили полиомиелит в Западном полушарии; в настоящее время полиомиелит персистирует в различных частях Африки.

Полиовирус, как и другие энтеровирусы, передается фекально-оральным путем. В первую очередь вирус поражает ткани ротоглотки, затем секретируется в слюну, проглатывается и размножается в слизистой оболочке кишечника и лимфатических узлах, вызывая транзиторную вирусемию и лихорадку. Вирус является причиной инфекции только у людей, т.к. для входа в клетку использует CD155 на клетках человека и не связывается с клетками представителей других биологических видов [44]. В большинстве случаев полиомиелит протекает бессимптомно, но у 1 из 100 инфицированных лиц полиовирус проникает в ЦНС и реплицируется в двигательных нейронах спинного мозга (спинальный полиомиелит) или ствола мозга (бульбарный полиомиелит). Антивирусные антитела в большинстве случаев контролируют заболевание, и причина, по которой они «не работают» у некоторых людей, неизвестна. Распространение вируса в нервную систему может быть вторичным вследствие вирусемии или ретроградного транспорта вируса вдоль аксонов двигательных нейронов [45]. В редких случаях полиомиелит развивается после вакцинации и может быть вызван мутациями в аттенуированных вирусах, ведущих к появлению диких форм вируса. Диагноз ставят на основании изучения вирусной культуры в выделениях из глотки и фекалий или серологически. Неврологические проявления и нейропатология при полиомиелите описаны в главе 28.

Лихорадка Западного Нила

Вирус лихорадки Западного Нила относится к арбовирусам (вирусам, переносчиками которых являются членистоногие) из группы флавивирусов, включающей также вирусы, вызывающие лихорадку Денге и желтую лихорадку. Вирус лихорадки Западного Нила широко распространен в Старом Свете, со вспышками в Африке, Средней Азии, Европе, Юго-Восточной Азии и Австралии. В США этот вирус впервые был зарегистрирован в 1999 г., во время вспышки в Нью-Йорке [46]. Вирус лихорадки Западного Нила переносят москиты и передают птицам и млекопитающим. У диких птиц развивается длительная вирусемия, и они становятся основным резервуаром вируса. Люди обычно заражаются случайно. Однако вирус лихорадки Западного Нила может передаваться через кровь, трансплантируемые органы, грудное молоко и трансплацентарно [47].

Попав в организм после укуса москита, вирус лихорадки Западного Нила реплицируется в дендритных клетках кожи, затем мигрирует в лимфатические узлы, где реплицируется повторно, поступает в кровоток, а у некоторых людей проходит через гематоэнцефалический барьер и поражает нейроны в ЦНС.

Хемокины играют важнейшую роль в миграции лейкоцитов в ЦНС для элиминации вируса. У людей и мышей хемокиновый рецептор CCR5 функционирует как важный фактор защиты организма от нейротропных инфекций. Наличие аллеля CCR5 Δ 32, содержащего делецию в 32-й паре оснований кодирующей последовательностей, приводит к полной утрате его функциональной активности у гомозиготных индивидов и развитию заболевания с выраженной клинической симптоматикой и летальным исходом. Таким образом, утрата рецептора CCR5 повышает риск инфицирования вирусом лихорадки Западного Нила, но защищает от инфекции ВИЧ-1, т.к. ВИЧ использует этот рецептор для инфицирования клеток (см. главу 6) [48].

Обычно лихорадка Западного Нила бессимптомна, но в 20% случаев возникает непродолжительное, с фебрильной температурой заболевание, ассоциированное с миалгией и головной болью. Примерно в 50% случаев наблюдается макулопапулезная сыпь. Осложнения со стороны ЦНС (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит) отмечаются не часто (примерно в 1 из 150 случаев клинически подтвержденных инфекций). Смертность составляет около 10% среди пациентов с менингоэнцефалитом, у многих выживших отмечаются длительно существующие когнитивные и неврологические нарушения. При морфологическом исследовании головного мозга после аутопсии в височных долях и стволе мозга выявляются периваскулярные воспалительные инфильтраты, хроническое воспаление в лептоменинге, а также микроглиальные узелки (см. главу 28) и нейронофагия. Лица с иммуносупрессией и пожилые пациенты имеют наибольший риск тяжелого течения инфекции. Редкими осложнениями могут быть гепатит, миокардит и панкреатит. Диагноз обычно ставят по результатам серологического исследования, но также можно использовать культуральные методы и ПЦР.

Вирусные геморрагические лихорадки

Вирусные геморрагические лихорадки являются системными инфекциями. Их вызывают оболочечные РНК-вирусы четырех различных семейств: аренавирусов, фоливирусов, буньявирусов и флавивирусов. Несмотря на структурные различия, эти вирусы зависят от организма животного или насекомого в плане выживания и передачи. Вирусы геморрагических лихорадок ограничены теми областями, где обитают их организмы-хозяева. Люди заражаются, когда вступают в контакт с инфицированным животным или насекомым-переносчиком, но люди не являются природным резервуаром этих вирусов. Некоторые вирусы геморрагических лихорадок (например, Эбола, Марбург, Ласса) могут передаваться от человека к человеку. Вирусы геморрагических лихорадок вызывают различные формы болезни — от относительно мягкого острого поражения, характеризующегося лихорадкой, головной болью, миалгией, сыпью, нейтропенией, тромбоцитопенией, до тяжелого, жизнеугрожающего заболевания с внезапным нарушением гемодинамики и развитием шока. Эти вирусы являются

потенциальным биологическим оружием из-за их инфекционных свойств, показателей заболеваемости и смертности и отсутствия вакцин и лечения.

Патогенез вирусных геморрагических лихорадок до конца не выяснен. Геморрагические проявления являются результатом тромбоцитопении, тяжелой дисфункции тромбоцитов или эндотелия. Типично увеличение сосудистой проницаемости. Во многих органах могут возникать очаги некроза и геморрагий, особенно в печени. Хотя вирусы геморрагических лихорадок могут размножаться в эндотелиальных клетках и оказывать прямой цитопатический эффект, большинство проявлений болезни связаны с активацией врожденного иммунитета [49]. Инфицирование вирусами макрофагов и дендритных клеток ведет к выбросу медиаторов, изменяющих сосудистую функцию и имеющих прокоагулянтную активность.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛАТЕНТНЫЕ ИНФЕКЦИИ

К хроническим латентным инфекциям относятся прежде всего герпес-вирусные. Герпес-вирусы — это крупные инкапсулированные вирусы, имеющие двухцепочечную ДНК, кодирующую около 70 белков. Герпес-вирусы вызывают сначала острую инфекцию с последующей латентной фазой, при которой вирусы персистируют в неинфекционной форме с периодами реактивации. Латентность — это неспособность инфекционных частиц выходить из клеток, пораженных вирусом.

Известны 8 типов герпес-вируса человека, принадлежащих к 3 подгруппам, различающимся по типу клеток, которые поражаются наиболее часто, и месту латентной инфекции:

- *α-группа*, включающая HSV-1, HSV-2 и вирус ветряной оспы, которые поражают эпителиальные клетки и находятся в латентном состоянии в нейронах;
- лимфотропная *β-группа*, состоящая из CMV, HHV-6 (вызывает внезапную экзантему — доброкачественную сыпь у младенцев, также известную как детская розеола или шестая болезнь) и HHV-7 (причина латентной инфекции с вовлечением различных типов клеток), не ассоциированного пока с болезнями;
- *γ-группа*, в которую входят EBV и KSHV (причина саркомы Капоши) [58]; инфекция может стать латентной преимущественно в лимфоидных клетках.

Кроме того, герпес-вирус человекообразных обезьян, напоминающий HSV-1, может стать причиной летального неврологического заболевания у дрессировщиков, которые обычно заражаются при укусе.

Вирус простого герпеса

HSV имеет 2 варианта: HSV-1 и HSV-2, которые различаются серологически, но генетически идентичны и имеют схожий набор первичных и рецидивирующих инфекций [50]. Эти вирусы вызывают острую и латентную инфекции. Оба вируса реплицируются в коже

и слизистых оболочках — в области входных ворот инфекции (обычно ротоглотки и половых органов), где продуцируют инфекционные вирионы и вызывают везикулярное поражение эпидермиса. Вирусы распространяются вдоль чувствительных нейронов, иннервирующих зону первичной репликации вируса. Вирусные нуклеокапсиды передвигаются вдоль аксонов к телам нейронов, где формируют очаг латентной инфекции. У иммунокомпетентных организмов первичная инфекция HSV разрешается в течение нескольких недель, хотя вирус в нервных клетках сохраняется.

В течение латентного периода вирусная ДНК остается в пределах ядра нейрона, синтезируются только вирусные РНК-транскрипты, ассоциированные с латентной инфекцией [51]. На этой стадии вирусные белки не продуцируются. Недавние исследования показали, что некоторые вирусные РНК-транскрипты могут быть микроРНК, препятствующей апоптозу и таким образом способствующей персистенции вируса в тропных нейронах [52].

Реактивация HSV-1 и HSV-2 может происходить неоднократно с симптомами или без них, приводя к распространению вируса от нейронов к коже или слизистым оболочкам. Реактивация возможна и без ослабления иммунитета, т.к. герпес-вирусы имеют механизмы уклонения от распознавания иммунной системой. Например, HSV может уклоняться от действия цитотоксических Т-лимфоцитов путем ингибирования пути распознавания с участием молекул МНС класса I, а от гуморальной иммунной защиты — продуцируя рецептор для Fc-домена Ig и ингибируя систему комплемента [34, 35].

Помимо повреждения кожных покровов HSV-1 (самая распространенная инфекция в США) приводит к развитию катаракты — заболевания, которое, как полагают, возникает вследствие прямого повреждающего действия вируса на эпителий роговицы, в то время как повреждение стромы роговицы является иммуноопосредованным эффектом. HSV-1 также является основной причиной фатального спорадического энцефалита в США, при котором вирус распространяется в головном мозге, особенно в височных долях и орбитальных зонах лобных долей. У новорожденных и лиц с дефицитом клеточного иммунитета (например, в результате ВИЧ-инфекции или химиотерапии) возможна генерализованная форма герпетической инфекции.

Морфология. Клетки, пораженные HSV, содержат крупные розово-фиолетовые внутриядерные включения (тельца Коудри типа А), которые состоят из интактных и разрушенных вирионов с окрашенным хроматином на периферии ядра клетки организма-хозяина (рис. 8.12). В результате слияния инфицированных HSV клеток образуется многоядерный синцитий с внутриядерными включениями.

HSV-1 и HSV-2 вызывают заболевания, варьирующие от ограниченных поражений кожи и слизистых оболочек (гингивит, стоматит) до жизнеугрожающих диссеминированных инфекций с поражениями внутренних органов и энцефалитом. Обычное место высыпаний — кожа лица вокруг слизистых оболочек (губы, нос), по-

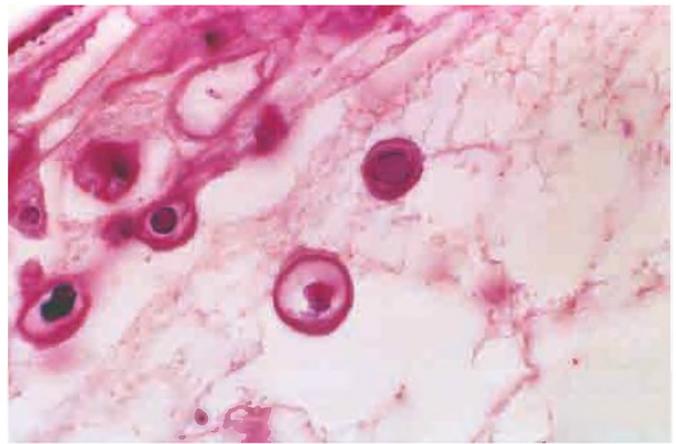


РИС. 8.12 Клетки герпетического пузырька (см. рис. 8.9) при большом увеличении: видны гладкие внутриядерные включения.

ражения часто бывают двухсторонними и не относятся к дерматозам кожи. Внутриэпителиальные пузырьки, формирующиеся вследствие внутриклеточного отека и баллонной дегенерации эпидермальных клеток, часто лопаются и покрываются корочкой, но иногда могут образовывать поверхностные язвы.

Гингивостоматит, вызываемый HSV-1, обычно наблюдается у детей и представляет собой везикулярную сыпь, распространяющуюся от языка к заглоточному пространству. Гингивостоматиту сопутствует шейная лимфаденопатия. Поражение пальцев и кисти, которое сопровождается отеком, гиперэлией (герпетическим панарицием), наблюдается у детей и иногда у медицинских работников.

Генитальный герпес чаще вызывается HSV-2, чем HSV-1, и характеризуется везикулезными высыпаниями на слизистых оболочках и коже наружных половых органов, которые быстро переходят в поверхностные изъязвления, окруженные воспалительным инфильтратом (см. главу 22). Герпес-вирусы (обычно HSV-2) могут инфицировать новорожденных во время их прохождения через родовые пути матери с герпес-вирусом. Инфекция HSV-2 у новорожденных может иметь легкое течение, однако часто она развивается как фульминантное заболевание с генерализованной лимфаденопатией, спленомегалией, некротическими очагами в легких, печени, надпочечниках и ЦНС.

Повреждение роговицы HSV может протекать в двух формах (см. главу 29). Герпетический эпителиальный кератит связан с типичным вирус-индуцированным цитолизом поверхностного эпителия. Герпетический стромальный кератит, напротив, характеризуется инфильтрацией мононуклеарных клеток вокруг кератиноцитов и эндотелиальных клеток, ведущей к неоваскуляризации, рубцеванию, помутнению роговицы и возможной слепоте. Эти реакции являются результатом иммунного ответа на инфекцию HSV.

Энцефалит, вызываемый HSV, описан в главе 28. У госпитализированных пациентов с некоторыми формами рака или иммуносупрессией обычно встречается диссеминированная инфекция с поражением кожи и внутренних органов. *Вариолиформный пустулез Капоши* (герпетиформная экзема) — это генерализованное везикулезное поражение кожи со сливными, пустулезными или геморрагическими пузырьками, часто

с бактериальной суперинфекцией и вирусной диссеминацией во внутренние органы. *Герпетический эзофагит* часто осложняется бактериальной или грибковой суперинфекцией. *Герпетическая бронхопневмония*, развившаяся у интубированных пациентов с повреждением полости рта, часто является некротизирующей. *Герпетический гепатит* может вызывать печеночную недостаточность.

Вирус *varicella zoster*

VZV является возбудителем ветряной оспы и опоясывающего герпеса (также называемого опоясывающим лишаем). Острая инфекция приводит к ветряной оспе, реактивация латентной инфекции — к развитию опоясывающего герпеса. Ветряная оспа обычно легко протекает у детей, но имеет довольно тяжелое течение у взрослых и лиц с иммунодефицитом.

Опоясывающий герпес возникает у пожилых и лиц с иммуносупрессией [53]. Как и HSV, вирус ветряной оспы инфицирует слизистые оболочки, кожу и нейроны и вызывает саморазрешающую острую инфекцию у лиц с нормальным иммунитетом. Подобно HSV вирус ветряной оспы уклоняется от иммунного ответа и формирует очаг латентной инфекции в чувствительных ганглиях [51]. В противоположность HSV вирус ветряной оспы передается в эпидемичных регионах воздушно-капельным путем, диссеминируется в инфицированном организме гематогенно и вызывает распространенные поражения кожи. VZV инфицирует нейроны и/или сателлитные клетки вокруг нейронов в спинальных ганглиях и может реактивироваться через много лет после первичного инфицирования, приводя к опоясывающему герпесу. Локализованный рецидив наиболее часто наблюдается в зонах, иннервируемых тройничным нервом, в ядрах которого, вероятно, вирус находится в латентном состоянии. В отличие от многократно рецидивирующего HSV большинство пациентов не имеют рецидивов инфекции VZV. Этот вирус обычно реактивируется у иммунокомпетентных лиц только однажды, но у пожилых людей или лиц с иммунодефицитом возможны множественные рецидивы опоясывающего герпеса. Инфекцию VZV диагностируют с помощью культуральных методов или обнаружения антигенов в соскобах с поверхности очагов поражения.

Морфология. Сыпь при ветряной оспе появляется примерно через 2 нед после респираторной инфекции. Поражения идут волнообразно, распространяясь от пояса к голове и конечностям. Каждый элемент сыпи быстро прогрессирует от пятна к пузырьку, который напоминает росинку на розовом лепестке. При гистологическом исследовании ветряночные пузырьки содержат эпителиальные клетки с внутриядерными включениями, как при HSV-1 (рис. 8.13). Спустя несколько дней большинство пузырьков покрываются коркой и полностью регенерируют, не оставляя рубцов. Однако присоединившаяся бактериальная суперинфекция может привести к повреждению базального слоя эпидермиса и остаточному рубцеванию.

Опоясывающий герпес возникает, когда VZV, долго находящийся в латентной стадии в дорсальных ганглиях после первичной ветряной оспы, реактивируется и

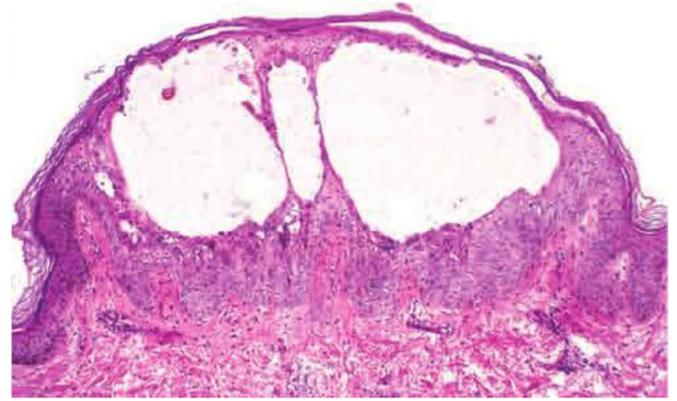


РИС. 8.13 Кожное поражение с внутриэпителиальным пузырьком при ветряной оспе.

поражает чувствительные нервы, по которым вирус распространяется к одному или нескольким дерматомам. В них вирус поражает кератиноциты и вызывает везикулярные поражения, которые, в отличие от ветряной оспы, часто сопровождаются интенсивным зудом, жжением или острой болью из-за одновременного радикулоневрита. Эта боль особенно сильна, когда идет поражение тройничного узла; реже вовлекается коллатеральное ядро, что приводит к параличу лицевого нерва (синдром Рамсея Ханта). В чувствительных ганглиях обнаруживают плотный, в основном мононуклеарный инфильтрат с герпетическими внутриядерными включениями внутри нейронов или поддерживающих их клеток (рис. 8.14). VZV также может вызывать интерстициальную пневмонию, энцефалит, поперечный миелит и некротические поражения внутренних органов, особенно у лиц с иммуносупрессией.

Цитомегаловирус

CMV — герпес-вирус β-группы, является возбудителем заболеваний с различными проявлениями, зависящими от возраста заболевшего и его иммунного статуса, что более важно. CMV формирует очаг латентной инфекции в моноцитах и их костномозговых предше-

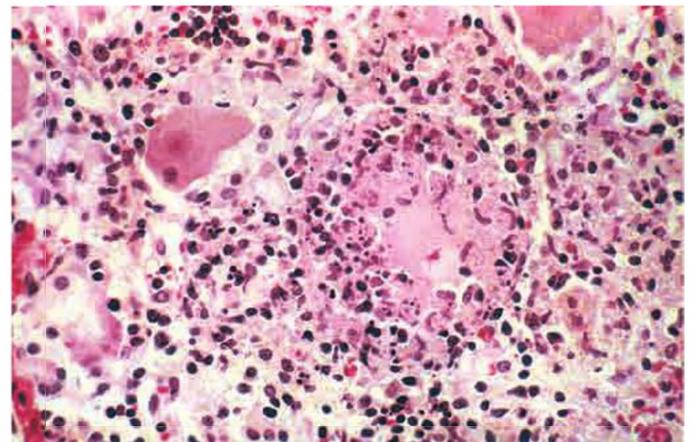


РИС. 8.14 Дорсальный ганглий с вирусом опоясывающего герпеса. Обратите внимание на некроз клеток ганглия и сопутствующее воспаление [предоставлено Dr. James Morris, Radcliffe Infirmary, Oxford, England].

и слизистых оболочках — в области входных ворот инфекции (обычно ротоглотки и половых органов), где продуцируют инфекционные вирионы и вызывают везикулярное поражение эпидермиса. Вирусы распространяются вдоль чувствительных нейронов, иннервирующих зону первичной репликации вируса. Вирусные нуклеокапсиды передвигаются вдоль аксонов к телам нейронов, где формируют очаг латентной инфекции. У иммунокомпетентных организмов первичная инфекция HSV разрешается в течение нескольких недель, хотя вирус в нервных клетках сохраняется.

В течение латентного периода вирусная ДНК остается в пределах ядра нейрона, синтезируются только вирусные РНК-транскрипты, ассоциированные с латентной инфекцией [51]. На этой стадии вирусные белки не продуцируются. Недавние исследования показали, что некоторые вирусные РНК-транскрипты могут быть микроРНК, препятствующей апоптозу и таким образом способствующей персистенции вируса в тропных нейронах [52].

Реактивация HSV-1 и HSV-2 может происходить неоднократно с симптомами или без них, приводя к распространению вируса от нейронов к коже или слизистым оболочкам. Реактивация возможна и без ослабления иммунитета, т.к. герпес-вирусы имеют механизмы уклонения от распознавания иммунной системой. Например, HSV может уклоняться от действия цитотоксических Т-лимфоцитов путем ингибирования пути распознавания с участием молекул МНС класса I, а от гуморальной иммунной защиты — продуцируя рецептор для Fc-домена Ig и ингибируя систему комплемента [34, 35].

Помимо повреждения кожных покровов HSV-1 (самая распространенная инфекция в США) приводит к развитию катаракты — заболевания, которое, как полагают, возникает вследствие прямого повреждающего действия вируса на эпителий роговицы, в то время как повреждение стромы роговицы является иммуноопосредованным эффектом. HSV-1 также является основной причиной фатального спорадического энцефалита в США, при котором вирус распространяется в головном мозге, особенно в височных долях и орбитальных зонах лобных долей. У новорожденных и лиц с дефицитом клеточного иммунитета (например, в результате ВИЧ-инфекции или химиотерапии) возможна генерализованная форма герпетической инфекции.

Морфология. Клетки, пораженные HSV, содержат крупные розово-фиолетовые внутриядерные включения (тельца Коудри типа А), которые состоят из интактных и разрушенных вирионов с окрашенным хроматином на периферии ядра клетки организма-хозяина (рис. 8.12). В результате слияния инфицированных HSV клеток образуется многоядерный синцитий с внутриядерными включениями.

HSV-1 и HSV-2 вызывают заболевания, варьирующие от ограниченных поражений кожи и слизистых оболочек (гингивит, стоматит) до жизнеугрожающих диссеминированных инфекций с поражениями внутренних органов и энцефалитом. Обычное место высыпаний — кожа лица вокруг слизистых оболочек (губы, нос), по-

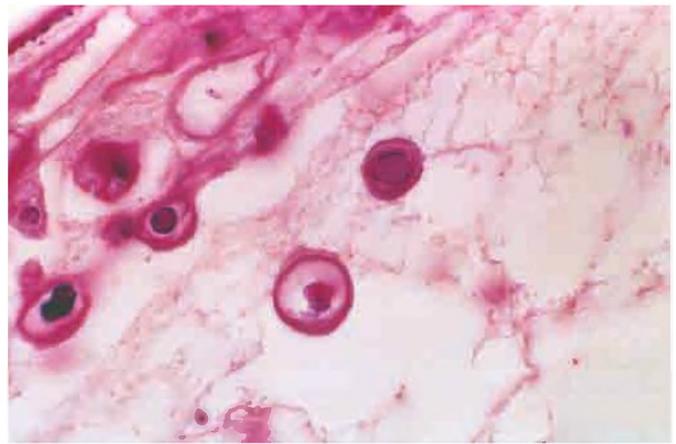


РИС. 8.12 Клетки герпетического пузырька (см. рис. 8.9) при большом увеличении: видны гладкие внутриядерные включения.

ражения часто бывают двухсторонними и не относятся к дерматозам кожи. Внутриэпителиальные пузырьки, формирующиеся вследствие внутриклеточного отека и баллонной дегенерации эпидермальных клеток, часто лопаются и покрываются корочкой, но иногда могут образовывать поверхностные язвы.

Гингивостоматит, вызываемый HSV-1, обычно наблюдается у детей и представляет собой везикулярную сыпь, распространяющуюся от языка к заглоточному пространству. Гингивостоматиту сопутствует шейная лимфаденопатия. Поражение пальцев и кисти, которое сопровождается отеком, гиперэлией (герпетическим панарицием), наблюдается у детей и иногда у медицинских работников.

Генитальный герпес чаще вызывается HSV-2, чем HSV-1, и характеризуется везикулезными высыпаниями на слизистых оболочках и коже наружных половых органов, которые быстро переходят в поверхностные изъязвления, окруженные воспалительным инфильтратом (см. главу 22). Герпес-вирусы (обычно HSV-2) могут инфицировать новорожденных во время их прохождения через родовые пути матери с герпес-вирусом. Инфекция HSV-2 у новорожденных может иметь легкое течение, однако часто она развивается как фульминантное заболевание с генерализованной лимфаденопатией, спленомегалией, некротическими очагами в легких, печени, надпочечниках и ЦНС.

Повреждение роговицы HSV может протекать в двух формах (см. главу 29). Герпетический эпителиальный кератит связан с типичным вирус-индуцированным цитолизом поверхностного эпителия. Герпетический стромальный кератит, напротив, характеризуется инфильтрацией мононуклеарных клеток вокруг кератиноцитов и эндотелиальных клеток, ведущей к неоваскуляризации, рубцеванию, помутнению роговицы и возможной слепоте. Эти реакции являются результатом иммунного ответа на инфекцию HSV.

Энцефалит, вызываемый HSV, описан в главе 28. У госпитализированных пациентов с некоторыми формами рака или иммуносупрессией обычно встречается диссеминированная инфекция с поражением кожи и внутренних органов. **Вариолиформный пустулез Капоши** (герпетиформная экзема) — это генерализованное везикулезное поражение кожи со сливными, пустулезными или геморрагическими пузырьками, часто

Цитомегаловирусный мононуклеоз. У взрослых и здоровых маленьких детей болезнь практически всегда протекает бессимптомно. 50–100% взрослых в мире имеют антитела к CMV в сыворотке, что говорит о предшествующем контакте с инфекцией. Наиболее распространенное клиническое проявление CMV-инфекции у иммунокомпетентных организмов вне периода новорожденности — инфекционный цитомегаловирусный мононуклеоз, ассоциированный с лихорадкой, атипичным лимфоцитозом, лимфаденопатией и гепатомегалией, сопровождающейся нарушением работы печени и развитием умеренного гепатита. Диагноз ставят с помощью серологических исследований. Большинство людей выздоравливают без развития осложнений, хотя выделение вируса может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. Независимо от наличия или отсутствия симптомов однажды инфицированный человек на всю жизнь становится серопозитивным. Вирус живет латентно в лейкоцитах.

CMV-инфекция у лиц с иммунодефицитом. Пациенты с иммунодефицитом (например, реципиенты при трансплантации органов, ВИЧ-инфицированные лица) страдают тяжелой CMV-инфекцией. Она может быть как первичной, так и развиваться в результате реактивации латентной CMV-инфекции. CMV — наиболее распространенный оппортунистический вирусный патоген при СПИДе. Реципиенты при пересадках органов (сердца, печени, почек) также могут получить CMV через донорские органы.

Во всех случаях наиболее серьезными и жизнеугрожающими являются первичная распространенная цитомегалия с поражением легких (пневмонит) и ЖКТ (колиты). При легочной инфекции наблюдается интерстициальный мононуклеарный инфильтрат с очагами некроза, сопровождающийся типичными крупными внутриклеточными включениями. Пневмонит может осложниться острым респираторным дистресс-синдромом. Возможен обширный язвенно-некротический процесс в кишечнике, ведущий к изнуряющей диарее. Диагностика CMV-инфекции основывается на выявлении характерных морфологических изменений ткани, увеличения титра антивирусных антител, выявлении антигенов вируса, его ДНК методом ПЦР и культуральных методов. Методы ПЦР и определения антигенов вируса стали революционным шагом в мониторинге CMV-инфекции у пациентов после трансплантации.

ХРОНИЧЕСКИЕ ПРОДУКТИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ

При некоторых инфекциях иммунная система не способна полностью элиминировать вирус, и продолжающаяся вирусная репликация ведет к постоянной вирусемии. Высокая частота мутаций таких вирусов, как ВИЧ и HBV, позволяет им избегать контроля со стороны иммунной системы.

Вирус гепатита В

HBV — важнейшая причина острых и хронических поражений печени во всем мире. Здесь мы кратко об-

судим HBV как пример хронической продуктивной инфекции (подробно вирусные гепатиты обсуждены в главе 18). HBV — член семейства гепаднавирусов. Это ДНК-содержащий вирус, который передается перкутанно (например, при внутривенном введении препаратов или переливании крови), перинатально и половым путем. HBV инфицирует гепатоциты, которые повреждаются в основном в результате иммунного ответа организма-хозяина, а не прямого цитопатического действия вируса [56]. Эффективность ответа цитотоксических Т-лимфоцитов — определяющий фактор, от которого зависит, сможет ли организм-хозяин элиминировать вирус или станет его носителем. Когда инфицированные гепатоциты разрушаются цитотоксическими Т-лимфоцитами, репликация вирусов прекращается и инфекционный процесс останавливается. Однако если количество инфицированных гепатоцитов превышает способность цитотоксических Т-лимфоцитов элиминировать пораженные клетки, инфекция становится хронической. Это происходит примерно у 5% взрослых и у 90% детей, зараженных перинатально. При этом развивается хронический гепатит с лимфоцитарной инфильтрацией, апоптозом гепатоцитов и прогрессирующим разрушением печеночной паренхимы в результате действия цитотоксических Т-лимфоцитов. Длительная репликация вируса и повторные иммуноопосредованные повреждения печени могут привести к циррозу печени и увеличить риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (см. главу 18). У некоторых инфицированных лиц гепатоциты содержат вирус, но цитотоксические Т-лимфоциты бездействуют, в результате наблюдается носительство без прогрессирования поражения печени.

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ

Эта группа инфекций включает несколько вирусов, которые вовлечены в развитие у человека злокачественных опухолей: EBV, HPV, HBV и HTLV-1.

Вирус Эпштейна–Барр

EBV вызывает инфекционный мононуклеоз — доброкачественное, самоограничивающееся лимфопролиферативное заболевание, ассоциированное со многими новообразованиями, особенно лимфомами и назофарингеальной карциномой [57].

Инфекционный мононуклеоз характеризуется лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, спленомегалией, ангиной и появлением в крови атипичных активированных Т-лимфоцитов (мононуклеозных телец). У некоторых людей развиваются гепатит, менингоэнцефалит и пневмонит. Инфекционный мононуклеоз обычно возникает в позднем подростковом периоде или у молодых взрослых в популяции с высоким социально-экономическим уровнем в развитых странах. В остальных странах первичная EBV-инфекция наблюдается у детей, главным образом бессимптомная.

Патогенез. EBV передается при близком контакте, часто через слюну во время поцелуев. Гликопротеин

оболочки EBV связывается с CD21 — рецептором системы комплемента типа 2 (CR2) для компонента C3d (см. главу 6) — и презентуется В-лимфоцитами [58]. Вирусная инфекция начинается в назофарингеальной и орофарингеальной лимфоидных тканях, особенно в миндалинах (рис. 8.16). EBV проникает в подслизистую лимфоидную ткань или проходя через эпителиальный слой, или за счет транцитоза. Здесь инфицирование может принимать одну из двух форм. В небольшом количестве В-лимфоцитов развивается продуктивная инфекция с лизисом инфицированных клеток и выходом вирионов, которые инфицируют другие В-клетки. В большинстве В-лимфоцитов инфекция становится латентной. Замечено, что пациенты с агаммаглобулинемией, сцепленной с X-хромосомой,

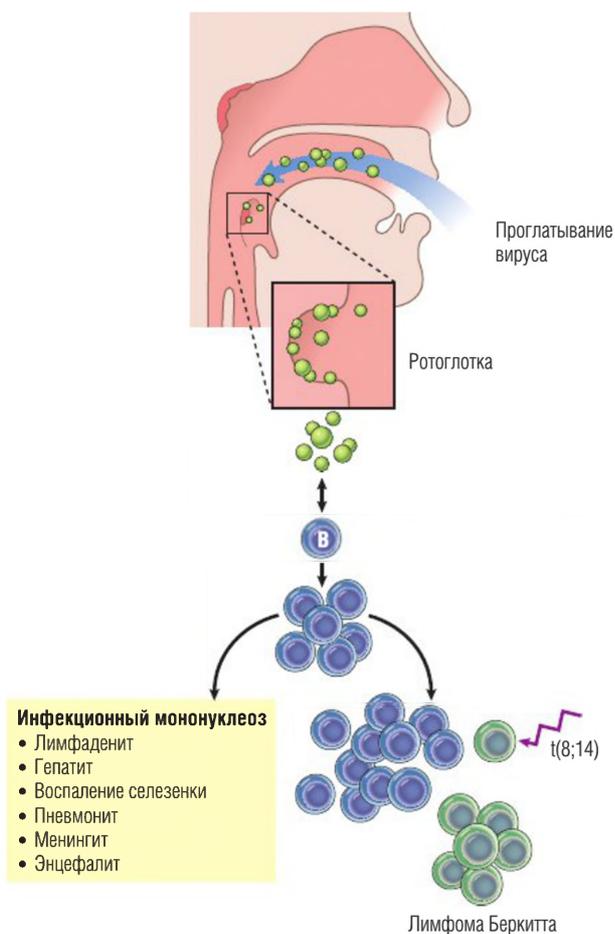


РИС. 8.16 Исходы инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. У людей с нормальной функцией иммунитета инфекция обычно протекает бессимптомно или приводит к развитию мононуклеоза. В других случаях у людей без явных признаков иммунодефицита возникают EBV-положительные опухоли, которые обычно (но не всегда) происходят из В-клеток. При дефиците клеточного иммунитета пролиферация инфицированных В-лимфоцитов может стать неконтрольной, приводя к развитию В-клеточных новообразований. Кроме того, наличие генетической сбалансированной хромосомной транслокации t(8;14) обуславливает В-клеточную трансформацию, что совместно с EBV приводит к развитию лимфомы Беркитта. EBV также вовлечен в патогенез назофарингеальной карциномы, лимфомы Ходжкина и некоторых редких неходжкинских лимфом.

т.е. со сниженным количеством В-клеток, не становятся латентно инфицированными и не выделяют вирус, что доказывает значение В-клеток как главного резервуара латентной инфекции при мононуклеозе. В течение латентного периода небольшое количество генов EBV продолжает экспрессироваться, что обеспечивает поддержание инфекции.

Генные продукты вируса включают белки EBNA-1, EBNA-2, LMP-1, LMP-2. EBNA-1 осуществляет связь с геномом организма-хозяина, опосредуя эписомальное постоянство и обслуживание вирусного генома. LMP-1 активирует В-клетки и их пролиферацию [59] и предположительно действует, связываясь с фактором, ассоциированным с рецептором TNF, и активирует сигнальные пути, которые имитируют активацию В-клеток под действием CD40, вовлеченного в нормальный В-клеточный ответ (см. главу 6). EBNA-2 стимулирует многие гены клеток организма-хозяина, включая гены, регулирующие клеточный цикл. Активированные В-лимфоциты распространяются по кровотоку и секретируют различные специфические антитела, включая гетерофильные антитела к эритроцитам барана, используемые для диагностики инфекционного мононуклеоза. Гетерофильные антитела связываются с антигенами, отличающимися от тех, которые индуцируют их образование. Таким образом, у пациентов с мононуклеозом формируются антитела, агглютинирующие эритроциты барана (или лошади) в лабораторных условиях, но не реагирующие с EBV.

Симптомы инфекционного мононуклеоза возникают после формирования иммунного ответа организма. Клеточный иммунитет, опосредованный цитотоксическими Т-клетками CD8⁺ и NK-клетками, — наиболее важный компонент этого ответа. В крови обнаруживаются атипичные, характерные для этого заболевания лимфоциты — EBV-специфические цитотоксические Т-клетки CD8⁺ (в большом количестве), но также есть NK-клетки CD16⁺. Реактивная пролиферация Т-клеток сконцентрирована в лимфоидной ткани, что приводит к лимфаденопатии и спленомегалии. В начале инфекции вырабатываются антитела IgM к антигенам вирусного капсида, позже формируются антитела IgG, сохраняющиеся в организме всю жизнь. У инфицированных пациентов без предшествующей патологии иммунной системы реакции гуморального и клеточного иммунитета разрушают вирус и уничтожают инфицированные В-клетки. Однако на протяжении всей жизни человека EBV персистирует в малой популяции покоящихся клеток, экспрессирующих EBNA-1 и LMP-2. Клетки данного пула могут подвергаться случайной реактивации и экспрессировать EBNA-2 и LMP-1, стимулируя пролиферацию лимфоцитов. У индивидов с приобретенным дефицитом клеточного иммунитета (СПИД, трансплантация органов) подобная пролиферация может прогрессировать до развития В-клеточной лимфомы (см. главу 13). EBV также вносит определенный вклад в возникновение лимфомы Беркитта (см. главу 13), для которой характерна хромосомная транслокация t(8;14), приводящая к активации онкогена *c-MYC*, что является критическим онкогенным событием (см. рис. 8.16).

Морфология. Наибольшим изменениям подвергается система кроветворения и лимфатическая система, включая лимфатические узлы, селезенку, печень, а также ЦНС и иногда другие органы. В *периферической крови* наблюдается абсолютный лимфоцитоз, более 60% лейкоцитов представлены лимфоцитами. Из них 5–80% — крупные атипичные лимфоциты (12–16 мкм в диаметре), характеризующиеся обильной цитоплазмой, содержащей множественные светлые вакуоли, овальное, закрученное или свернутое ядро и рассеянные в цитоплазме азурофильные гранулы (рис. 8.17). Эти атипичные лимфоциты, большинство из которых экспрессируют CD8, достаточно характерны, чтобы подтвердить диагноз.

Лимфатические узлы обычно изменены по всему телу, но преимущественно в заднешейной и паховой областях, подмышечной впадине, при этом они увеличены в размерах, но не спаяны между собой. При гистологическом исследовании наиболее поразительная особенность — расширение паракортикальных областей активированными Т-клетками (иммунобластами). Небольшая популяция EBV-инфицированных В-клеток экспрессирует *EBNA-2*, *LMP-1* и другие гены, специфические для латентной инфекции, которые также могут быть найдены в паракортикальной зоне при использовании специфических антител. Иногда выявляют EBV-инфицированные клетки, схожие с клетками Рида-Штернберга (злокачественные клетки лимфомы Ходжкина; см. главу 13). Пролиферация Т-клеток иногда столь значительна, что бывает сложно отличить морфологически лимфоузел от злокачественной лимфомы. Схожие изменения часто наблюдаются в миндалинах и орофарингеальной лимфоидной ткани.

Селезенка увеличена в большинстве случаев и достигает 300–500 г. Обычно она мягкая и мясистая, с гиперемизированной поверхностью на разрезе. Гистологические изменения аналогичны таковым в лимфоузлах — гиперплазия лимфоидных фолликулов и расширение синусоидов красной пульпы, в которых обнаруживается значительное количество активированных Т-лимфоцитов. Быстрое увеличение размеров селезенки и истончение ее капсулы может привести к разрыву селезенки.

В процесс в некоторой степени вовлекается и *печень*, хотя гепатомегалия обычно весьма умеренная. При гистологическом исследовании выявляются атипичные лимфоциты в портальных трактах и синусоидах, могут присутствовать рассеянные, изолированные

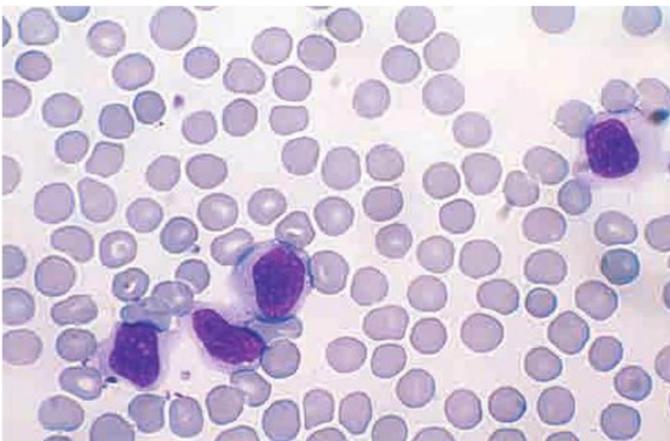


РИС. 8.17 Атипичные лимфоциты при инфекционном мононуклеозе.

атипичные лимфоциты и очаги некроза печеночной паренхимы. Такая гистологическая картина схожа с картиной других вирусных гепатитов.

Клинические признаки. Инфекционный мононуклеоз классически проявляется лихорадкой, ангиной, лимфаденитом и другими симптомами, упомянутыми ранее. Однако возможно атипичное течение с разнообразной клинической симптоматикой, имеющей сходство с клиникой лейкемии или лимфомы; лихорадки неизвестного генеза без значительной лимфаденопатии или других местных признаков; гепатита, напоминающего один из вирусных гепатитов; лихорадки и сыпи, напоминающей краснуху. Диагноз ставят при наличии следующих признаков (по увеличению специфичности): (1) лимфоцитоза с характерными атипичными лимфоцитами в периферической крови; (2) положительной реакции на гетерофильные антитела (монотест); (3) специфических антител к EBV-антигену (вирусного капсидного антигена, ранних антигенов или EBNA). У большинства пациентов инфекционный мононуклеоз разрешается в течение 4–6 нед, но иногда длится дольше. Обычно наблюдаются одно или несколько осложнений. Возможно, наиболее распространенным является дисфункция печени с желтухой, повышенным уровнем печеночных ферментов, нарушением аппетита и печеночной недостаточностью (редко). Другие осложнения связаны с патологией нервной системы, почек, костного мозга, легких, глаз, сердца и селезенки. Разрыв селезенки может произойти даже при незначительной травме, что приведет к кровотечению, возможно фатальному. Более серьезный исход заболевания — В-клеточная лимфома — наблюдается у пациентов с иммунодефицитом, например при СПИДе или после иммуносупрессивной терапии (в частности, у реципиентов после трансплантации костного мозга или органов). EBV также вызывает другую форму лимфомы — лимфому Беркитта (см. главу 13), особенно в определенных географических областях.

Тяжелые последствия также наблюдаются у больных, страдающих лимфопролиферативным синдромом, сцепленным с X-хромосомой, также известным как *болезнь Дункана*, — поражением, ассоциированным с дефектом гена *SH2D1A*, который первично экспрессируется на цитотоксических Т-клетках и НК-клетках [60]. Белок SH2D1A (также называемый SAP) принимает участие в реализации пути, необходимого для эффективного клеточного ответа на EBV-инфицированные клетки. Пациенты зачастую здоровы, пока не развивается острая EBV-инфекция, обычно в пубертатном периоде. Нарушение контроля инфекции, вызванной EBV, ведет к хроническому инфекционному мононуклеозу, агаммаглобулинемии и В-клеточной лимфоме; каждое из заболеваний является фатальным для приблизительно 30% пациентов.

Бактериальные инфекции

За развитие разнообразных инфекционных заболеваний отвечают различные классы бактерий (табл. 8.8).

ТАБЛИЦА 8.8 Некоторые бактериальные инфекции человека и патогены, их вызывающие

Клинические или микробиологические группы	Бактерии	Заболевания и симптомы
Инфекции, вызываемые пиогенными кокками	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Абсцесс, целлюлит, пневмония, сепсис Фарингит, рожистое воспаление, скарлатина Долевая пневмония, менингит Менингит Гонорея
Грамотрицательные инфекции	<i>Escherichia coli</i> *, <i>Klebsiella pneumoniae</i> *, <i>Enterobacter (Aerobacter) aerogenes</i> *, <i>Proteus</i> spp. (<i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus morganii</i>)*, <i>Serratia marcescens</i> *, <i>Pseudomonas</i> spp. (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)* <i>Bacteroides</i> spp. (<i>Bacteroides fragilis</i>) <i>Legionella</i> spp. (<i>Legionella pneumophila</i>)	Инфекции мочевыводящих путей, раневые инфекции, абсцесс, пневмония, сепсис, септический шок, эндокардит Анаэробная инфекция Болезнь легионеров
Контагиозные бактериальные детские инфекции	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Менингит, инфекции верхних дыхательных путей и легких Коклюш Дифтерия
Кишечные инфекции	Энтеропатогенные <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Campylobacter coli</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Salmonella</i> spp. (1000 линий) <i>Salmonella typhi</i>	Инвазивные и неинвазивные энтероколиты Брюшной тиф
Клостридиальные инфекции	<i>Clostridium tetani</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium septicum</i> <i>Clostridium difficile</i> *	Столбняк Ботулизм (паралич, вызванный пищевым ядом) Газовая гангрена, некротизирующий целлюлит Псевдомембранозный колит
Зоонозные бактериальные инфекции	<i>Bacillus anthracis</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Brucella melitensis</i> , <i>Brucella suis</i> , <i>Brucella abortus</i> <i>Borrelia recurrentis</i> <i>Borrelia burgdorferi</i>	Сибирская язва Бубонная чума Туляремия Бруцеллез (мальтийская лихорадка, болезнь Банга) Возвратный тиф Болезнь Лайма
Инфекции человека, вызванные трепонемами	<i>Treponema pallidum</i>	Сифилис
Микобактериальные инфекции	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> *, <i>Mycobacterium bovis</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> *, <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium intracellulare</i>	Туберкулез Лепра Атипичные микобактериальные инфекции
Актиномицеты	<i>Nocardia asteroides</i> * <i>Actinomyces israelii</i>	Нокардиоз Актиномикоз

* Важнейшие оппортунистические инфекции.

ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

К часто встречающимся грамположительным патогенам относятся стафилококки, стрептококки и энтерококки. В данном разделе обсуждены также четыре менее распространенных заболевания, вызываемых грамположительными организмами: дифтерия, листериоз, сибирская язва и нокардиоз. Клостридии, а также грамположительные бактерии рассмотрены вместе с анаэробными бактериями. Все эти инфекции диагно-

стируют с помощью культуральных методов, а также специальных методов, описанных далее.

Стафилококковая инфекция

S. aureus (золотистый стафилококк) — пиогенные грамположительные кокки, формирующие группы в виде виноградной грозди. Эти бактерии вызывают множество кожных поражений (пузыри, карбункулы, импетиго, синдром Лайелла), а также абсцессы, сепсис, остеомиелит, пневмонию, эндокардит, пищевые

отравления и синдром токсического шока (рис. 8.18). Здесь дана общая характеристика инфекции *S. aureus*, специфические поражения органов будут обсуждены в других главах. *S. epidermidis*, разновидность рода *S. aureus*, является причиной оппортунистических инфекций у пациентов с катетерами, искусственными клапанами сердца и инъекционных наркоманов. *S. saprophyticus* часто является причиной инфекции мочевыводящих путей у молодых женщин.

Патогенез. *S. aureus* обладает множеством факторов вирулентности, которые включают поверхностные белки, секретирующие ферменты, расщепляющие белок, и токсины, повреждающие клетки организма-хозяина.

S. aureus экспрессирует на поверхности рецепторы фибриногена, названные *фактором прилипания*, фибронектина и витронектина и использует эти молекулы в качестве мостиков для связывания с эндотелиальными клетками организма-хозяина [61]. Стафилококки, инфицирующие искусственные клапаны и катетеры, имеют полисахаридную капсулу, которая позволяет возбудителю присоединяться к искусственным материалам и противостоять фагоцитозу со стороны клеток организма-хозяина. Липаза *S. aureus* разрушает липиды на поверхности клеток, и их экспрессия коррелирует со способностью бактерий вызывать кожные абсцессы. Стафилококки также имеют на своей поверхности А-белок, который связывает Fc-фрагмент Ig, что позволяет бактериям уклоняться от антителоопосредованного киллинга.

S. aureus продуцирует множество мембраноразрушающих (гемолитических) агентов, в т.ч. α-токсин (белок, формирующий поры, который внедряется в

клеточную мембрану и деполяризует ее) [62], β-токсин (сфингомиелиназу), δ-токсин, являющийся детергентоподобным пептидом, γ-токсин и лейкоцидин, которые лизируют эритроциты и фагоциты.

Эксфолиативные токсины А и В продуцируются *S. aureus* и являются сериновыми протеазами, которые расщепляют белок десмогелин-1, входящий в состав десмосом, удерживающих вместе эпидермальные клетки [25]. Под действием токсинов кератиноциты отделяются друг от друга и от подлежащей дермы, что приводит к нарушению кожного барьера и частому развитию вторичных кожных инфекций. Разрушение межклеточных контактов в эпидермисе может происходить локально (буллезное импетиго) или иметь широкое распространение (синдром «ошпаренной кожи»).

Суперантигены, продуцируемые *S. aureus*, вызывают пищевые отравления и синдром токсического шока. Синдром токсического шока привлек внимание в связи с использованием гиперабсорбирующих тампонов в хирургии и женских гигиенических тампонов, являющихся благоприятной средой для колонизации *S. aureus*. Известно, что синдром токсического шока ассоциируется с ростом *S. aureus* во многих местах организма, но наиболее часто — во влагалище и хирургических ранах. Синдром токсического шока характеризуется гипотензией, почечной недостаточностью, коагулопатией, поражением печени, респираторным дистресс-синдромом, генерализованной эритематозной сыпью и некрозом мягких тканей в месте инфекции. При отсутствии срочной медицинской помощи синдром токсического шока может привести к летальному исходу. Возбудителем этого синдрома также может стать *S. pyogenes*.

Как было отмечено ранее, бактериальные суперантигены связывают стабильный фрагмент молекулы МНС и относительно стабильный фрагмент Т-клеточного рецептора β-цепи. В этом виде суперантигены могут стимулировать до 20% Т-лимфоцитов, что ведет к выходу большого количества цитокинов, таких как TNF и IL-1, и развивается состояние, подобное септическому шоку (см. главу 4). Суперантигены, продуцируемые *S. aureus*, также инициируют рвоту, по-видимому оказывая влияние на ЦНС или нервную систему кишечника [63].

Морфология. *S. aureus* вызывает гнойное воспаление с характерной деструкцией ткани в различных органах — в коже, легких, костях или клапанах сердца. Стафилококковые кожные инфекции локализованы вокруг волосяных фолликул, за исключением импетиго, которое связано со стрептококковым или стафилококковым поражением поверхности кожи.

Фурункул, или нарыв, — локальное гнойное воспаление кожи и подкожной клетчатки, может быть единственным или множественным, а также иметь рецидивирующее течение. Наиболее часто фурункулы формируются во влажных областях кожи с волосяным покровом (лицо, подмышечные впадины, пах, ноги) и в складках под молочными железами. Воспаление начинается в одном волосяном фолликуле, затем фурункул растет вглубь, что приводит к формированию абсцесса, который в конечном счете лизирует и разрывает покрывающую его кожу.

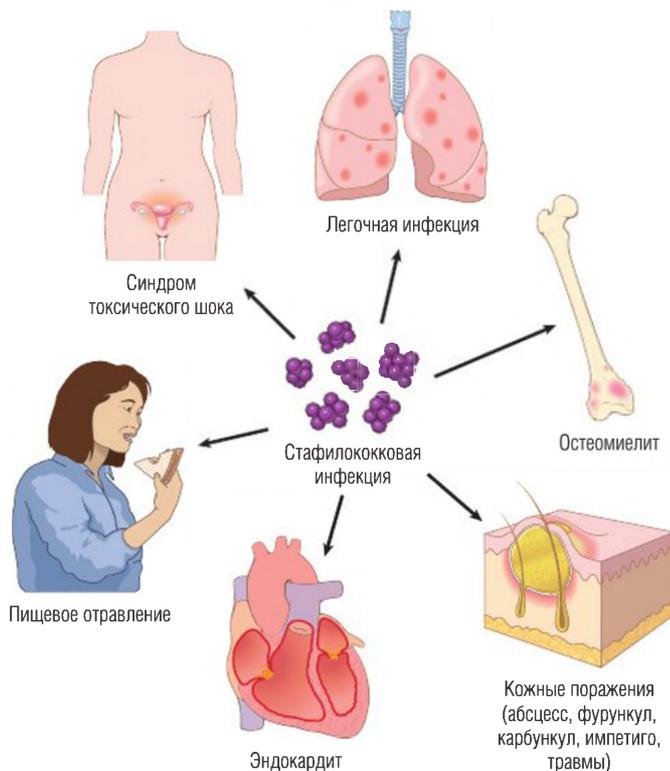


РИС. 8.18 Различные последствия стафилококковой инфекции.

Карбункул — более глубокая гнойная инфекция, которая распространяется латерально под подкожной фасцией и затем выходит на поверхность, прорываясь в смежных кожных синусах. Карбункулы возникают, как правило, в коже верхней части спины и на задней поверхности шеи, где расположение фасций способствует их распространению.

Гидраденит — хроническая гнойная инфекция апокриновых желез, наблюдаемая наиболее часто в подмышечной области.

Паронихия (инфекция ногтевого ложа) и *панариций* (инфекция поверхности подушечек пальцев) особенно болезненны. Эти инфекции могут быть следствием травмы и, если поражение глубокое, разрушать кость концевых фаланг или приводить к отслоению ногтей.

При *стафилококковых инфекциях легких* (рис. 8.19) выявляют полиморфно-ядерный инфильтрат, аналогичный таковому при пневмококковых пневмониях (см. рис. 8.7), но вызывающий гораздо большую тканевую деструкцию. Инфицирование легких *S. aureus* обычно происходит при гематогенном пути распространения возбудителя, например у пациентов с инфицированными тромбами, а также при наличии предрасполагающих состояний, например гриппа.

Синдром «ошпаренной кожи», также называемый *болезнью Риттера*, чаще наблюдается у детей со стафилококковой инфекцией носоглотки или кожи. Загароподобная сыпь в виде тонкостенных пузырьков распространяется по всему телу и приводит к частичному или тотальному отслоению эпидермиса. Десквамация эпидермиса при синдроме «ошпаренной кожи» происходит на уровне гранулярного слоя, что отличает заболевание от токсического эпидермального некролиза (или синдрома Лайелла) — вторичного проявления лекарственно-индуцированной гиперчувствительности, когда десквамация наблюдается на уровне дермально-эпидермального соединения (см. главу 25).

Резистентность к антибиотикам — основная проблема в лечении инфекций, вызванных *S. aureus*. Метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA) устойчив ко всем известным в настоящее время ингибиторам β -лактамаз, включая пенициллин и цефалоспорины. До недавнего времени MRSA ассоциировался главным образом с нозокомиальными инфекциями, но сейчас часто наблюдаются внебольничные инфекции, вы-

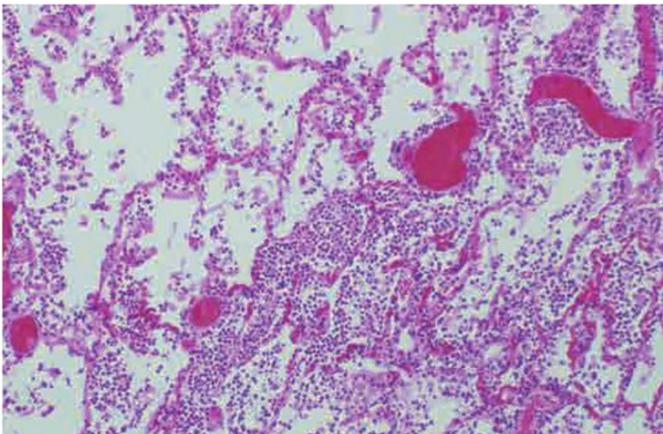


РИС. 8.19 Стафилококковый абсцесс в легком с распространенным нейтрофильным инфильтратом и деструкцией альвеол (сравните с рис. 8.7).

званные MRSA [64]. В результате эмпирическое лечение β -лактамазными антибиотиками стало менее эффективным. Внебольничные MRSA обычно вырабатывают мощный мембраноразрушающий токсин, который убивает лейкоциты и делает штаммы *S. aureus* особенно вирулентными.

Стрептококковая и энтерококковая инфекции

Стрептококки — это грамположительные кокки, растущие парами или цепочками и являющиеся возбудителями множества гнойных инфекций кожи, ротоглотки, легких и клапанов сердца. Стрептококки также ответственны за многие постинфекционные синдромы, включая ревматическую лихорадку (см. главу 12), иммунокомплексный гломерулонефрит (см. главу 20) и узловую эритему (см. главу 25). β -гемолитические стрептококки классифицируют в зависимости от строения поверхностного углеводного антигена (по Р. Лэнсфилду). *S. pyogenes* (группа А) вызывают фарингит, скарлатину, рожистое воспаление, импетиго, ревматизм, синдром токсического шока и гломерулонефрит. *S. agalactiae* (группа В) колонизируют женские половые пути и вызывают сепсис и менингит у новорожденных и хориоамнионит во время беременности. *S. pneumoniae*, самые важные α -гемолитические стрептококки, обычно вызывают внебольничную пневмонию и менингит у взрослых. *S. viridans* включают несколько разновидностей α -гемолитического и негемолитического стрептококков, которые представляют собой нормальную флору полости рта, а также часто служат причиной эндокардита. Наконец, *S. mutans* — главная причина зубного кариеса. Стрептококковые инфекции диагностируют культуральными методами и с помощью быстрого антигенного теста при фарингите.

Энтерококки — это также грамположительные кокки, растущие цепочками. Они нередко устойчивы к наиболее часто используемым антибиотикам и являются возбудителями эндокардитов и инфекций мочевыводящих путей.

Патогенез. Различные штаммы стрептококка продуцируют множество факторов вирулентности и токсинов. *S. pyogenes*, *S. agalactiae* и *S. pneumoniae* имеют капсулы, препятствующие фагоцитозу. *S. pyogenes* также экспрессирует М-белок (поверхностный белок, препятствующий фагоцитозу бактерий) и пептидазу С5а, которая деградирует хемотаксический пептид [64]. *S. pyogenes* секретирует кодированный бактериофагом пирогенный экзотоксин, вызывающий лихорадку и сыпь при скарлатине. Острая постстрептококковая ревматическая лихорадка связана, вероятно, с антителами к М-белку стрептококка и Т-клетками, перекрестно реагирующими с сердечными белками [66]. Вирулентные *S. pyogenes* называют также плотоядными бактериями, из-за того что они являются причиной быстро прогрессирующего некротизирующего фасциита. Пневмолизин — это цитолитический бактериальный белок, выходящий из разрушенных *S. pneumoniae* [67]. Пневмолизин внедряется в

клеточные мембраны и лизирует их, значительно увеличивая повреждение тканей. Этот токсин активирует классический путь системы комплемента, уменьшая количество компонентов, способных к опсонизации бактерий. *S. mutans* вызывает кариес, метаболизируя сахарозу, что приводит к деминерализации зубной эмали, и секретируя гликаны с высокой молекулярной массой, которые способствуют агрегации бактерий и формированию бляшек.

Энтерококки имеют антифагоцитарную капсулу и вырабатывают ферменты, расщепляющие ткани организма-хозяина, но при этом обладают относительно низкой вирулентностью. Опасность энтерококков как инфекционных агентов заключается главным образом в их устойчивости к антибиотикам, включая ванкомицин.

Морфология. Стрептококковая инфекция характеризуется диффузными интерстициальными нейтрофильными инфильтратами с минимальной деструкцией тканей организма. Кожные стрептококковые поражения (фурункулы, карбункулы и импетиго) напоминают таковые, вызываемые стафилококками, хотя стрептококки реже приводят к развитию дискретных абсцессов.

Рожистое воспаление в результате поверхностного инфицирования *S. pyogenes* наиболее часто развивается у людей среднего возраста, проживающих в теплых климатических зонах. Заболевание характеризуется быстрым распространением эритематозного кожного отека, который может начинаться на лице или на теле либо конечностях (реже). Сыпь имеет хорошо выраженную границу и может распределяться на лице в форме бабочки (рис. 8.20). При гистологическом исследовании обнаруживают диффузную нейтрофильную воспалительную реакцию и отек в дерме и эпидермисе, распространяющиеся на подкожные ткани. Могут формироваться микроабсцессы, но тканевый некроз обычно слабо выражен.

Стрептококковый фарингит, предшествующий постстрептококковому гломерулонефриту (см. главу 20), характеризуется отеком надгортанника, точечными абсцессами тонзиллярных крипт, иногда с сопутствующей шейной лимфаденопатией. Отек, связанный с тяжелой фарингеальной инфекцией, может распространиться на дыхательные пути, особенно если формируются перитонзиллярные или ретрофарингеальные абсцессы.

Скарлатина, ассоциированная с фарингитом, вызванным *S. pyogenes*, наиболее часто наблюдается в возрасте 13–15 лет. Манифестирует заболевание точечной эритематозной сыпью по всему туловищу и внутренним поверхностям рук и ног. В процесс часто вовлекается и лицо, но обычно остается незатронутой небольшая область вокруг рта. Кожное воспаление обычно ведет к гиперкератозу и отрубевидному шелушению на кистях рук.

S. pneumoniae является возбудителем долевой пневмонии (см. главу 15; см. рис. 8.7).

Дифтерия

Возбудитель дифтерии — *C. diphtheriae*, тонкая грамположительная палочка с булавовидными концами, которая передается от человека к человеку воздушно-капельным путем или с кожными выделениями. Инфекция *C. diphtheriae* может протекать как бессим-



РИС. 8.20 Рожистое воспаление.

птомно, так и в виде различных по тяжести заболеваний: от поражений кожи после травм в районах с тропическим климатом до жизнеугрожающего синдрома с формированием в глотке прочной дифтерийной пленки и токсическим повреждением нервов, сердца и других органов. *C. diphtheriae* продуцирует только один токсин, который кодируется бактериофагами, — токсин с фрагментами А и В, блокирующий синтез белка в клетках организма-хозяина [68]. Фрагмент А катализирует ковалентный перенос АДФ-рибозы к фактору 2 элонгации, что ингибирует функцию этого фактора, необходимую для трансляции мРНК в белок. Одна молекула дифтерийного токсина может убить клетку АДФ-рибозилированием и таким образом инактивировать более миллиона молекул фактора 2 элонгации. Иммунизация дифтерийным анатоксином (формалин-фиксированным токсином) не предотвращает заболевания, но защищает иммунизированных лиц от летальных эффектов токсинов.

Морфология. Полученные во время вдоха *C. diphtheriae* пролиферируют в месте соприкосновения со слизистой оболочкой носоглотки, ротоглотки, гортани или трахеи, а также поражают пищевод или нижние дыхательные пути. Выработка *C. diphtheriae* экзотоксина приводит к некрозу эпителия с развитием фибринозного воспаления. После коагуляции экссудата и некротизированной ткани язвенного дефекта в дыхательных путях формируется плотная грязно-серая или черная дифтерийная пленка, располагающаяся поверхностно (рис. 8.21). Интенсивная нейтрофильная инфильтрация в подлежащих тканях сопровождается заметной пролиферацией сосудов, интерстициальным отеком и фибринозной экссудацией. Когда пленка отторгается со своего воспаленного и васкуляризированного ложа, могут возникать удушье и кровотечение. При контролируемой инфекции пленка выкашливается или ферментно растворяется и воспалительная реакция стихает.

Хотя бактериальная инфекция остается локализованной, развивается гиперплазия селезенки и лимфатических узлов вследствие растворения экзотоксина в крови. Экзотоксин может приводить к жировым изме-



РИС. 8.21 Дифтерийная пленка (стрелка) в бронхе.

нениям в миокарде с изолированным некрозом миофибрилл, полиневриту с дегенерацией миелиновой оболочки и осевых цилиндров и, реже, к жировой дистрофии и очаговым некрозам паренхиматозных клеток печени, почек и надпочечников.

Листериоз

L. monocytogenes — грамположительная факультативная внутриклеточная бактерия, вызывающая тяжелые пищевые инфекции. Мини-эпидемии инфекции *L. monocytogenes* были связаны с молочными продуктами, куриным мясом и хот-догами. Особенно чувствительны к этой инфекции беременные, новорожденные, пожилые и лица с иммунодефицитом (например, реципиенты при трансплантации или больные СПИДом). У беременных женщин (а также беременных овец и крупного рогатого скота) *L. monocytogenes* вызывает амнионит, который может привести к самопроизвольному аборту, преждевременным родам или неонатальному сепсису. У новорожденных *L. monocytogenes* может вызвать диссеминированное заболевание (*внутриутробный листериоз*) и экссудативный менингит; оба этих состояния также возможны у взрослых с иммуносупрессией.

L. monocytogenes имеет на своей поверхности богатые лейцином белки, названные *интерналинами*, которые связывают E-кадгерин на клетках эпителия и инициируют интернализацию бактерии в клетку [69]. Внутри клетки бактерии выходят из фаголизосом с помощью формирующего поры белка листериолизина-O и двух фосфолипаз [22]. В цитоплазме клеток организма-хозяина бактериальный поверхностный белок АСТА связывается с белками цитоскелета и индуцирует полимеризацию актина, что позволяет бактерии переходить в соседние неинфицированные

клетки организма-хозяина. Неактивные макрофаги, которые интернализируют *L. monocytogenes* посредством активации СЗ на поверхности бактериальной клетки, не способны уничтожить бактерию. В противоположность этому макрофаги, активированные IFN- γ , фагоцитируют и убивают бактерии. Таким образом, защита от *L. monocytogenes* во многом опосредована продукцией IFN- γ NK-клетками и Т-лимфоцитами.

Морфология. Острая инфекция *L. monocytogenes* у людей проявляется экссудативным воспалением со множеством нейтрофилов. Листериозный менингит макроскопически и микроскопически отличается от менингита при других инфекциях (см. главу 28). Диагностическим признаком является обнаружение грамположительных, в основном внутриклеточных бактерий в спинномозговой жидкости. С более разнообразными проявлениями можно столкнуться у новорожденных и взрослых лиц с иммуносупрессией. Очаговые абсцессы чередуются с серовато-желтыми узелками, представляющими собой некротический базофильный аморфный тканевый детрит. Они могут быть в любом органе, включая легкие, печень, селезенку, лимфатические узлы. При длительной инфекции макрофаги присутствуют в большом количестве, но гранулемы формируют редко. Дети, рожденные с сепсисом, вызванным *L. monocytogenes*, часто имеют папулезную красную сыпь на конечностях и листериозные абсцессы в плаценте. Грамположительные микроорганизмы обнаруживают и в мазке мекония.

Сибирская язва

B. anthracis — крупная спорообразующая грамположительная палочкообразная бактерия. Ее наиболее часто выявляют у домашних и диких животных, имевших контакт с землей, контаминированной спорами *B. anthracis*. Этот возбудитель обычно передается человеку через продукты животноводства, такие как шерсть или кожа [70]. Каждый год регистрируется от 20 тыс. до 100 тыс. случаев заболеваний сибирской язвой.

Споры сибирской язвы в виде порошка можно использовать в качестве агента биотерроризма. В 1979 г. в России случайное распыление спор в военном научно-исследовательском институте привело к гибели 66 человек. В 2001 г. в США были инфицированы 22 человека, в основном через почтовые конверты, содержащие споры *B. anthracis*.

Выделяют несколько главных форм сибирской язвы:

- *кожная.* Составляет 95% естественно возникающей инфекции, начинается как безболезненная, зудящая язва, которая развивается в везикулу в течение 2 дней. По мере роста везикулы вокруг нее может формироваться отек и возникать регионарная лимфаденопатия. После разрыва везикулы язва покрывается характерным черным струпом, который подсыхает и уменьшается по мере выздоровления человека. Бактериemia при этой форме наблюдается редко;
- *ингаляционная.* Развивается при вдыхании спор. Бактерии переносятся фагоцитами в лимфати-

ческие узлы, где споры размножаются, и выделяющиеся токсины вызывают геморрагический менингит. После продромального периода (1–6 дней) с лихорадкой, кашлем и болями в груди и животе лихорадка резко усиливается, отмечаются гипоксия и повышенное потоотделение. Часто при бактериемии сибирской язвы наблюдается менингит. Ингаляционная форма сибирской язвы быстро приводит к шоку, и летальный исход наступает часто в течение 1–2 дней;

- **гастроинтестинальная.** Достаточно редкая форма сибирской язвы, причина — употребление в пищу недоваренного мяса, контаминированного *B. anthracis*. Проявляется тошнотой, рвотой, болью в животе и тяжелой геморрагической диареей. Летальность составляет более 50%.

Патогенез. *B. anthracis* продуцирует мощный токсин и полиглутамиловую капсулу, препятствующую фагоцитозу. Механизм действия токсина сибирской язвы хорошо изучен [85] (рис. 8.22). В нем участвуют А- и В-субъединицы. В-субъединицу также называют **защитным антигеном**, т.к. против нее вырабатываются антитела, защищающие от токсина. Защитный антиген связывается с поверхностным белком, и протеаза организма-хозяина отрезает от него фрагмент молекулярной массой 20 кДа. Из оставшегося фрагмента массой 63 кДа образуется гептамер. Токсин сибирской язвы имеет две альтернативные А-субъединицы: **отечный фактор** и **летальный фактор**, каждый назван по эффекту, который он вызывал у экспериментальных

животных. Три А-субъединицы связываются с В-гептамером, и этот комплекс транспортируется внутрь клетки. Низкий рН эндосом вызывает конформационные изменения в В-гептамере, формирующем затем селективные каналы в мембране эндосомы, через которые отеchnый и летальный факторы входят в цитоплазму. В цитоплазме отеchnый фактор связывает кальций и кальмодулин с формированием аденилатциклазы. Активный отеchnый фактор преобразует АТФ в цАМФ, важную сигнальную молекулу, которая стимулирует выход воды из клеток и приводит к интерстициальному отеку. Летальный фактор имеет различные механизмы действия. Летальный фактор — это протеаза, которая разрушает киназы MAPK. Эти киназы регулируют активность MAPK, являющихся важным регулятором роста и дифференцировки клеток (см. главу 3). Механизм смерти клеток в результате дисрегуляции MAPK неясен.

Морфология. Типичными поражениями при инфицировании *B. anthracis* являются некроз и экссудативное воспаление с нейтрофильной и макрофагальной инфильтрацией. Обнаружение с помощью гистопатологического или культурального исследования крупных грамположительных внеклеточных бактерий в виде цепочек позволяет предположить диагноз. Ингаляционная форма сибирской язвы вызывает множественные очаги кровоизлияний в медиастении с геморрагическими, увеличенными прикорневыми и перибронхиальными лимфоузлами [72]. Микроскопическое исследование легких обычно выявляет прикорневую интерстициальную пневмонию с нейтрофильной и макрофагальной инфильтрацией и признаками легочного васкулита. Геморрагическое поражение, ассоциированное с васкулитом, встречается примерно в 50% случаев. Медиастинальные лимфатические узлы характеризуются лимфоцитозом, наличием макрофагов с фагоцитированными апоптозными лимфоцитами и фиброидным отеком (рис. 8.23). *B. anthracis* присутствуют преимущественно в альвеолярных капиллярах и венах и в меньшем количестве — в пределах альвеолярного пространства. В летальных случаях *B. anthracis* обнаруживается во многих органах — селезенке, печени, кишечнике, почках, надпочечниках, мозговых оболочках.

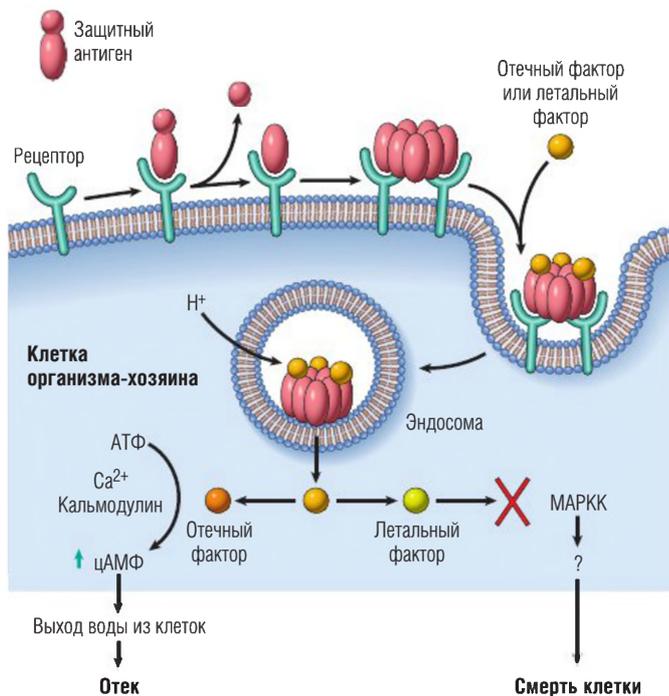


РИС. 8.22 Механизм действия токсина сибирской язвы. MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа киназа; АТФ — аденозинтрифосфат; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат [Mourez M et al.: 2001: a year of major advances in anthrax toxin research. Trends Microbiol 10:287, 2002].

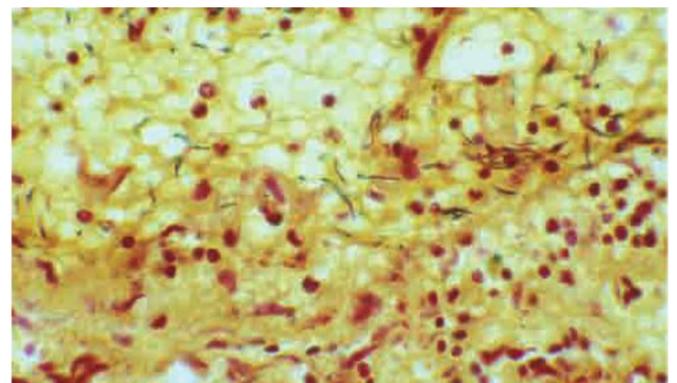


РИС. 8.23 *B. anthracis* в субкапсулярном пространстве воротного лимфатического узла у пациента с легочной формой сибирской язвы [предоставлено Dr. Lev Grinberg, Department of Pathology, Hospital 40, Ekaterinburg, Russia; Dr. David Walker, UTMB Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, Galveston, TX].

Нокардиоз

Nocardia spp. — анаэробные грамположительные бактерии, растущие в виде разветвленных цепей. В культуре нокардии формируют тонкие нити, напоминающие гифы грибов. Несмотря на их морфологическое сходство с плесенью, нокардии являются настоящими бактериями. Нокардии были найдены в почве.

Эти бактерии вызывают оппортунистические инфекции у лиц с иммунодефицитом [73]. Инфицирование *N. asteroides* приводит к респираторным заболеваниям, в то время как другие разновидности, в основном *N. brasiliensis*, поражают кожу. Пять возбудителей из группы *N. asteroides* поражают ЦНС, повидимому в результате диссеминации из легких.

Большинство пациентов с *N. asteroides* имеют дефекты Т-клеточного иммунитета, часто вследствие длительного приема стероидов, ВИЧ-инфекции или сахарного диабета. Инфицирование дыхательных путей *N. asteroides* вызывает вялотекущее заболевание с лихорадкой, потерей массы тела, кашлем, которое может быть ошибочно принято за туберкулез или онкологическое заболевание.

Инфекции ЦНС также вялотекущие с различными неврологическими проявлениями в зависимости от локализации поражения. Поражения кожи варьируют от быстропрогрессирующих, напоминающих таковые при стафилококковой и стрептококковой инфекциях, до медленно развивающегося поражения.

Морфология. *Nocardia* spp. — тонкие грамположительные микроорганизмы, сгруппированные в ветвящиеся филаменты (рис. 8.24). Неравномерное окрашивание придает филаментам вид бус. Нокардии окрашиваются с помощью модифицированного красителя на кислотоустойчивые бактерии (по Файту–Фарако) в отличие от актиномицетов, которые могут давать похожее окрашивание по Граму. Инфицирование этим микроорганизмом в любом месте вызывает гнойную реакцию с центральным расплавлением ткани и окружающей грануляцией и фиброзом. Гранулемы не формируются.

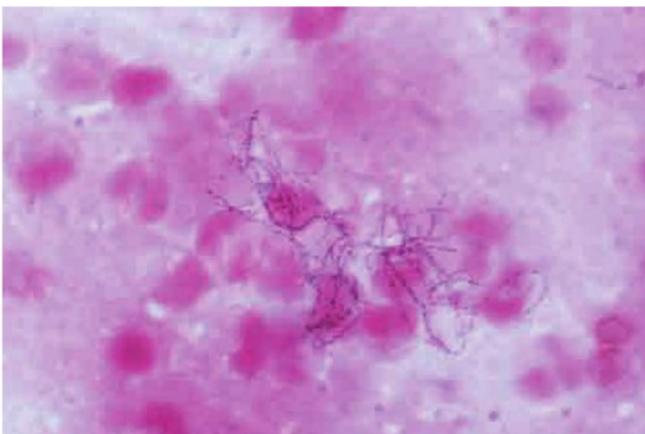


РИС. 8.24 *N. asteroides* в мазке мокроты — бусообразные ветвящиеся филаменты (окрашивание по Граму) [предоставлено Dr. Ellen Jo Baron, Stanford University Medical Center, Stanford, CA].

ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

В этом разделе мы рассмотрим только несколько грамотрицательных инфекций. Многие грамотрицательные патогены обсуждены в главах, посвященных отдельным системам органов, включая ЖКТ и мочевыводящие пути. Анаэробные грамотрицательные организмы описаны в этой главе далее. Грамотрицательные бактерии диагностируют в основном культуральным методом.

Инфекции, вызванные нейссериями

Neisseria spp. являются грамотрицательными диплококками, имеющими сужение на смежных сторонах, что придает бактериям вид кофейного зерна (см. рис. 8.3Д). Эти аэробные бактерии имеют высокую потребность в пище, потому лучше растут в обогащенных средах, таких как кровяной агар из лизированной крови овец («шоколадный» агар). Два вида нейссерий — *N. meningitidis* и *N. gonorrhoeae* — различаются клинически.

N. meningitidis — основная причина бактериального менингита, особенно среди детей младше 2 лет. Бактерии колонизируют ротоглотку и распространяются через дыхательные пути. Приблизительно 10% населения являются носителями этих бактерий. Каждый эпизод заражения длится в среднем несколько месяцев. Иммунный ответ в большинстве случаев приводит к элиминации возбудителя, при этом иммунитет также защищает при следующем заражении тем же серотипом. Известны по меньшей мере 13 серотипов *N. meningitidis*. Дети или молодые взрослые, проживающие совместно в больших коллективах, например в детских садах, армейских казармах или институтских общежитиях, заболевают в основном при контакте с новым штаммом, к которому у них нет иммунитета. *N. meningitidis* эндемична для США, но периодически эпидемии возникают в Африке южнее Сахары и приводят к тысячам смертей [74].

Даже при отсутствии предшествующей иммунизации только у небольшого числа лиц, инфицированных *N. meningitidis*, развивается менингит. Бактерии должны проникнуть в респираторный эпителий и двигаться в базолатеральном направлении, чтобы попасть в кровь [75]. В крови капсула микроорганизма препятствует опсонизации и деструкции бактерий белками системы комплемента. Несмотря на это, важность системы комплемента как фактора защиты первой линии от *N. meningitidis* подтверждается тем, что наиболее серьезное течение инфекции отмечается у лиц с наследственными дефектами белков системы комплемента от C5 до C9, которые образуют мембраноатакующий комплекс. Если *N. meningitidis* удастся уклониться от иммунного ответа, последствия могут быть весьма серьезными. Антибиотикотерапия значительно снизила смертность от инфекций *N. meningitidis*, уровень все еще высокий ($\approx 10\%$). Патология гнойного менингита обсуждена в главе 28.

N. gonorrhoeae — важная причина заболеваний, передающихся половым путем. Каждый год в США проис-

ходит инфицирование около 700 тыс. человек. Эта бактерия является вторым патогеном (после *C. trachomatis*) в структуре заболеваний, передающихся половым путем. У мужчин инфекция *N. gonorrhoeae* вызывает уретрит, а у женщин инфекция часто протекает бессимптомно и остается незамеченной, в результате возможны воспалительные заболевания малого таза, приводящие к бесплодию или эктопической беременности (см. главу 22). Инфекцию диагностируют с помощью ПЦР и культуральных методов.

Инфекция *N. gonorrhoeae* обычно манифестирует местно в слизистой оболочке половых путей или шейки матки, глотке или аноректальной зоне, но возможна также диссеминация патогена. Так же, как *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* имеет наиболее тяжелое течение у лиц с дефектом белков системы комплемента, образующих мембраноатакующий комплекс. Диссеминированная инфекция у подростков и взрослых обычно вызывает септический артрит, ассоциированный с геморрагической папулезной и пустулезной сыпью. Неонатальная инфекция *N. gonorrhoeae* приводит к слепоте и сепсису (реже). Глазная инфекция, которую можно предупредить инстилляцией нитрата серебра или антибиотиков в глаза новорожденных, является серьезной причиной слепоты в некоторых развивающихся странах.

Патогенез. Нейссерии используют антигенную вариабельность как способ избежать иммунного ответа. Существование множества серотипов *N. meningitidis* обуславливает возможность развития менингита у некоторых людей даже на фоне иммунизации (см. ранее). *Neisseria* sp. обеспечивают антигенную вариабельность с помощью особого механизма, позволяющего отдельным бактериальным клонам изменять экспрессируемые ими антигены (см. далее) и уклоняться от иммунной защиты [19]. Нейссерии адгезируют и проникают в эпителиальные клетки без ресничек в месте входа инфекции (носоглотка, уретра, шейка матки).

Два поверхностных белка микроорганизма, каждый из которых связывается с клетками организма-хозяина, реализуют антигенную вариабельность через различные механизмы. Эти механизмы используют и *N. meningitidis*, и *N. gonorrhoeae*, но они наиболее значимы для *N. gonorrhoeae*:

- **белок пилей.** Белки пилей изменяются путем генной рекомбинации. Прикрепление *N. gonorrhoeae* к эпителиальным клеткам осуществляют длинные пили, связывающиеся с CD46, белком-регулятором системы комплемента, который экспрессируется на всех клетках организма человека, содержащих ядро. Пили состоят из полипептидов, закодированных в гене пилей, содержащем промотор и кодирующие последовательности для 10–15 вариантов белков пилей. Одновременно только одна из этих кодирующих последовательностей может связываться с промотором и, следовательно, экспрессироваться. Периодически гомологичная рекомбинация присоединяет то одну, то другую кодирующую последо-

вательность к промотору, что приводит к экспрессии различных вариантов пилей. Иногда присоединяется только часть другой кодирующей последовательности, создавая новые химерные варианты;

- **ОРА-белки.** У *N. gonorrhoeae* есть 3 или 4 гена ОРА, у *N. meningitidis* — более 12. ОРА-белки (от англ. opaque — мутный) локализованы в наружной мембране бактерий, улучшают связывание нейссерий с эпителиальными клетками и обеспечивают вход бактерий в клетку. Каждый ген ОРА имеет несколько повторов пяти нуклеотидных последовательностей, которые часто подвергаются делеции или дупликации. Эти изменения сдвигают рамку считывания, в результате кодируются новые последовательности. Стоп-кодены также подвергаются дополнению и делеции, что определяет, будет ли продолжен синтез гена ОРА или он станет «молчащим». Это позволяет *N. gonorrhoeae* экспрессировать один или несколько генов ОРА или вообще не экспрессировать их.

Коклюш

Коклюш — острое, высококонтагиозное заболевание, характеризующееся приступами сильного кашля с громкими инспираторными хрипами. Коклюш вызывают граммотрицательные коккобациллы *B. pertussis*. Ранее вакцинация против *B. pertussis* убитыми бактериями или новой неклеточной вакциной была достаточно эффективной для предотвращения коклюша. Однако с 1980 г. частота коклюша среди подростков и взрослых в США стала расти, несмотря на продолжающуюся широкую вакцинацию населения [76]. Причина этого не ясна, возможно, играют роль антигенное отличие клинических штаммов от штаммов вакцин и общее снижение иммунитета среди молодых людей. В некоторых развивающихся странах, где вакцинация не распространена, от коклюша погибают сотни тысяч детей ежегодно. Диагноз лучше всего ставить с помощью ПЦР из-за меньшей чувствительности культурального метода.

Патогенез. *B. pertussis* колонизирует щеточную камеру эпителия бронхов и проникает в макрофаги. Экспрессия факторов вирулентности регулируется локусом *bvg* (*Bordetella virulence gene*) [77]. BVGS — это трансмембранный белок, который «чувствует» сигналы, индуцирующие экспрессию факторов вирулентности. При активации BVGS фосфорилирует белок BVGA, который регулирует транскрипцию мРНК для адгезинов и токсинов. Филаментный гемагглютинин связывает углеводы на поверхности клеток дыхательного эпителия, так же как и интегрин CR3 (Mac-1) на макрофагах. Коклюшный токсин является экзотоксином, состоящим из пяти различных белков, среди которых каталитический пептид S1, гомологичный каталитическому пептиду холерного токсина и термолabile токсину *E. coli* [78]. Как и холерный токсин, коклюшный токсин осуществляет АДФ-рибозилирование и инактивирует гуаниннуклеотид-связывающий белок, и таким образом G-белок преобразует сигналы, полученные от плазматических



РИС. 8.25 При коклюше взвесь бацилл (стрелки) находится между ресничками эпителиальных клеток бронхов.

рецепторов клеток организма-хозяина. Токсин, вырабатываемый *B. pertussis*, парализует реснички, ухудшая таким образом механизм очищения легких.

Морфология. *B. pertussis* вызывает ларинготрахеобронхит, который в тяжелых случаях проявляется эрозией слизистой оболочки бронхов, гиперемией и обильным слизисто-гнойным экссудатом (рис. 8.25). В отсутствие суперинфекции легочные альвеолы остаются открытыми и интактными. Помимо высочайшего периферического лимфоцитоза (до 90%) выявляют гиперклеточность и увеличение лимфатических узлов слизистой оболочки и перибронхиальных лимфоузлов.

Инфекции, вызванные синегнойной палочкой

P. aeruginosa — условно-патогенная аэробная грамотрицательная бацилла (называемая синегнойной палочкой), которая является летальным патогеном для пациентов с кистозным фиброзом, тяжелыми ожогами и нейтропенией [93]. От легочных поражений, являющихся следствием инфекции *P. aeruginosa*, погибают многие пациенты с кистозным фиброзом. Этот микроорганизм может быть весьма устойчив к антибиотикам, что затрудняет терапию. *P. aeruginosa* часто инфицирует обширные кожные ожоги, что может привести к развитию сепсиса. *P. aeruginosa* — частая причина нозокомиальных инфекций; она может присутствовать на различных предметах в больнице, в т.ч. на шлангах от респираторов, детских боксах и даже на бутылках с антисептиками. *P. aeruginosa* также вызывает кератит роговицы у людей, носящих контактные линзы, эндокардиты и остеомиелиты у инъекционных наркоманов, наружные отиты («ухо пловца») у здоровых людей, а у больных сахарным диабетом — тяжелые наружные отиты.

Патогенез. *P. aeruginosa* имеет пили и белки адгезии, которые связываются с эпителиальными клетками и легочной слизью и экспрессируют эндотоксин, являющийся причиной сепсиса. Псевдомонады также имеют множество различных факторов вирулентности. В легких больных кистозным фиброзом эти бактерии секретируют мукоидный экзополисахарид, на-

званный *альгинатом*, формирующий слизистую биопленку, которая защищает бактерии от антител, системы комплемента, фагоцитов и антибиотиков. Бактерии также секретируют экзотоксин и несколько других факторов вирулентности. Экзотоксин А, как и дифтерийный токсин, ингибирует белковый синтез через АДФ-рибозилирование рибосомального белка фактора-2 элонгации [80]. *P. aeruginosa* также вырабатывает экзофермент S, который осуществляет АДФ-рибозилирование RAS и других G-белков, регулирующих клеточный рост и метаболизм. Бактерия также секретирует фосфолипазу С, которая лизирует эритроциты и разрушает легочный сурфактант, и эластазу, расщепляющую IgG и белки ВКМ. Эти ферменты участвуют в процессах проникновения возбудителя в ткани и разрушения роговицы при кератите. Наконец, *P. aeruginosa* продуцирует железосодержащие соединения, которые необычайно токсичны для эндотелиальных клеток и также могут повреждать сосуды, что характерно для этой инфекции [81].

Морфология. Псевдомонады вызывают некротизирующую пневмонию в терминальных отделах легочных путей и характеризуется очень бледным некротическим центром и красными геморрагическими периферическими областями. При микроскопическом исследовании массы бактерий выделяются на фоне тканей голубоватой «дымкой» (рис. 8.26), концентрируясь в стенках кровеносных сосудов, где клетки подвержены коагуляционному некрозу. Картина грамотрицательного васкулита сопровождается тромбозом и геморрагиями и, хотя не является патогномоничной, достаточно характерна для инфекции *P. aeruginosa*.

Бронхиальная обструкция, вызванная обтурацией слизью и последующим присоединением *P. aeruginosa*, часто осложняет кистозный фиброз. Несмотря на лечение антибиотиками и иммунную реакцию организма, хроническая инфекция *P. aeruginosa* может привести к бронхоэктазам и фиброзу легких (см. главу 15).

В кожных ожогах *P. aeruginosa* широко пролиферирует, проникая глубоко в вены и гематогенно распространяясь. Часто появляются хорошо очерченные некротические и геморрагические овальные кожные поражения, названные *гангренозной эктимой*. Частым осложнением бактериемии является синдром ДВС.

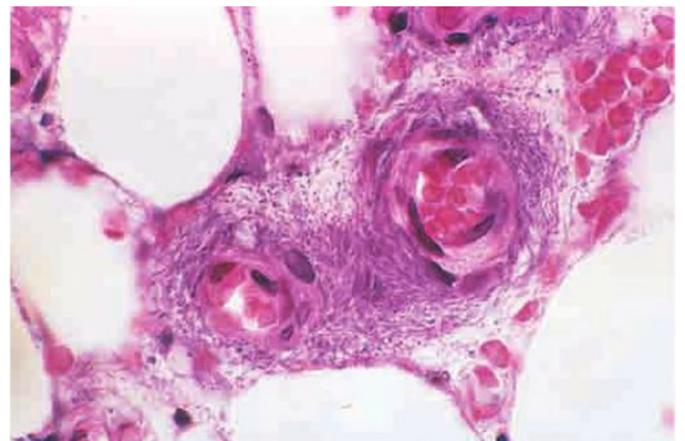


РИС. 8.26 Псевдомонадный васкулит. Массы микроорганизмов формируют периваскулярную синеватую «дымку».

Чума

Возбудитель чумы — *Y. pestis* — граммотрицательная факультативная внутриклеточная бактерия, которая передается человеку от грызунов через блох или от человека воздушно-капельным путем (реже). Бактерия вызывает инвазивное, часто летальное заболевание. Чума, которую также называли «черным мором» или «черной смертью» (от лат. *atra mors*), была причиной трех пандемий, унесших жизни более 100 млн людей в Египте и Византии в VI в., четверти населения Европы в XIV и XV вв., 10 млн в Индии, Бирме (ныне Мьянма) и Китае в начале XX в. В настоящее время по всему миру ежегодно регистрируют 1000–3000 случаев заражения чумой. На западе США дикие грызуны в сельской местности инфицированы *Y. pestis*, там ежегодно регистрируют 10–15 случаев чумы. С *Y. pestis* генетически схожи *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*, эти бактерии могут вызвать фекально-оральный илеит и мезентериальный лимфаденит.

Бактерии пролиферируют в лимфоидной ткани и имеют комплекс генов, названных *Yop*-вирулонами, которые позволяют бактериям убивать фагоциты организма-хозяина [82]. *Yop*-вирулоны кодируют белки, объединяющиеся в секреторную систему III типа, которая действует как шприц, выходя за пределы бактериальной клетки, связываясь с клеткой организма-хозяина и инъецируя в нее бактериальные токсины, названные *YopE*, *YopH* и *YopT* блокирую фагоцитоз путем инактивации молекул, регулирующих полимеризацию актлина. *YopJ* ингибирует сигнальные пути, активируемые липополисахаридами, блокируя продукцию воспалительных цитокинов. *Y. pestis* поддерживает собственное распространение, образуя биопленку, которая создает обструкцию в кишке инфицированной блохи. Блоха срыгивает желудочно-кишечное содержимое, прежде чем укусит животное или человека.

Морфология. *Y. pestis* ассоциируется с увеличением лимфатических узлов, называемых бубонами, пневмонией или сепсисом с высокой нейтрофилией. Отличительные гистологические особенности: (1) массивная пролиферация бактерий; (2) раннее появление экссудатов, богатых белком и полисахаридами, с многочисленными клетками воспаления и значительным отеком тканей; (3) некроз тканей и кровеносных сосудов с кровоизлияниями и тромбозом; (4) нейтрофильные инфильтраты в смежных с некротическими областях, т.к. начинается заживление.

При *бубонной чуме* на ногах обычно развивается инфекционный флебит с небольшими пустулами или язвами. Дренирующие лимфатические узлы в течение нескольких дней увеличиваются в размерах и становятся мягкими, мясистыми, цвета сливы, также возможны разрывы и инфаркты. При *легочной чуме* возникает тяжелая, сливная, геморрагическая и некротизирующая бронхопневмония, часто с фибринозным плевритом. При *септицемической чуме* во всех лимфатических узлах, а также в органах, богатых мононуклеарными фагоцитами, возникают очаги некроза. Фульминантная бактериемия часто приводит к развитию ДВС-синдрома с распространенными кровотечениями и тромбозами.

Шанкроид

Шанкроид (мягкий шанкр) — острая, передающаяся половым путем ульцерогенная инфекция, вызываемая *H. ducreyi* [83]. Это заболевание наиболее распространено в тропических и субтропических зонах среди лиц с низким социально-экономическим статусом и мужчин, имеющих регулярные контакты с проститутками. В Африке и Юго-Восточной Азии шанкроид — наиболее распространенная причина язв половых органов, что является кофактором передачи ВИЧ-инфекции. Шанкроид редко регистрируют в США: на протяжении нескольких лет Centers for Disease Control and Prevention сообщают о 20–50 случаях в год. Для диагностики заболевания бактерию следует культивировать в специальных условиях, а метод ПЦР недоступен для широкого применения, что часто приводит к недостаточной диагностике шанкроида.

Морфология. Спустя 4–7 дней после заражения у человека появляется нежная эритематозная папула на наружных половых органах. У мужчин местом первичного поражения обычно бывает пенис, у женщин — вагина и периуретральная область. В течение нескольких дней на месте поражения образуется язва неправильной формы, более болезненная у мужчин, чем у женщин. В отличие от твердого шанкра при сифилисе язва при шанкроиде мягкая (отсюда и второе название шанкроида — мягкий шанкр), возможны множественные поражения. Основание язвы покрыто нитчатым желто-серым экссудатом. Регионарные лимфоузлы, особенно в паховой области, увеличиваются и становятся мягкими в ≈ 50% случаев через 1 или 2 нед после заражения. Без лечения кожа над увеличенными воспаленными лимфатическими узлами (бубонами) может разрываться и приводить к развитию хронических подсыхающих язв. Микроскопически язвенный шанкроид имеет поверхностную зону из нейтрофилов и фибрина с подлежащей зоной из грануляционной ткани с очагами некроза и тромбированными сосудами. Под грануляционной тканью располагается плотный лимфоплазмощитарный инфильтрат. Иногда при окрашивании по Граму или серебрении выявляют коккобациллы, но они часто завуалированы другими бактериями, которые колонизируют дно язвы.

Венерическая гранулема

Венерическая гранулема (донованоз) — хроническое воспалительное заболевание, вызываемое *K. granulomatis* (прежде именовавшейся *C. donovani*) — маленькой инкапсулированной коккобациллой, передающейся половым путем. Паховая гранулема редка в США и Западной Европе, но является эндемичной в определенных тропических и субтропических зонах. При отсутствии лечения происходит обширное рубцевание, часто ассоциированное с лимфатической обструкцией и лимфедемой наружных половых органов. Использование метода ПЦР в диагностике этого заболевания все еще находится в стадии разработки. Диагноз ставят после микроскопического исследования мазков или биопсии язвы.

Морфология. Венерическая гранулема — приподнятое папулезное поражение на влажном, расслаива-

юемся сквамозном эпителии половых органов или, реже, слизистой оболочки рта или глотки. Поражение в итоге изъязвляется, появляется грануляционная ткань в виде сильно выступающей, мягкой, безболезненной массы. Поскольку поражение увеличивается, его края приподнимаются и отвердевают. В отсутствие лечения может образоваться бесформенный рубец, иногда связанный с уретральными, влагалищными или анальными структурами. Регионарные лимфоузлы, как правило, не затронуты, либо в них наблюдаются только неспецифические реактивные изменения (в отличие от шанкроида). При микроскопическом исследовании активное поражение характеризуется эпителиальной гиперплазией на краях язвы, иногда напоминающей карциному (псевдоэпителиоматозная гиперплазия). В основании язвы и под окружающим эпителием наблюдается смешанное нейтрофильное и мононуклеарное воспаление. Методом окрашивания по Гимзе в мазках выпота выявляют маленькие инкапсулированные коккобациллы (тельца Донована) в макрофагах. Для выявления бактерий также можно использовать серебрение (например, окрашивание по Вартину–Старри).

МИКОБАКТЕРИИ

Бактерии рода *Mycobacterium* — тонкие аэробные палочки, которые растут в виде прямых или ветвящихся цепей. Микобактерии имеют уникальную восковую клеточную стенку, состоящую из миколовой кислоты, которая обеспечивает их кислотоустойчивость, т.е. окрашивание сохраняется даже при воздействии смесями из кислоты и алкоголя. Микобактерии слабо грамположительны.

Туберкулез

M. tuberculosis — причина большинства заболеваний туберкулезом. Источник инфекции — больные с активными формами туберкулеза. Туберкулез ротоглотки и кишечника, развивающийся после употребления молока, контаминированного *M. bovis*, редко регистрируют в странах, где проводят пастеризацию молока, но он все еще возникает там, где употребляют непастеризованное молоко от инфицированных туберкулезом коров.

Эпидемиология. По оценкам эпидемиологов, туберкулезом заражены 1,7 млн человек по всему миру, ежегодно диагностируют 8–10 млн новых случаев и регистрируют 1,6 млн летальных исходов, что сравнимо только со смертностью от ВИЧ. ВИЧ-инфекция делает людей восприимчивыми к быстропрогрессирующему туберкулезу; более 10 млн человек имеют две эти инфекции одновременно. С 1985 по 1992 г. число больных туберкулезом в США выросло на 20% в результате увеличения количества ВИЧ-инфицированных, эмигрантов, тюремных заключенных и бездомных. Благодаря усилиям общественного здравоохранения этот показатель снизился к 1993 г. На данный момент в США зарегистрировано около 14 тыс. новых случаев активного туберкулеза, из которых примерно 50% — у выходцев из других стран.

Туберкулез процветает везде, где есть бедность, перенаселенность и тяжелые хронические заболевания. В США туберкулез является болезнью главным образом пожилых и бедных, а также больных СПИДом.

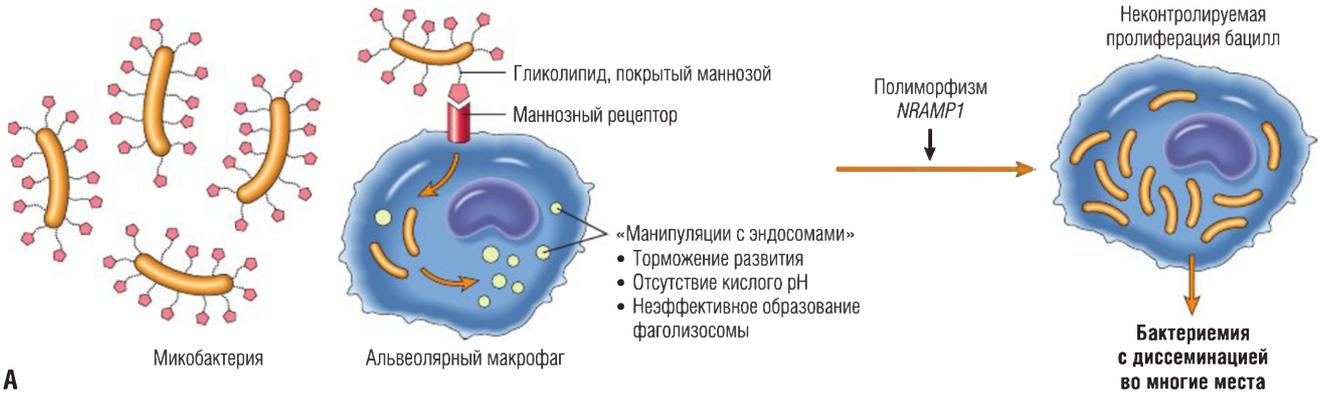
Риск заболевания туберкулезом также увеличивают определенные болезни: сахарный диабет, лимфома Ходжкина, хронические заболевания легких (особенно силикоз), хроническая почечная недостаточность, недоедание, хронический алкоголизм и иммуносупрессия.

Важно не отождествлять инфицирование *M. tuberculosis* с заболеванием. Инфицирование — наличие микобактерии в организме-хозяине без развития заболевания. Большинство инфекций *M. tuberculosis* ассоциируется с передачей возбудителя от человека к человеку воздушно-капельным путем (от пациента с активным туберкулезом к восприимчивым людям). Первичный туберкулез у большинства людей не имеет симптомов, хотя может вызвать лихорадку и плевральный выпот. Единственным признаком размножения возбудителя является крошечный фиброзный кальцифицированный узелок в месте бывшего очага инфекции. В таких очагах жизнеспособные микроорганизмы могут оставаться в состоянии покоя в течение многих десятилетий. Когда иммунная защита снижается, возбудитель может реактивироваться и вызвать опасную для жизни болезнь.

Инфекция, как правило, приводит к реакции гиперчувствительности замедленного типа на антигены *M. tuberculosis*, которые можно обнаружить с помощью кожной туберкулиновой пробы (реакции Манту). Через 2–4 нед после внутрикожной инъекции очищенного белкового деривата *M. tuberculosis* появляется индурация тканей в месте пробы, достигающая максимума через 48–72 час. Положительный результат туберкулиновой пробы означает наличие Т-клеточного иммунитета к микобактериальному антигену. Однако этот тест не позволяет отличить инфицирование *M. tuberculosis* от заболевания. При определенных вирусных инфекциях, саркоидозе, недоедании, лимфоме Ходжкина, иммуносупрессии и неизлечимой активной туберкулезной болезни (!) возможны ложноотрицательные реакции. Ложноположительные реакции могут быть следствием атипичных микобактериальных инфекций или предшествующей прививки бациллы Кальметта–Герена (ослабленного штамма *M. bovis*, который используют для приготовления вакцины в некоторых странах).

Патогенез. Патогенез туберкулеза в ранее неинфицированном, иммунокомпетентном организме зависит от развития антимикуобактериального клеточного иммунитета, который обеспечивает устойчивость организма к бактериям и отвечает за реакцию гиперчувствительности на микобактериальные антигены. Патологические проявления туберкулеза, такие как казеозная гранулема и каверны (пустоты), являются результатом реакции гиперчувствительности, которая появляется вместе с защитным иммунным ответом организма. Поскольку эффекторные клетки, опосредующие иммунную защиту, определяют гиперчувствительность и тканевую деструкцию, реакция гиперчувствительности также свидетельствует о появлении иммунитета к микроорганизму. Краткая информация о патогенезе туберкулеза представлена на рис. 8.27.

Первичный туберкулез легких (0–3 нед)



Первичный туберкулез легких (> 3 нед)

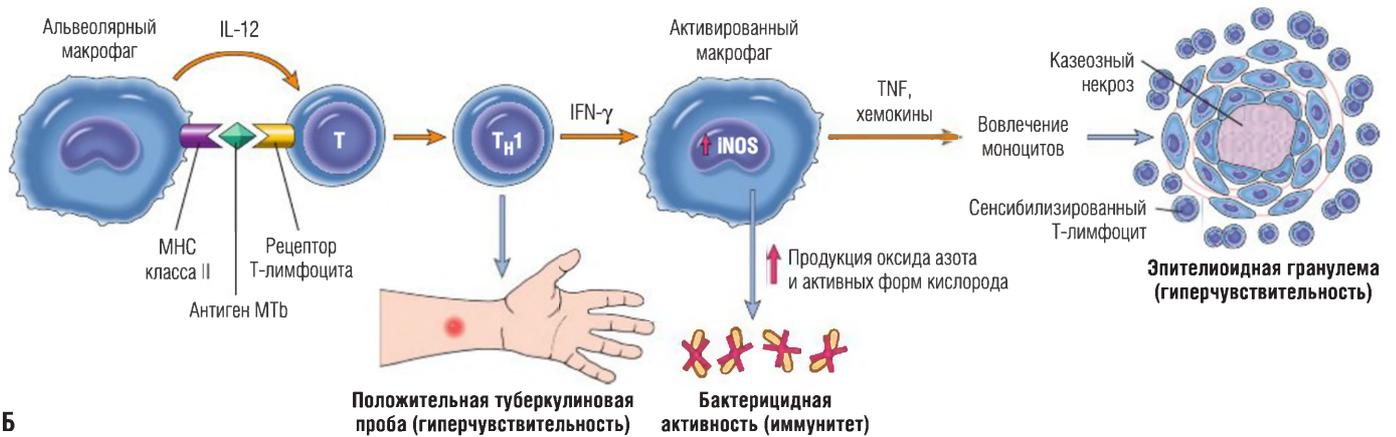


РИС. 8.27 Последовательность событий при первичном туберкулезе легких, который начинается после вдыхания вирулентных *M. tuberculosis* (MTb) и заканчивается клеточно-опосредованной иммунизацией организма. (А) События, происходящие в первые 3 нед после заражения. (Б) Развитие резистентности к микроорганизму сопровождается появлением положительной туберкулиновой пробы. IL — интерлейкин; iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота; IFN — интерферон; МНС — главный комплекс гистосовместимости; NRAMP1 — макрофагальный белок, ассоциированный с естественной резистентностью; T_H1 — хелперная Т-клетка 1-го типа; TNF — фактор некроза опухоли.

Макрофаги первыми подвергаются инфицированию *M. tuberculosis*. На ранних этапах развития инфекции туберкулезные бактерии реплицируются совершенно бесконтрольно, позднее клеточный иммунный ответ начинает стимулировать макрофаги, сдерживающие размножение бактерий:

- *M. tuberculosis* проникают в макрофаги эндоцитозом, опосредованным несколькими рецепторами: маннозным рецептором макрофагов, связывающим липоарабиноманнан, гликолипидом в клеточной стенке бактерий и рецептором системы комплемента (см. ранее), связывающим опсонизированную микобактерию [23];
- в макрофаге *M. tuberculosis* реплицируются внутри фагосомы, препятствуя ее слиянию с лизосомой. *M. tuberculosis* не дает формироваться фаголизосоме, ингибируя кальциевые сигналы и эффекты и блокируя белки, опосредующие слияние фагосомы с лизосомой [84]. Таким образом, на ранних стадиях первичного туберкулеза (менее 3 нед) в несенсибилизированных организмах бактерии пролиферируют в альвеолярных ма-

крофагах и воздушных пространствах, что приводит к бактериемии и распространению возбудителя в другие органы и системы. Несмотря на бактериемию, у большинства людей эта стадия протекает бессимптомно или в виде умеренной гриппоподобной болезни;

- на течение заболевания может повлиять генетическое состояние организма. У некоторых лиц с полиморфизмом гена *NRAMP1* туберкулез может прогрессировать из-за отсутствия эффективного иммунного ответа. NRAMP1 — трансмембранный белок, выкачивающий двухвалентные катионы (например, Fe^{2+}) из лизосом, — обнаружен в эндосомах и лизосомах. NRAMP1 может ингибировать рост бактерий, ограничивая доступность необходимых им ионов [85];
- через примерно 3 нед после инфицирования формируется ответ T_H1 -клеток, что активирует макрофаги, и они становятся способными убивать бактерии [86]. Ответ инициируется микобактериальными антигенами, которые поступают в лимфоузлы и презентуются Т-клеткам. Дифференцировка T_H1 -клеток зависит от IL-12,

продуцируемых антигенпрезентирующими клетками, которые встретились с микобактериями. *M. tuberculosis* синтезирует несколько молекул, которые являются лигандами для TLR2; стимуляция TLR2 приводит к продукции IL-12 дендритными клетками;

- зрелые T_H1-клетки и в лимфатических узлах, и в легких продуцируют IFN- γ . IFN- γ — основной медиатор, позволяющий макрофагам предотвращать распространение *M. tuberculosis*. IFN- γ стимулирует формирование фаголизосом в инфицированных макрофагах, подвергая их воздействию кислой среды. IFN- γ также стимулирует экспрессию iNOS, которая продуцирует NO, способный разрушить несколько элементов микобактерий — от клеточной оболочки до ДНК;
- помимо активации макрофагов для элиминации микобактерии ответ T_H1-клеток стимулирует формирование гранулем и казеозного некроза. Макрофаги, активированные IFN- γ , дифференцируются в эпителиоидные гистиоциты, что характеризует гранулематозный ответ. Эпителиоидные клетки могут сливаться с образованием многоядерных гигантских клеток. У многих людей этот ответ останавливает развитие инфекции до начала значительного разрушения тканей или прогрессирования болезни. У других людей инфекция прогрессирует из-за пожилого возраста или иммуносупрессии, в результате продолжающийся иммунный ответ приводит к деструкции ткани в виде казеозного некроза и каверн. Активированные макрофаги также секретируют TNF, который привлекает в очаг воспаления еще большее количество моноцитов. Важная роль TNF подтверждается тем фактом, что пациенты с ревматоидным артритом, получающие лечение антагонистами TNF, имеют повышенный риск реактивации туберкулеза;
- в дополнение к ответу T_H1-клеток NK-Т-клетки, которые распознают липидный антиген микобактерий и связываются с CD1 на антигенпрезентирующих клетках, и Т-лимфоциты, экспрессирующие рецептор $\gamma\delta$ -Т-клеток, также вырабатывают IFN- γ . Однако T_H1-клетки играют в этом процессе центральную роль, что подтверждается отсутствием противотуберкулезной резистентности и прогрессирования заболевания при дефектах любого из этапов ответа T_H1-клеток.

Итак, иммунитет к *M. tuberculosis* первично опосредуется T_H1-клетками, которые стимулируют макрофаги на элиминацию микобактерий. В то же время эффективный иммунный ответ приводит к развитию гиперчувствительности, что сопровождается тканевой деструкцией. Реактивация инфекции или повторное проникновение бактерий в сенсibilизированный организм приводит к быстрой защитной реакции, но также увеличивает некроз тканей. Поскольку существует корреляция между реакцией гиперчувствительности и

резистентностью к бактериям, утрата гиперчувствительности (выявляемая по отрицательной туберкулиновой пробе у ранее туберкулин-положительных лиц) является тревожным признаком утраты организмом резистентности.

Клинические признаки. Разнообразие клинико-патологических проявлений туберкулеза показано на рис. 8.28.

Первичный туберкулез развивается в ранее неинфицированном, а потому несенсибилизированном организме. Приблизительно у 5% недавно зараженных лиц наблюдаются клинические проявления болезни. У пожилых и лиц с тяжелой иммуносупрессией иммунитет к туберкулезу может отсутствовать, в результате возможно многократное развитие первичного туберкулеза. При первичном туберкулезе возбудитель заболевания является экзогенным.

У большинства людей первичная инфекция локализуется в легких, у некоторых первичный туберкулез начинает прогрессировать. Диагностика прогрессирующего первичного туберкулеза у взрослых может быть затруднена. В отличие от вторичного туберкулеза (см. далее) прогрессирующий первичный туберкулез чаще напоминает острую бактериальную пневмонию с очагами консолидаций в нижней и средней долях, аденопатией в воротах легкого и плевральным выпотом; образование каверн наблюдается редко, особенно у лиц с тяжелой иммуносупрессией. Распространение инфекции лимфогенным и гематогенным путями может закончиться развитием туберкулезного менингита и милиарного туберкулеза (см. далее).

Вторичный туберкулез развивается в ранее сенсibilизированном организме либо вскоре после первичного туберкулеза, либо, что бывает чаще, спустя многие годы после первичной инфекции, обычно при снижении реактивности организма. Как правило, происходит реактивация скрытой инфекции, но возможно повторное экзогенное инфицирование на фоне сниженного иммунитета или при нарушении механизмов иммунной защиты во время инвазии сразу большого количества бактерий. Реактивация наиболее распространена в областях с низкой частотой туберкулеза, в то время как реинфекция наблюдается в областях с высокой частотой этого заболевания.

Вторичный туберкулез легких обычно поражает верхушку одного или обоих легких. На фоне уже существующей гиперчувствительности бактерий вызывают быструю и интенсивную реакцию ткани с тенденцией к изолированию очага инфекции, поэтому вторичном туберкулезе регионарные лимфатические узлы не вовлекаются. С другой стороны, при вторичном туберкулезе достаточно часто встречаются каверны. Действительно, при запущенном вторичном туберкулезе образование каверн почти неизбежно, а деструкция дыхательных путей служит источником инфекции, т.к. человек, кашляя, выделяет мокроту, контаминированную микобактериями.

Ограниченный вторичный туберкулез может быть бессимптомным. Системные симптомы, вероятно связанные с цитокинами, вырабатываемыми активированными макрофагами (например, TNF и IL-1), появ-

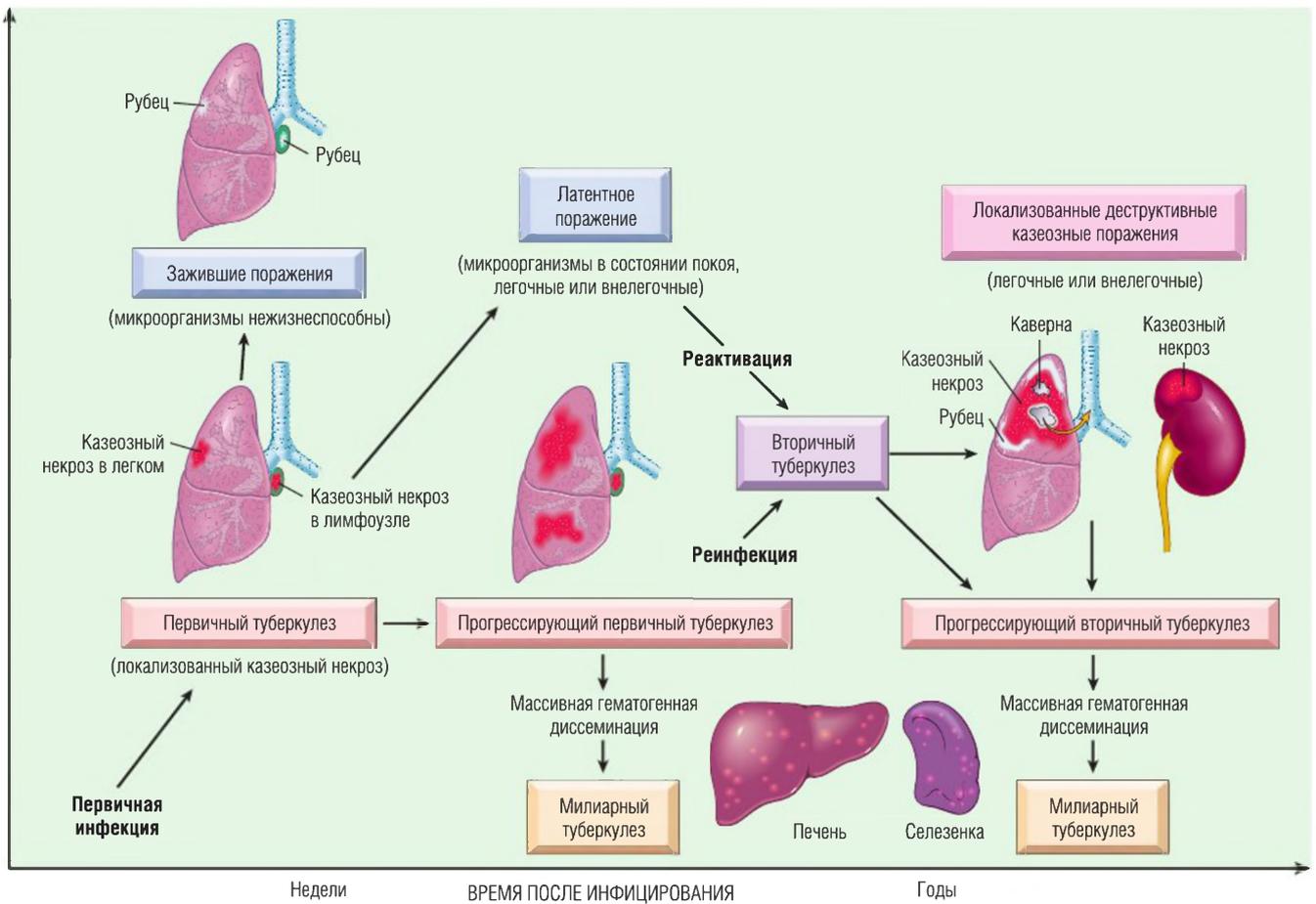


РИС. 8.28 Развитие и разнообразие форм туберкулеза* [предоставлено Professor R.K. Kumar, The University of New South Wales, School of Pathology, Sydney, Australia].

* На основе клинико-морфологических и патогенетических особенностей выделяют 3 формы туберкулеза (по А.И. Струкову): первичный, гематогенно-диссеминированный и вторичный. Авторы данного учебника приводят собственную точку зрения (объединяют гематогенно-диссеминированный и вторичный туберкулез), которая во многом не совпадает с общепринятой классификацией туберкулеза. — Прим. научн. ред. перев.

ляются рано и включают недомогание, анорексию, потерю массы тела и лихорадку. Обычно лихорадка невысокая и перемежающаяся (появляется каждый вечер и затем стихает), может наблюдаться ночное потоотделение. С прогрессированием поражения легких увеличивается количество мокроты, вначале — слизистой, затем — гнойной. Кровохарканье отмечают приблизительно в 50% случаев туберкулеза легких. При переходе инфекции на плевру может появиться плевральная боль. Внелегочные проявления туберкулеза разнообразны и зависят от вовлеченных органов.

Диагностика базируется частично на данных анамнеза, физикального обследования и рентгенографического исследования. Помимо обнаружения очагов консолидаций или каверн в верхушках легких обязательно должны быть идентифицированы туберкулезные бациллы. Для этого исследуют мазки, окрашенные по Цилю–Нильсену, или с помощью культуральных методов — мокроту пациентов с подозрением на туберкулез. Результаты обычных культуральных методов будут известны через приблизительно 10 нед, но посев на культуру в жидких питательных средах может дать ответ в течение 2 нед. Амплификация ДНК *M. tubercu-*

losis с помощью ПЦР позволяет установить диагноз еще быстрее. Для диагностики туберкулеза методом ПЦР достаточно только 10 бактерий в клинических образцах, тогда как при изучении мазков необходимо свыше 10 тыс. микроорганизмов, чтобы признать результат положительным. Культуральный метод остается «золотым стандартом» диагностики, поскольку позволяет проверить чувствительность возбудителя к лекарственным средствам. Устойчивость ко многим препаратам в настоящее время встречается чаще, чем в прошлые годы; например, во всех недавно диагностированных случаях туберкулеза в США возбудитель был лекарственно устойчив, что вынуждает использовать множество лекарственных средств. Прогноз в целом неплохой, если инфекционный процесс ограничен легкими. Исключение составляют те случаи, когда заболевание вызвано штаммами, резистентными к лекарственным средствам, или развивается у пожилых людей и ослабленных пациентов, а также на фоне иммуносупрессии, что является фактором высокого риска заболевания милярным туберкулезом (см. далее).

Все стадии ВИЧ-инфекции связаны с увеличенным риском заболевания туберкулезом. Использование

НААРТ уменьшает этот риск у пациентов с ВИЧ-инфекцией, но, даже получая НААРТ, они с большей вероятностью могут заболеть туберкулезом, чем неинфицированные. Низкое количество Т-клеток CD4 перед началом НААРТ является фактором риска развития туберкулеза, что подчеркивает роль иммунного ответа в контроле реактивации *M. tuberculosis*. Проявления туберкулеза зависят от степени иммуносупрессии. Лица с менее тяжелой иммуносупрессией ($CD4+ > 300$ клеток/мм³) заболевают обычным вторичным туберкулезом (апикальная болезнь с кавернами). Больные с выраженной иммуносупрессией ($CD4+ < 200$ клеток/мм³) имеют клиническую картину, напоминающую прогрессирующий первичный туберкулез. Степень иммуносупрессии также определяет частоту внелегочных поражений, повышающуюся на 10–15% у лиц с ослабленным иммунитетом и более чем на 50% у лиц с тяжелым иммунодефицитом. Другие особенности течения туберкулеза у ВИЧ-положительных пациентов включают увеличенную частоту ложноотрицательных результатов мазков мокроты и туберкулиновых проб (из-за анергии), а также отсутствие характерных гранулем в тканях, особенно на поздних стадиях ВИЧ. Увеличенная частота отрицательных мазков мокроты парадоксальна, т.к. у пациентов с иммуносупрессией, как правило, более высокий уровень бактериальной диссеминации тканей. Вероятно, образование каверн и деструкция бронхов, сопровождающиеся большим количеством бацилл в выделяемой мокроте, наблюдаются в основном у иммунокомпетентных пациентов.

Морфология. В странах, где молоко пастеризуют, *первичный туберкулез* почти всегда начинается в легких. Как правило, бациллы, попавшие в легкие при вдыхании, внедряются в субплевральные дистальные отделы нижней части верхней доли или верхней части нижней доли, где возникает очаг консолидации 1–1,5 см в диаметре, который называют *первичным туберкулезным аффектом* или *очагом Гона*¹. В большинстве случаев в его центре есть казеозный некроз. Туберкулезные бациллы, свободные или в пределах фагоцитов, распространяются по лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы, которые также часто подвергаются казеозному некрозу. Комбинация первичного туберкулезного аффекта, лимфангита и лимфаденита носит название *первичного туберкулезного комплекса* или *комплекса Гона* (рис. 8.29). В первые недели развития первичного туберкулеза может происходить лимфогенное и гематогенное распространение инфекции в другие органы. Приблизительно в 95% случаев клеточный иммунитет ограничивает инфекцию, при этом первичный туберкулезный комплекс подвергается фибрированию и кальцификации, выявляемым при радиологическом исследовании. На этом этапе комплекс называют *закрепощенным туберкулезным комплексом* или *комплексом Ранке*. При гистологическом исследовании отмечается характерная гранулематозная воспалительная реакция с формированием казеозных и неказеозных гранулем (рис. 8.30А–В). Сначала отдельные грану-



РИС. 8.29 Первичный туберкулезный комплекс. Видны серо-белые паренхиматозные очаги под плеврой в нижней части верхней доли и казеозный некроз прикорневых лимфоузлов слева.

лемы видны только при микроскопическом исследовании, но когда множественные гранулемы сливаются, они становятся макроскопически видимыми. В гранулемах, обычно окруженных лимфоцитами, присутствуют многоядерные гигантские клетки. У лиц с ослабленным иммунитетом гранулемы не формируются (см. рис. 8.30Г).

При *вторичном туберкулезе* начальное поражение обычно представляет собой очаг консолидации менее 2 см в диаметре в пределах 1–2 см от апикальной плевры. Такие очаги четко ограничены, имеют серо-белый или желтоватый цвет, разную степень выраженности казеозного некроза и периферического фиброза (рис. 8.31). У иммунокомпетентных лиц такой очаг подвергается прогрессирующему фиброзу и кальцификации. Гистологически в активных очагах вторичного туберкулеза обнаруживаются сливающиеся гранулемы с казеозным некрозом в центре. Туберкулезные бациллы часто можно идентифицировать на ранних фазах формирования гранулемы при окрашивании по Цилю–Нильсену, но в гранулемах поздних стадий с фиброзом и кальцификацией возбудитель не выявляется. Ограниченный апикальный вторичный туберкулез легких может разрешиться спонтанно или после терапии, однако болезнь способна прогрессировать и распространяться интраканаликулярно (по бронхам при откашливании), а на поздних стадиях — гематогенно.

¹ В русскоязычной литературе очагом Гона называют только заживший первичный туберкулезный аффект. — *Прим. научн. ред. перев.*

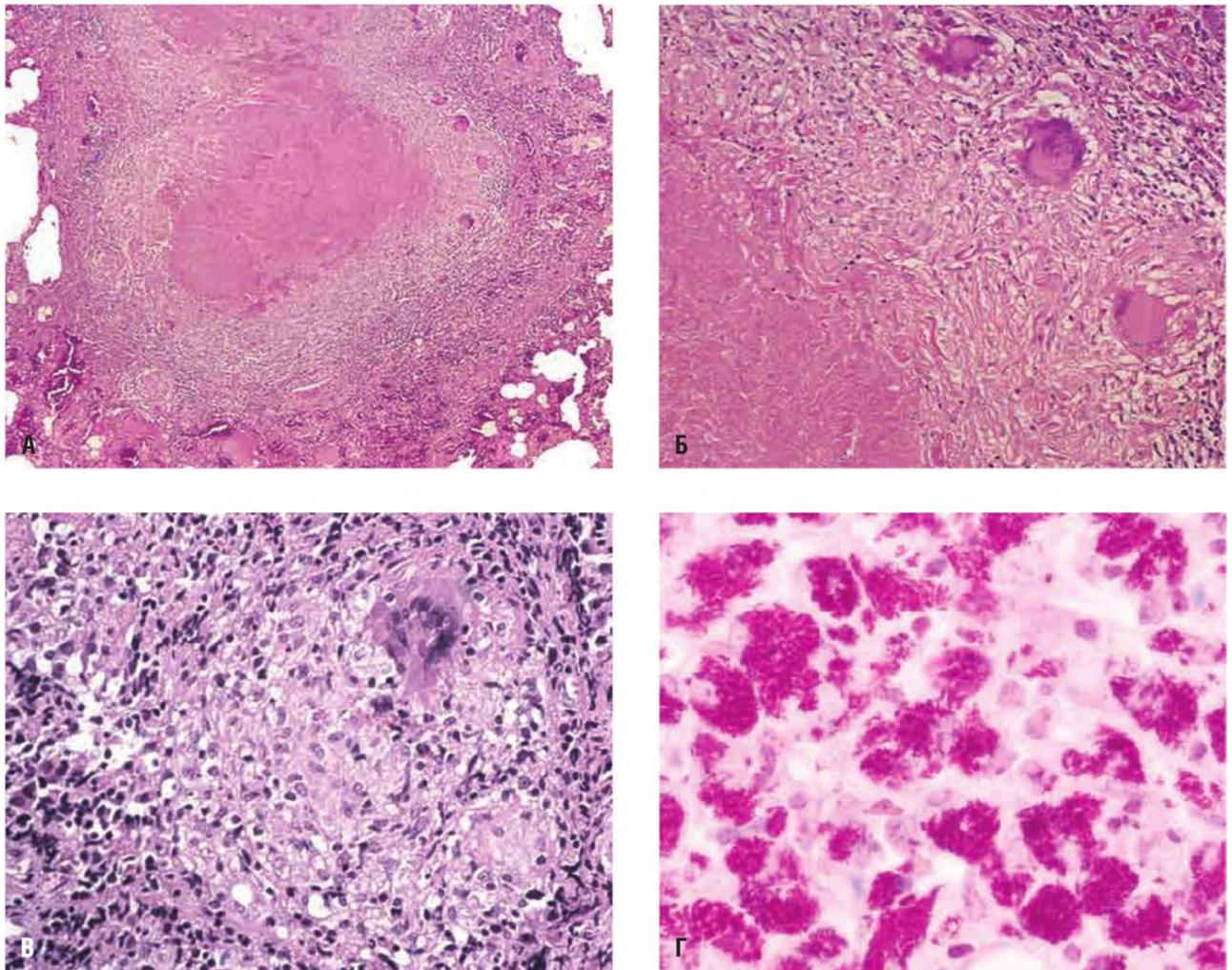


РИС. 8.30 Спектр морфологии туберкулеза. Туберкулезная гранулема при малом (А) и большом (Б) увеличении. Виден центральный казеозный некроз, окруженный эпителиоидными и многоядерными гигантскими клетками. Это обычная реакция организма больных с клеточно-опосредованным иммунитетом к этому микроорганизму. (В) Не все туберкулезные гранулемы характеризуются центральным казеозным некрозом, следовательно, независимо от наличия или отсутствия казеозного некроза при обнаружении туберкулезной гранулемы необходимо проводить окрашивание на кислотоустойчивые бактерии. (Г) При таком окрашивании у лиц с иммуносупрессией и отсутствием клеточного иммунитета видны макрофаги, забитые микобактериями [предоставлено Dr. Dominick Cavuoti, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX — Г].

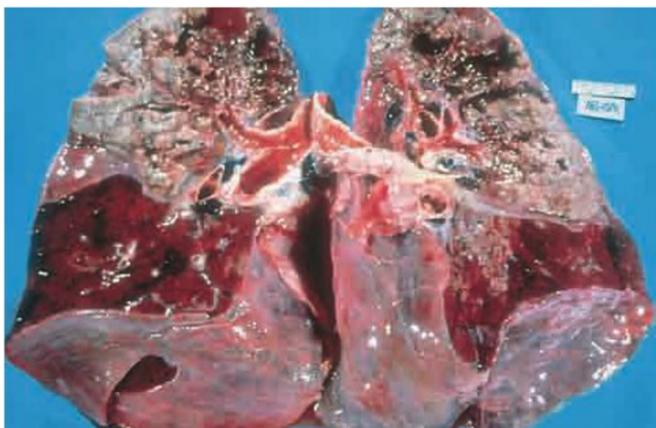


РИС. 8.31 Вторичный туберкулез легких. Вершины обоих легких изобилуют бело-серыми очагами казеозного некроза и множественными участками размягчения и каверн.

Прогрессирующий вторичный туберкулез наблюдается у пожилых и пациентов с иммуносупрессией. Апикальное поражение расширяется на смежные участки и в другое легкое и в конечном счете распространяется на бронхи и сосуды. Казеозные массы эвакуируются по бронхам, что приводит к образованию каверн с тонкими неровными стенками в фиброзной ткани. Эрозия кровеносных сосудов ассоциируется с кровохарканьем. При адекватном лечении процесс может быть остановлен, хотя заживление сопровождается выраженным фиброзом, что приводит к деформации структуры легких. Каверны, свободные от казеозных масс, могут сохраниться с развитием фиброза их стенок. При неэффективном лечении или снижении защитных сил организма процесс может распространяться по дыхательным путям, лимфатическим каналам или сосудистой системе.

Милиарный туберкулез развивается, когда микроорганизмы по грудному лимфатическому протоку попадают в венозную кровь, а затем опять в легкие. В них

появляются желто-белые очаги, которые имеют плотную консистенцию и небольшие размеры (от микроскопических до 2 мм) и рассеяны в обоих легких. Из-за внешнего сходства этих очагов с семенами проса и появилось название этой формы туберкулеза (лат. *miliaris* — просовидный). Милиарное поражение может захватывать большие области, даже целые доли легкого. При прогрессировании процесса неизменно вовлекается плевральная полость, в которой развиваются серозный плеврит, туберкулезная эмпиема или облитерирующий фиброзирующий плеврит. Поражение бронхов, трахеи и гортани может развиваться при лимфогенном и интраканаликулярном распространении инфекции. Слизистые оболочки бронхов, трахеи и гортани могут содержать туберкулезные гранулемы, определяемые только микроскопически. *Системный милиарный туберкулез* диагностируют, когда бактерии распространяются по артериальной системе. Милиарный туберкулез наиболее выражен в печени, костном мозге, селезенке, надпочечниках, мягких мозговых оболочках, почках, маточных трубах и эпидидимисе, но вовлекаться может любой орган (рис. 8.32).

Изолированный туберкулез наблюдается в любом органе или тканях в результате гематогенной диссеминации. Обычно вовлекаются мягкие мозговые оболочки (туберкулезный менингит), почки (почечный туберкулез), надпочечники (ранее важная причина болезни Аддисона), кости (остеомиелит) и маточные трубы (сальпингит). При поражении позвоночника развивается туберкулезный спондилит, или болезнь Потта. Параспинальные «холодные» абсцессы (натечники) у этих пациентов могут распространяться вдоль слоев тканей и образовывать опухоли в брюшном или тазовом пространстве.

Лимфаденит — самое частое проявление внелегочного туберкулеза, обычно локализующееся в области шейных лимфатических узлов. У лиц, не инфицированных ВИЧ, лимфаденит имеет тенденцию быть ограниченным и унифокальным. У ВИЧ-инфицированных лиц, напротив, почти всегда поражено большое количество лимфоузлов, а также отмечаются системные симптомы и поражение туберкулезом легких или других органов.

Туберкулез кишечника, возникающий после употребления в пищу зараженного молока, был довольно распространенной причиной болезни. В странах, где используют пастеризованное молоко, туберкулез ки-

шечника чаще ассоциируется с проглатыванием откашлянного инфекционного материала больными с распространенным туберкулезом легких. Как правило, микроорганизмы заселяют лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистой оболочкой тонкой кишки и толстой кишки, где развивается гранулематозное воспаление, приводящее к образованию язв, чаще всего в подвздошной кишке.

Инфекции, вызванные комплексом *Mycobacterium avium-intracellulare*

M. avium и *M. intracellulare* — отдельные биологические виды, но инфекции, которые они вызывают, настолько похожи, что этих возбудителей упоминают как комплекс *M. avium-intracellulare*. Эти микроорганизмы распространены в почве, воде, пыли и у домашних животных. Клинически значимые инфекции, вызванные комплексом *M. avium-intracellulare*, являются редкостью, за исключением больных СПИДом и пациентов с низким числом Т-лимфоцитов CD4+ (< 60 клеток/мм³).

У больных СПИДом комплекс *M. avium-intracellulare* является причиной широкого распространения инфекции, когда микроорганизмы в огромных количествах попадают во многие органы, включая легкие и ЖКТ. Не встречая защитного иммунного ответа, бактерии размножаются до очень высоких уровней: до 10⁴ бактерий в 1 мл крови и 10⁶ бактерий в 1 г ткани. Лихорадка вызывает обильное ночное потоотделение и потерю массы тела. В редких случаях комплекс *M. avium-intracellulare* у индивидов, не инфицированных ВИЧ, прежде всего поражает легкие, вызывая кашель, а иногда лихорадку и потерю массы тела.

Морфология. Отличительный признак инфицирования комплексом *M. avium-intracellulare* пациентов с ВИЧ — наличие многочисленных кислотоустойчивых бацилл в макрофагах (рис. 8.33). В зависимости от тяжести иммунодефицита возбудители комплекса *M. avium-intracellulare* могут распространяться через систему мононуклеарных фагоцитов, вызывая увеличение вовлеченных лимфатических узлов, печени, селезенки, или локализоваться в легких. В этих органах может наблюдаться желтоватая пигментация вследствие при-



РИС. 8.32 Милиарный туберкулез селезенки. На разрезе видны многочисленные серо-белые туберкулы.

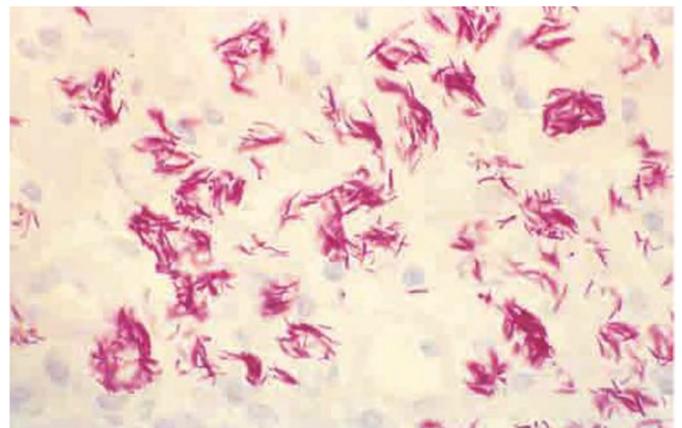


РИС. 8.33 Инфекция *M. avium* у пациента со СПИДом. Видно массивное инфицирование кислотоустойчивыми бациллами.

сутствия большого количества микроорганизмов в увеличенных в размере макрофагах. Гранулемы, лимфоциты и деструкция ткани редки.

Лепра

Лепра, или болезнь Хансена, — медленно прогрессирующая инфекция, вызванная *M. leprae*, которая в основном поражает кожу и периферические нервы и приводит к тяжелым деформациям. *M. leprae*, вероятно, передается от человека к человеку воздушно-капельным путем при бессимптомных поражениях верхних дыхательных путей. Инспирированные *M. leprae*, как и *M. tuberculosis*, попадают в альвеолярные макрофаги и распространяются через кровь, но реплицируются только в относительно холодных тканях кожи и конечностей. Несмотря на низкую распространенность, лепра остается эндемичной среди ≈ 10–15 млн человек, живущих в бедных тропических странах.

Патогенез. *M. leprae* является облигатным кислотоустойчивым внутриклеточным организмом, который очень плохо культивируется, но размножается в армадиллах. Развитие бактерии идет при 32–34°C, т.е. при температуре человеческой кожи и внутренней температуре армадиллов. *M. leprae* не секретирует токсинов, и ее вирулентность основана на свойствах клеточной оболочки. Клеточная оболочка схожа с таковой у *M. tuberculosis*, поэтому иммунизация бациллой Кальметта–Герена обеспечивает некоторую защиту от инфекции *M. leprae*. Клеточно-опосредованный иммунитет сочетается с реакциями гиперчувствительности замедленного типа на введение в кожу бактериального лиофилизата *лепромина*.

Лепра имеет две основные формы. При менее тяжелой форме — *туберкулоидной лепре* — у пациентов наблюдаются сухие, чешуйчатые поражения кожи с утратой чувствительности, часто отмечается асимметричное вовлечение больших периферических нервов. Более тяжелая форма — *лепроматозная лепра* — отличается симметричным утолщением кожи и образованием узелков. Ее также называют *анатической лепрой* из-за устойчивости иммунной системы. Более холодные области кожи, включая мочки ушей и кожу ног, поражаются сильнее, чем более теплые области, например подмышечные впадины и пах. При лепроматозной лепре наблюдается инвазия микобактерий в шванновские клетки и эндоневральные и периневральные макрофаги, что повреждает периферическую нервную систему. В запущенных случаях лепроматозной лепры *M. leprae* присутствует в мокроте и крови. Возможна также промежуточная форма болезни, названная *пограничной лепрой*.

По реакции хелперного Т-лимфоцита на *M. leprae* определяют форму лепры — туберкулоидная или лепроматозная лепра [88]. При туберкулоидной лепре T_H1 -клетки производят IL-2 и IFN- γ . Как и в случае с *M. tuberculosis*, IFN- γ необходим для эффективной реакции макрофагов. Лепроматозная лепра связана со слабым ответом T_H1 -клеток и в некоторых случаях — с относительным увеличением ответа T_H2 -клеток. Конечный результат — слабый клеточный иммунитет и неспособность контролировать бактерии. Иногда,

чаще всего при лепроматозной форме, антитела вырабатываются к антигенам *M. leprae*. Как ни парадоксально, эти антитела обычно не являются защитными и могут сформировать иммунные комплексы со свободными антигенами, способные привести к узловому эритеме, васкулиту и гломерулонефриту.

Морфология. *Туберкулоидная лепра* начинается с появления ограниченных гиперемированных поражений кожи, которые увеличиваются и приобретают неправильную форму с отвердевшими, приподнятыми, гиперпигментированными краями и вдавленными бледными центрами (центральное заживление). При туберкулоидной лепре доминирует поражение нейронов. Нервы окружены гранулематозным воспалением, и если они маленькие (например, периферическая ветвь), то могут полностью разрушаться (рис. 8.34). Дегенерация нерва приводит к утрате чувствительности кожи, атрофии кожи и мышцы, в результате человек заметно для себя самого может травмировать поврежденную область, где потом образуются хронические язвы. Возможны контрактуры, параличи и самоампутации пальцев рук или ног. Поражение лицевого нерва может привести к параличу век с кератитом и изъязвлением роговицы. При микроскопическом исследовании во всех пораженных областях выявляется гранулематозное поражение, напоминающее таковое при туберкулезе, однако бациллы почти никогда не обнаруживаются (отсюда другое название туберкулоидной лепры — *малобациллярная лепра*). Наличие гранул и отсутствие бактерий говорят о сильном Т-клеточном иммунитете. Поскольку лепра имеет чрезвычайно длительное время развития, охватывающее десятилетия, большинство пациентов умирают не от нее.

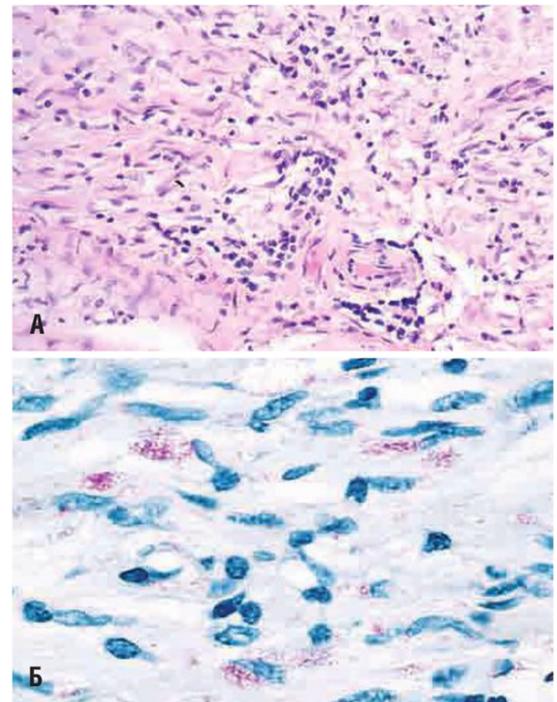


РИС. 8.34 Лепра. (А) Периферический нерв. Видна инфильтрация воспалительными клетками в эндоневрии и эпиневррии. (Б) Клетки внутри эндоневрия содержат лепрозные кислотоустойчивые бациллы [предоставлено E.P. Richardson, Jr., U. De Girolami, Harvard Medical School].

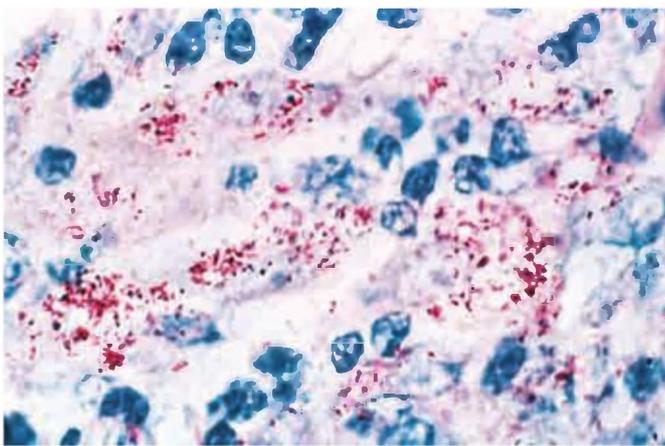


РИС. 8.35 Лепроматозная лепра. Лепрома (кислотоустойчивые бациллы красного цвета внутри макрофагов).

Лепроматозная лепра вовлекает кожу, периферические нервы, переднюю камеру глаза, верхние дыхательные пути (ниже гортани), яички, руки и ноги. Жизненно важные органы и ЦНС поражаются редко, по-видимому, внутренняя температура слишком высока для роста *M. leprae*. Лепроматозные поражения (лепромы) содержат большие скопления нагруженных липидом макрофагов (лепрозных клеток), часто заполненных массами кислотоустойчивых бацилл (рис. 8.35). Из-за обилия бактерий лепроматозную лепру также называют *мультибациллярной лепрой*. На лице, ушах, запястьях, локтях и коленях появляются макулярные, папулезные или узловые поражения. По мере прогрессирования заболевания узловые поражения на лице сливаются и формируется так называемое «львиное лицо» (искажение черт лица и нарушение мимики из-за утолщения кожи) — характерный признак заболевания. В очагах поражения чувствительность кожи снижена либо отсутствует. Поражения в носу могут привести к постоянному воспалению и выделениям из носа, содержащим бациллы. Проникая в периферические нервы в местах, приближенных к поверхности кожи, особенно в локтевые и малоберцовые, микобактерии вызывают минимальное воспаление. За поражением нерва следуют утрата чувствительности и трофические изменения в верхних и нижних конечностях. Лимфатические узлы содержат скопления бактерий, заполнены пенистыми макрофагами в паракортикальных (Т-лимфоцитарных) областях и реактивных герминативных центрах. В запущенных случаях скопления макрофагов также присутствуют в печени и красной пульпе селезенки. Как правило, поражаются яички, что приводит к деструкции семявыносящих трубочек и бесплодию.

СПИРОХЕТЫ

Спирохеты — грамтрицательные тонкие штопорообразные бактерии. Бактерии покрыты многослойной наружной мембраной, называемой *внешней оболочкой*, которая может маскировать бактериальные антигены от иммунного ответа организма-хозяина. Под наружной мембраной клеточной стенки расположены протоплазматический цилиндр с цитоплазмой, окруженной цитоплазматической мембраной, и фибриллы (жгутики), которые, закручиваясь вокруг протоплазматического цилиндра спирохеты, придают ей такую

своеобразную форму. *T. pallidum*, подвид *pallidum*, — это микроаэрофильная спирохета, которая является возбудителем сифилиса — хронического венерического заболевания. Трепонемы других подвидов вызывают невенерический сифилис (*T. pallidum*, подвид *pertenue*) и пинту (*T. pallidum*, подвид *carateum*).

Сифилис

Сифилис — хроническое венерическое заболевание с многочисленными проявлениями. Возбудитель — спирохеты *T. pallidum*, подвид *pallidum* (далее будем называть просто *T. pallidum*), которые слишком тонкие, чтобы быть замеченными при окрашивании по Граму, но хорошо визуализируются при серебрении с темнопольной микроскопией (рис. 8.36) и с помощью иммунофлуоресцентных методов. Половой контакт — обычный способ передачи инфекции. Нередко встречается трансплацентарная передача *T. pallidum*, а заболевание в активной стадии во время беременности может привести к врожденному сифилису. *T. pallidum* не культивируется в искусственных средах.

Программы здравоохранения и применения пенициллина с конца 1940-х до 1970-х гг. снизили показатели заболеваемости сифилисом в США. Заболеваемость сифилисом стала расти в середине 1980-х гг. и достигла в 1990 г. уровня 50 тыс. случаев в год. Возобновление усилий по профилактике и лечению резко снизило заболеваемость сифилисом в последующие 10 лет, однако с 2000 г. вновь отмечено устойчивое повышение, а в 2006 г. ежегодный прирост достиг 10 тыс.

Сифилис имеет три стадии с различными клиническими и патологическими проявлениями (рис. 8.37).

Первичный сифилис. Через примерно 3 нед после первого контакта с носителем возбудителя на месте инвазии трепонем (на мужском половом члене, шейке матки, стенке влагалища, в анальной зоне) появляется твердый шанкр — образование красного цвета и плотной консистенции, возвышающееся над поверхностью. Через 3–6 нед твердый шанкр заживает (с лечением или без него). В тканях твердого шанкра находится



РИС. 8.36 *T. pallidum* в соскобе с основания шанкра. Темнопольная микроскопия [предоставлено Dr. Paul Southern, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

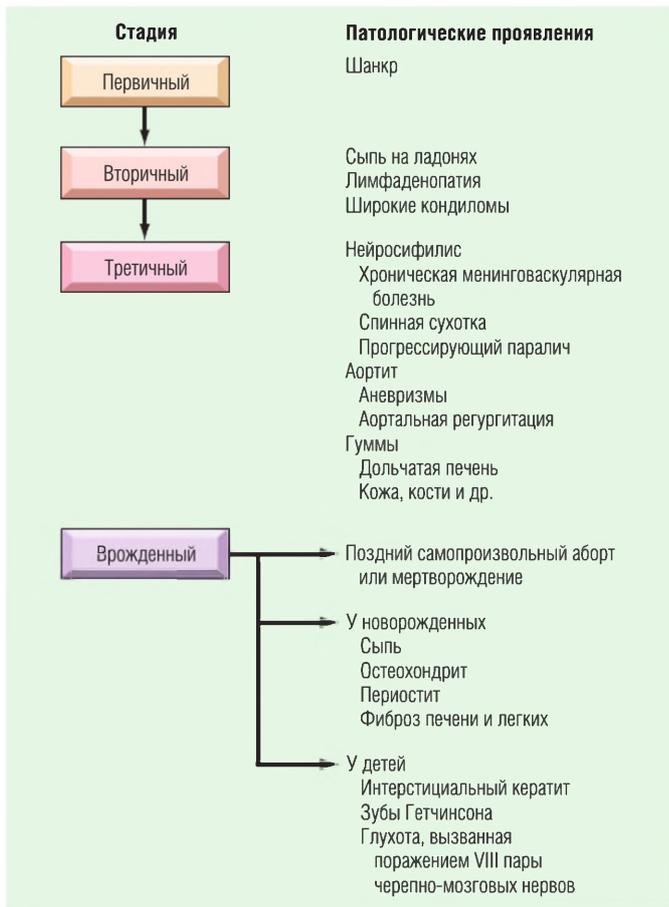


Рис. 8.37 Многообразие проявлений сифилиса.

огромное количество спирохет, которые можно выявить при иммунофлуоресцентном окрашивании мазка. *T. pallidum* распространяются в организме гематогенным и лимфогенным путями еще до появления твердого шанкра.

Вторичный сифилис. Обычно через 2–10 нед после появления твердого шанкра спирохеты пролиферируют и распространяются в пределах кожи и слизистых оболочек. Вторичный сифилис встречается у ≈ 75% пациентов, не получавших терапию. Поражения кожи в виде макулопапулезных, пустулезных и чешуйчатых высыпаний чаще локализуются на сводах или подошвах стоп. В определенных областях кожи с повышенной влажностью, таких как аногенитальная зона, внутренняя сторона бедер и подмышечные впадины, могут обнаруживаться широкие кондиломы (множественные бляшки, выступающие над поверхностью кожи). На любой из слизистых оболочек могут сформироваться серебристо-серые поверхностные эрозии, чаще всего во рту, в глотке и на наружных половых органах. Все эти безболезненные поражения содержат спирохеты и являются источником инфекции. Для вторичного сифилиса также характерны лимфаденопатия, умеренная лихорадка, недомогание и потеря массы тела. Симптомы вторичного сифилиса длятся несколько недель, после чего начинается латентная фаза болезни. Во время ранней латентной фазы поверхностные по-

ражения кожи могут рецидивировать, но с умеренными клиническими проявлениями.

Третичный сифилис. Эта стадия редко наблюдается в регионах с надлежащей медицинской помощью, но встречается приблизительно у 30% пациентов, не получавших терапию, как правило, после латентного периода, равного 5 годам и более. Третичный сифилис имеет три главные формы: кардиоваскулярный сифилис, нейросифилис и так называемый доброкачественный третичный сифилис. Может развиваться как одна из форм третичного сифилиса, так и их комбинация.

Кардиоваскулярный сифилис в виде сифилитического аортита составляет более 80% случаев третичного сифилиса. Аортит приводит к медленно прогрессирующему расширению аортального клапана и дуги аорты, что сопровождается нарушением функции аортального клапана и развитием аневризмы дуги аорты (см. главу 11).

Нейросифилис может быть симптомным или бессимптомным. Симптомы нейросифилиса включают хроническую менингоvasкулярную болезнь, спинную сухотку и генерализованную мозговую паренхиматозную болезнь, названную *прогрессирующим параличом*. Эти варианты сифилиса описаны в главе 28. Бессимптомный нейросифилис, составляющий приблизительно 30% случаев нейросифилиса, выявляют по плеоцитозу (увеличению числа клеток воспаления) спинномозговой жидкости пациента, повышенному содержанию белка или уменьшению уровня глюкозы. В спинномозговой жидкости также могут быть обнаружены антитела к спирохетам, это наиболее чувствительный метод диагностики сифилиса (см. далее). Антибиотики назначают на более длительный период времени, если спирохеты распространились по ЦНС, поэтому всех пациентов с третичным сифилисом следует тестировать на нейросифилис, даже если нет неврологических симптомов.

Доброкачественный третичный сифилис характеризуется формированием в различных органах гумм. Гуммы — узловатые образования, вероятно связанные с развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа. Гуммы локализуются обычно в костях, на коже и слизистых оболочках верхних дыхательных путей и в полости рта, хотя может быть поражен любой орган. Вовлечение костей проявляется местной болью, отеком тканей, иногда патологическими переломами. Вовлечение кожи и слизистых оболочек может привести к образованию узлов или деструктивным язвенным поражениям (редко), которые могут быть похожи на злокачественные опухоли. Гуммы в настоящее время наблюдаются очень редко в связи с использованием эффективных антибиотиков и возникают главным образом у больных СПИДом.

Врожденный сифилис. Этот вид сифилиса является результатом трансплацентарного распространения *T. pallidum* от инфицированной беременной женщины к плоду. Трансплацентарное заражение плода наиболее часто происходит во время первичного или вторичного сифилиса, когда спирохеты в крови наиболее многочисленны. Поскольку проявления сифилиса у беременной могут отсутствовать, серологическое тестиро-

вание на сифилис обязательно для всех беременных. Неонатальную и перинатальную смерть ребенка регистрируют в $\approx 25\%$ случаев врожденного сифилиса без лечения.

Врожденный сифилис подразделяют на *ранний* (инфантильный) и *поздний* (отсроченный) в зависимости от возраста манифестации (в первые 2 года жизни или позже). Ранний врожденный сифилис часто проявляется выделениями из носа и застойными явлениями (сопением) у новорожденного в первые несколько месяцев жизни. Шелушение кожи или буллезные высыпания могут привести к отторжению некротических масс, особенно на руках и ногах, а также вокруг рта и заднего прохода. Также характерны гепатомегалия и аномалии скелета. Почти у 50% детей с врожденным сифилисом без терапии наблюдаются поздние проявления (см. далее).

Серологическая диагностика. В основе диагностики сифилиса лежат серологические методы, хотя также можно использовать микроскопические методы и ПЦР. Серологические методы заключаются в обнаружении антител к трепонемным и другим белкам, например антител к кардиолипину — фосфолипиду, присутствующему как в тканях организма-хозяина, так и в *T. pallidum*. Эти антитела выявляют с использованием наборов для определения быстрого реагина плазмы и тестов VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). Тесты, как правило, становятся положительными спустя 4–6 нед после инфицирования. Таким образом, для ранней диагностики инфекции следует использовать иммунофлуоресцентный анализ отделяемого из твердого шанкра. Этот тест почти всегда положителен при вторичном сифилисе, но обычно становится отрицательными при третичном сифилисе. Тесты для определения быстрого реагина плазмы и VDRL используют для выявления скрытой формы сифилиса и контроля реакции на терапию, т.к. после успешного лечения тесты становятся отрицательными. Ложноположительные результаты теста VDRL весьма распространены и ассоциируются с определенными острыми инфекциями, системными заболеваниями соединительной ткани (например, системной красной волчанкой), наркоманией, беременностью, гипергаммаглобулинемией любой природы и лепроматозной лепрой.

Трепонемные тесты (трепонемный флуоресцентный адсорбционный тест и проба микрогемагглютинации) позволяют обнаружить антитела, которые специфически реагируют с *T. pallidum*. Эти тесты также становятся положительными спустя 4–6 нед после инфицирования, но в отличие от нетрепонемных тестов остаются положительными даже после успешного лечения, поэтому трепонемные тесты не рекомендуют в качестве основных для выявления скрытой формы заболевания (к тому же они значительно дороже, чем нетрепонемные). Трепонемные анализы обладают большей чувствительностью, чем нетрепонемные, но также могут давать ложноположительные результаты.

У пациентов, инфицированных одновременно сифилисом и ВИЧ, серологическая реакция может быть отсроченной, отсутствовать или быть усиленной (ложноположительные результаты). Тем не менее в боль-

шинстве случаев эти тесты остаются полезными в диагностике и контроле сифилиса даже у лиц, зараженных ВИЧ.

Морфология. При первичном сифилисе твердый шанкр локализуется у мужчин на половом члене или мошонке в 70% случаев, а у женщин — на вульве или шейке матки в 50%. Твердый шанкр — твердая, красного цвета папула, возвышающаяся над поверхностью и имеющая размер до нескольких сантиметров в диаметре. После разрушения твердого шанкра образуется маленькая чистая язва. Индурация тканей, непосредственно прилежащих к эродированной коже, придает образованию вид, подобный кнопке, что является характерным признаком твердого шанкра (рис. 8.38).

При гистологическом исследовании трепонемы на поверхности язвы выявляют с помощью серебрения (например, окрашивания по Вартину–Старри) или иммунофлуоресцентного метода. Твердый шанкр содержит инфильтрат из плазматических клеток с рассеянными макрофагами и лимфоцитами, наблюдаются признаки пролиферативного эндартериита (см. рис. 8.8). Эндартериит, который начинается с активации и пролиферации эндотелиальных клеток и прогрессирует до фиброза интимы, наблюдается на всех стадиях сифилиса. Регионарные лимфатические узлы обычно увеличиваются в результате неспецифического острого или хронического лимфаденита с формированием воспалительного инфильтрата, богатого плазматическими клетками или гранулемами.

При *вторичном сифилисе* наблюдаются распространенные кожно-слизистые поражения в полости рта, на ладонях и подошвах ног. Высыпания часто состоят из



РИС. 8.38 Твердый шанкр на мошонке при сифилисе (см. рис. 8.8) [предоставлено Dr. Richard Johnson, Beth Israel–Deaconess Hospital, Boston, MA].

отдельных красно-коричневых пятен менее 5 мм в диаметре, но также могут быть фолликулярными, пустулезными, кольцевыми или чешуйчатыми. Поражения в полости рта или влагалище содержат большое количество микроорганизмов. Гистологически в кожно-слизистых поражениях выявляют такой же инфильтрат из плазматических клеток и облитерирующий эндартериит, как в основании твердого шанкра, хотя воспаление часто менее интенсивно.

При *третичном сифилисе* наиболее часто поражаются аорта, ЦНС, печень, кости и яички. Аортит развивается вследствие эндартериита *vasa vasorum* в адвентиции и меди аорты. Окклюзия *vasa vasorum* заканчивается ишемией, некрозом и рубцеванием меди, приводя к утрате ее эластического каркаса. Таким же образом может происходить стеноз коронарных артерий, вызванный субинтимальным фиброзом, который может привести к ишемии миокарда. Морфологические и клинические симптомы сифилитического аортита обсуждены более подробно в главе 11. Нейросифилис может проявляться менингovasкулярным сифилисом, спинной сухоткой или прогрессирующим параличом (см. главу 28). Сифилитические гуммы — бело-серые образования эластической консистенции, солитарные или множественные, варьирующие по размеру от микроскопических поражений, напоминающих туберкулы, до крупных опухолеподобных масс. Гуммы локализуются во многих органах, но чаще всего в коже, подкожной ткани, костях и суставах. На этой стадии сифилиса происходит рубцевание печени в результате образования гумм (*дольчатая печень*) (рис. 8.39). При гистологическом исследовании в центре гуммы выявляют коагулированный некроз, вокруг которого располагаются макрофаги и фибробласты в окружении большого количества мононуклеарных лейкоцитов, в основном плазматических клеток. В гуммах трепонем мало, что затрудняет их выявление.

Сыпь при *врожденном сифилисе* более выражена по сравнению с *вторичным сифилисом взрослых*. Это могут быть буллезные высыпания на коже ладоней и подошв ног вследствие отторжения некротизированного эпидермиса. Сифилитический остеохондрит и периостит обнаруживают во всех костях, но поражения носа и голени наиболее выражены. Деструкция сошника, образующего заднюю часть носовой перегородки, вызывает западение переносицы и, позже, харак-

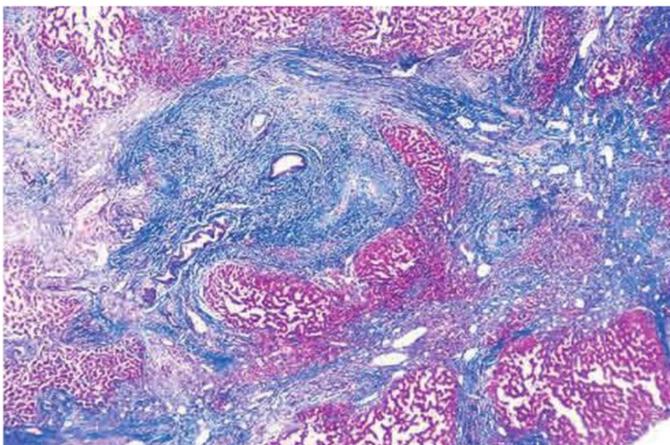


РИС. 8.39 Дольчатая печень при третичном сифилисе. Окрашивание трихромом выявляет в ткани печени гумму (голубой цвет).

терную седловидную деформацию носа. Периостит большеберцовой кости приводит к чрезмерному остеобразованию на передней поверхности кости (*саблевидные голени*). Также наблюдаются нарушения энхондрального остеогенеза. Эпифизы увеличиваются за счет чрезмерного роста хрящевой ткани, которая в виде разбросанных островков обнаруживается и в области метафиза.

При врожденном сифилисе часто поражается печень. Диффузный фиброз пронизывает печеночные дольки, разделяя печеночную паренхиму на мелкие гнезда, что сопровождается характерной лимфоплазматической инфильтрацией и сосудистыми изменениями. В ряде случаев в печени обнаруживаются гуммы, даже при ранней форме заболевания. В легких может наблюдаться диффузный интерстициальный фиброз. При сифилисе легкие мертворожденных детей кажутся бледными и безвоздушными (*белая пневмония*). Генерализация заболевания с развитием спирохетемии может приводить к диффузному интерстициальному воспалению в любом другом органе (например, в поджелудочной железе, почках, сердце, селезенке, тимусе, эндокринных органах и ЦНС).

Поздние проявления врожденного сифилиса составляют отличительную триаду: паренхиматозный кератит, зубы Хатчинсона и глухота. Кроме паренхиматозного кератита офтальмологические нарушения включают хориоидит и патологическую пигментацию сетчатки. Зубы Хатчинсона — это маленькие резцы, внешне похожие на отвертку или штифт, часто с вырезками в эмали. Глухота в связи с поражением VIII пары черепно-мозговых нервов и атрофия зрительного нерва являются следствием менингovasкулярного сифилиса.

Патогенез. Отсутствуют удовлетворяющие экспериментальные модели сифилиса на животных. Кроме того, *T. pallidum* не удается вырастить в культуре из-за недостаточности генов для синтеза нуклеотидов, а также жирных кислот и большинства аминокислот. В результате скудные знания о патогенезе сифилиса базируются главным образом на наблюдениях течения заболевания у людей.

Пролиферативный эндартериит встречается на всех стадиях сифилиса. Патофизиология эндартериита неизвестна, хотя наличие малого количества трепонем и интенсивность воспалительного инфильтрата позволяют предположить, что в развитии этих поражений главную роль играет иммунный ответ. Независимо от механизмов патогенеза значительная часть патологических изменений при сифилисе, прежде всего сифилитический аортит, могут быть отнесены к патологии сосудистого русла.

Иммунный ответ на *T. pallidum*, с одной стороны, способствует снижению бактериальной нагрузки, а с другой стороны, играет центральную роль в патогенезе болезни. Т-лимфоциты инфильтрата, при твердом шанкре являющиеся Т_H1-клетками, предположительно активируют макрофаги, что может закончиться смертью микроорганизмов и устранением местного очага инфекции [89]. Несмотря на то что в воспалительных инфильтратах при сифилисе присутствует большое количество плазматических клеток и в крови относительно рано появляются трепонемоспецифические антитела, ответ антител не устраняет инфекцию.

Вероятно, наружная мембрана *T. pallidum* защищает бактерии от антител. Механизм этого эффекта еще до конца не понят, может быть, мембрана микроорганизма содержит малое количество белков либо покрыта белками организма-хозяина [90]. В итоге иммунный ответ неадекватен, что приводит к генерализации и персистенции спирохет и развитию вторичного и третичного сифилиса.

Нужно отметить, что антибиотикотерапия сифилиса у больных с высокой бактериальной нагрузкой может вызвать массивный выброс эндотоксинов и, соответственно, продукцию большого количества цитокинов, что проявляется высокой температурой, ознобами, гипотензией и лейкопенией. Этот синдром, названный реакцией Яриша–Герксгеймера, наблюдается не только при сифилисе, но и при других болезнях, вызванных спирохетами, например болезни Лайма, и может быть ошибочно принят за лекарственно-индуцированную реакцию гиперчувствительности.

Возвратный тиф

Возвратный тиф — трансмиссивная болезнь, характеризующаяся рецидивирующей лихорадкой и спирохетемией. Переносчиками возвратного тифа являются вши (*эпидемический возвратный тиф*) или клещи (*эндемический возвратный тиф*). Платяные вши переносят *B. recurrentis*, которая поражает только людей. *B. recurrentis* вследствие высокой плотности населения, ассоциируемой с бедностью или войнами, многократно вызывала эпидемии в Африке, Восточной Европе, а также в России в первой половине XX в., когда были инфицированы 15 млн человек и умерли 5 млн. И сегодня это заболевание является проблемой в некоторых развивающихся странах. Эндемический возвратный тиф вызывают несколько видов рода *Borrelia*, которые передаются людям клещами рода *Ornithodoros* (мягкотелки) от мелких животных.

У возвратного тифа, переносимого вшами или клещами, инкубационный период составляет 1–2 нед, во время которых спирохеты размножаются в крови. Клинические проявления инфекции — озноб, лихорадка, головная боль и слабость, сопровождаемая ДВС и полиорганной недостаточностью. Спирохеты удаляются из крови антиборрелиозными антителами к единственному главному поверхностному белку, названному *переменным главным белком* [91]. Через несколько дней в крови появляются бактерии, имеющие уже другой поверхностный антиген. Концентрация бактерий увеличивается, и симптомы появляются вновь, пока антитела организма-хозяина снова не элиминируют микроорганизмы (что и отразилось в названии болезни — возвратный тиф). Уменьшение тяжести каждого последующего приступа возвратного тифа и возможность спонтанного самоизлечения во многих случаях объясняют ограниченным генетическим разнообразием *Borrelia* spp., что позволяет организму-хозяину сформировать перекрестно реагирующие и одновременно клон-специфические антитела.

Морфология. Диагноз ставят после обнаружения спирохет в мазках крови, полученных во время пе-

риодов лихорадки. В случае фатального эпидемического возвратного тифа селезенка умеренно увеличена (300–400 г), при гистологическом исследовании обнаруживаются очаговый некроз и милиарные скопления лейкоцитов, включая нейтрофилы, а также многочисленные боррелии. Отмечаются гиперплазия и гиперклеточность красной пульпы, в которой обнаруживаются макрофаги с фагоцитированными эритроцитами (эритрофагоцитоз). Возможны увеличение и полнокровие печени с гиперплазией клеток Купфера и септическими очагами. В серозных и слизистых оболочках, на коже и во внутренних органах обнаруживаются множественные геморрагии (проявление ДВС). Частое осложнение заболевания — легочная бактериальная суперинфекция.

Болезнь Лайма

Название болезни Лайма связано с одноименным городком в штате Коннектикут, где в середине 1970-х гг. была эпидемия артрита, ассоциированного с эритемой кожи. Заболевание вызвали подвиды спирохеты *B. burgdorferi*, которые передаются от грызунов людям через иксодовых олених клещей [92, 93].

Болезнь Лайма — частый антропозооноз в США, Европе и Японии. В США заболеваемость болезнью Лайма повысилась и достигла приблизительно 23 тыс. наблюдений в 2005 г. Большинство случаев заболевания зарегистрировано в северо-восточных штатах и в некоторых штатах Среднего Запада. В эндемичных областях *B. burgdorferi* заражены более 50% клещей, также они могут одновременно переносить бактерии рода *Ehrlichia* и простейшие рода *Babesia* (см. далее).

Серология — основной диагностический метод, но возможно и проведение ПЦР.

Болезнь Лайма вовлекает различные системы организма и имеет три клинические стадии (рис. 8.40). На стадии 1 спирохеты реплицируются и распространяются в дерме в месте укуса клеща, вызывая очаговую гиперемию, часто с бледным центром. Это поражение кожи, названное *хронической мигрирующей эритемой*, может сопровождаться лихорадкой и лим-

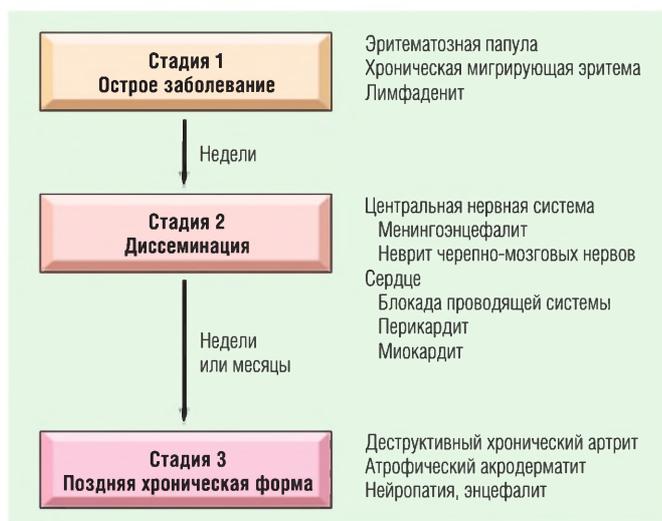


РИС. 8.40 Клинические стадии болезни Лайма.

фаденитом, но обычно разрешается через 4–12 нед. На стадии 2 спирохеты распространяются гематогенным путем по всему телу и вызывают вторичные поражения кожи, лимфаденопатию, мигрирующую боль в суставах и мышцах, аритмии сердца и менингит, часто связанный с вовлечением черепно-мозговых нервов. На стадии 3, наступающей спустя 2 или 3 года после укуса, болезнь Лайма становится хронической, иногда приводит к хроническому артриту с тяжелым поражением крупных суставов, полинейропатии и энцефалиту, тяжесть которых может варьировать от умеренной до тяжелой.

Патогенез. *B. burgdorferi* не вырабатывает липополисахариды или экзотоксины, которые повреждают ткани организма-хозяина. В основном патология, связанная с *B. burgdorferi*, как предполагают, является результатом иммунного ответа на бактерии, сопровождающегося воспалением. Начальный иммунный ответ стимулируется связыванием бактериальных липопротеинов с TLR2, экспрессируемым на поверхности макрофагов. В ходе взаимодействия эти клетки секретируют провоспалительные цитокины (IL-6 и TNF) и бактерицидный оксид азота, что снижает количество возбудителя, но обычно не устраняет инфекцию.

Приобретенный иммунный ответ при болезни Лайма обусловлен хелперными Т-клетками CD4+ и В-лимфоцитами. Специфические антитела, появляющиеся спустя 2–4 нед после начала инфицирования *B. burgdorferi*, стимулируют опосредованный системой комплемента киллинг бактерий, однако *B. burgdorferi* избегают взаимодействия с антителами посредством антигенной варируемости. Подобно *B. hermsii*, возбудителю эндемического возвратного тифа, у *B. burgdorferi* есть плаزمид с единственной промоторной последовательностью и множественными кодирующими последовательностями для антигенного поверхностного белка VlsE, каждая из которых может перемещаться в положение рядом с промотором и экспрессироваться. Таким образом, поскольку ответ антител формируется на один тип белка VlsE, бактерии, экспрессирующие другие типы этого белка, могут избежать иммунного распознавания. Хронические проявления болезни Лайма, например поздний артрит, вероятно, вызваны иммунным ответом на персистирующие бактерии.

Морфология. Поражения кожи, вызванные *B. burgdorferi*, включают отек и лимфоплазмоцитарную инфильтрацию. При раннем артрите на фоне болезни Лайма изменения в синовиальной оболочке напоминают ранний ревматоидный артрит с гипертрофией ворсинок, гиперплазией поверхностных клеток и воспалительным инфильтратом, богатым лимфоцитами и плазматическими клетками, в субсиновиальном слое. Отличительная особенность артрита Лайма — артериит с образованием структур, напоминающих луковицы, подобных поражениям сосудов селезенки при системной красной волчанке (см. главу 6). На поздней стадии болезни Лайма возможны обширные эрозии хряща в крупных суставах. При менингите на фоне болезни Лайма спинномозговая жидкость является гиперклеточной из-за лимфоплазмоцитарного инфильтрата и содержит антиспирохетные IgG.

АНАЭРОБНЫЕ БАКТЕРИИ

Многие анаэробные бактерии — представители нормальной флоры в областях тела с низким содержанием кислорода. Анаэробные бактерии вызывают заболевания (абсцессы или перитонит), если попадают в нехарактерные для анаэробов области тела или в случаях дисбактериоза, когда патогенные анаэробы начинают преобладать (например, при колите, вызванном *C. difficile*, после антибиотикотерапии). Анаэробы окружающей среды являются возбудителями столбняка, ботулизма, газовой гангрены.

Абсцессы, вызванные анаэробами

Возбудителями абсцессов обычно являются одновременно анаэробные и факультативные аэробные бактерии (способные расти как в присутствии кислорода, так и без него). В среднем причиной абсцесса служат 2,5 вида возбудителя, из которых 1,6 — анаэробные и 0,9 — аэробные и факультативные бактерии [94]. Условно-патогенные бактерии переходных зон (ротоглотки, кишечника, женских половых органов) — также обычная причина абсцессов. Поскольку большинство анаэробов, вызывающих абсцессы, являются частью нормальной флоры, неудивительно, что эти микроорганизмы токсинов не продуцируют.

Бактерии, обнаруженные в абсцессах в области головы и шеи, происходят из нормальной флоры рта и глотки. Обычно в данной области анаэробы представлены грамотрицательными бациллами *Prevotella* sp. и *Porphyromonas* sp., часто в комбинации с факультативными *S. aureus* и *S. pyogenes*. *F. necrophorum* (комменсал полости рта) — причина синдрома Лембера, характеризующегося инфекцией латерального фарингеального пространства и тромбозом яремной вены. Абсцессы в брюшной полости вызваны анаэробами, обитающими в ЖКТ, включая грамположительные *Peptostreptococcus* sp. и *Clostridium* sp., а также грамотрицательные *B. fragilis* и *E. coli*. Инфекции половых путей у женщин вызваны анаэробными грамотрицательными бациллами, включая *Prevotella* sp., которые найдены в абсцессах бартолиновых желез и в tuboовариальных абсцессах, часто в комбинации с *E. coli* или *S. agalactiae*.

Морфология. В абсцессах, вызванных анаэробами, содержится обесцвеченный и неприятно пахнущий гной. Такие абсцессы часто имеют слабо выраженную демаркационную зону. В целом эти поражения морфологически напоминают таковые при общих гнойных инфекциях. При окрашивании по Граму обнаруживаются смешанная флора из грамположительных и грамотрицательных палочек и кокков, а также нейтрофилы.

Клостридиальные инфекции

Род *Clostridium* составляют грамположительные бациллы, растущие в анаэробных условиях и образующие споры, которые присутствуют в почве. Заболевания вызывают следующие бациллы:

- *C. perfringens*, *C. septicum* и другие являются причиной целлюлита и некроза мышечной ткани в

области посттравматических и хирургических ран (газовой гангрены), некроза миомерия, часто ассоциируемого с криминальными абортами, пищевых отравлений и инфекционного процесса в тонкой кишке с ишемическими изменениями, нейтропенией, что нередко приводит к тяжелому сепсису;

- *C. tetani* — причина столбняка. Этот возбудитель размножается в колотых ранах и пупочной культe новорожденных, продуцирует мощный нейротоксин, названный *тетаноспазмин*, который вызывает конвульсивные сокращения скелетных мышц (тризм). Столбнячный анатоксин (формалин-фиксированный нейротоксин) является частью вакцины АКДС (адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной), благодаря которой значительно снизилась заболеваемость столбняком во всем мире;
- *C. botulinum* обнаруживается в плохо простерилизованных консервах и продуцирует мощный нейротоксин, который блокирует выход ацетилхолина в синапсах и вызывает тяжелый паралич дыхательных и скелетных мышц (ботулизм);
- *C. difficile* вытесняет нормальную кишечную флору у пациентов, получавших антибиотикотерапию, продуцирует токсины и является причиной псевдомембранозного колита (см. главу 17).

Клостридиальные инфекции диагностируют культуральными методами (целлюлит, мионекроз), методом определения токсина (псевдомембранозный колит) или при их сочетании (ботулизм).

Патогенез. *C. perfringens* не растет в присутствии кислорода, т.е. отмирание тканевого организма-хозяина имеет важное значение для роста бактерий. Они продуцируют коллагеназу и гиалуронидазу, которые разрушают белки ВКМ и способствуют инвазии бактерий, но самыми сильными факторами вирулентности являются множество выделяемых ими токсинов. *C. perfringens* секретирует 14 токсинов. Самый важный из них — α -токсин [95], оказывающий множество воздействий на клетки. Он является фосфолипазой С, которая разрушает лецитин, главный компонент клеточных мембран. Этот процесс лежит в основе разрушения эритроцитов, тромбоцитов и мышечных волокон, результат которого — некроз мышц. Также α -токсин обладает сфингомиелиназной активностью, что способствует повреждению оболочек нервов.

Прием пищи, контаминированной *C. perfringens*, вызывает кратковременную диарею. Споры (обычно в зараженном мясе) выдерживают кулинарную обработку и пролиферируют в охлажденном продукте. Энтеротоксин *C. perfringens* формирует поры в мембранах эпителиальных клеток, разрушает плотные контакты между ними и лизирует клетки [96].

Нейротоксины, продуцируемые *C. botulinum* и *C. tetani*, ингибируют нейромедиаторы, что приводит к параличу [26]. Ботулотоксины, попавшие в организм с контаминированными пищевыми продуктами или адсорбированные в ранах, инфицированных *C. botulinum*, связываются с ганглиозидами мотонейронов и

транспортируются в клетку. В цитоплазме фрагмент А ботулотоксина расщепляет белок синаптобrevin, который регулирует слияние везикул, содержащих нейромедиаторы, с мембраной нейрона. Блокируя слияние везикул, ботулотоксин предотвращает выход ацетилхолина в нервно-мышечном соединении, и наступает паралич. Поражение дыхательных мышц при ботулизме может привести к смерти. Кстати, широкое использование ботулотоксина в косметической хирургии (Botox) основано на его способности вызывать паралич специально выбранных мышц на лице. Механизм действия ботулотоксина подобен таковому столбнячного токсина, но столбнячный токсин вызывает сильный спастический паралич, блокируя секрецию γ -аминомасляной кислоты — нейромедиатора, ингибирующего мотонейроны.

C. difficile продуцирует токсин А (энтеротоксин, стимулирующий секрецию хемокинов и таким образом привлекающий лейкоциты) и токсин В (цитотоксин, вызывающий цитопатические эффекты в культивируемых клетках). Оба токсина являются гликозилтрансферазами, их гены входят в состав островка патогенности, который отсутствует в хромосомах непатогенных штаммов [97].

Морфология. *Клостридиальный целлюлит* ран можно отличить от инфекции, вызванной гнойными кокками, по отвратительному запаху отделяемого и относительно быстрой и широкой деструкции ткани. При микроскопическом исследовании распространенность некроза ткани непропорциональна количеству нейтрофилов в сочетании с преобладанием грамположительных бактерий (рис. 8.41). *Клостридиальный целлюлит*, часто имеющий грануляции в демаркационной зоне, лечат хирургической обработкой раны и антибиотиками.

Клостридиальная газовая гангрена опасна для жизни и характеризуется развитием через 1–3 дня после повреждения выраженного отека и ферментативного некроза вовлеченных мышечных волокон. Обширный жидкий экссудат с отсутствием клеток воспаления приводит к отеку тканей в поврежденной области и прилегающей коже, формируя большие буллезные везикулы. В пределах гангренозных тканей в результате бакте-

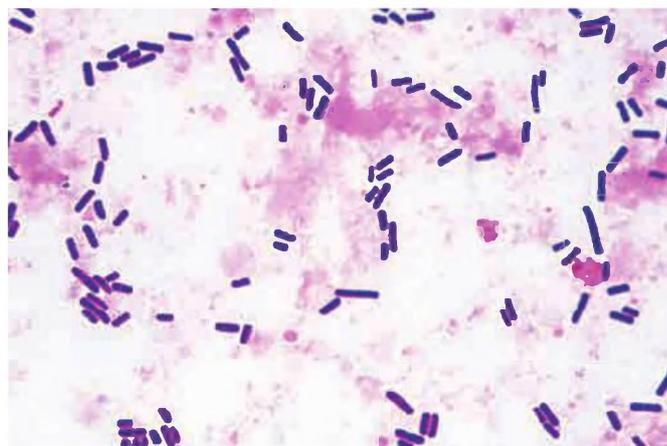


РИС. 8.41 Крупные грамположительные *C. perfringens* в гангренозной ткани.

риальной ферментации появляются пузырьки газа. Инфекция прогрессирует, пораженные мышцы становятся мягкими, иссиня-черными, рыхлыми и разжиженными в результате массивного протеолитического действия продуцируемых бактериальных ферментов. При микроскопическом исследовании выявляются тяжелый мионекроз, обширный гемолиз, повреждения сосудов и тромбоз. Инфицирование *C. perfringens* ассоциируется с клиновидными инфарктами темного цвета в тонкой кишке, особенно у лиц с нейтропенией. Независимо от места входа инфекции распространение *C. perfringens* гематогенным путем сопровождается широким образованием пузырьков газа.

Несмотря на то что ботулотоксин и столбнячный токсин вызывают значительные повреждения нервной ткани, неврологические клинические проявления обычно нетяжелые и носят неспецифический характер.

ОБЛИГАТНЫЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ БАКТЕРИИ

Облигатные внутриклеточные бактерии размножаются только в пределах клеток организма-хозяина, хотя некоторые могут существовать и вне клеток. Эти микроорганизмы хорошо приспособились к жизни внутри клетки организма-хозяина с ее мембранными насосами для захвата аминокислот и синтезом АТФ. Некоторые облигатные внутриклеточные бактерии вообще не способны синтезировать АТФ (например, хламидии), другие синтезируют лишь часть АТФ (например, риккетсии).

Хламидийные инфекции

C. trachomatis — граммотрицательная бактерия небольших размеров, облигатный внутриклеточный паразит. *C. trachomatis* во время жизненного цикла проходит две формы развития. Инфекционная форма, названная *элементарным тельцем*, является метаболически неактивной структурой, подобной споре. Элементарное тельце поглощается клетками организма-хозяина по механизму рецептор-обусловленного эндоцитоза. Бактерии способны предотвращать слияние эндосомы и лизосомы с помощью неизвестного пока механизма. В эндосоме элементарное тельце дифференцируется в метаболически активную форму, названную *ретиккулярным тельцем*. Используя источники энергии и аминокислоты клетки организма-хозяина, ретиккулярные тельца реплицируются и в конечном счете формируют новые элементарные тельца, которые способны инфицировать другие клетки.

Разнообразные формы болезни, вызванные *C. trachomatis*, связаны с различными серотипами бактерий: мочеполовые инфекции и паратрахома — с серотипами D и K, венерическая лимфогранулема — с серотипами L1, L2 и L3, глазная инфекция у детей, трахома — с серотипами A, B и C. Венерические инфекции, вызванные *C. trachomatis*, будут обсуждаться в этой главе.

Генитальная инфекция *C. trachomatis* является наиболее распространенным в мире бактериальным заболеванием, передающимся половым путем [98]. По данным Комитета по контролю заболеваний США, в 2006 г. зарегистрирован приблизительно миллион случаев генитального хламидиоза, что в 2 раза боль-

ше числа случаев гонореи. Перед идентификацией *C. trachomatis* у лиц, зараженных этим организмом, был диагностирован негонококковый уретрит. Действительно, *C. trachomatis* — причина более 50% случаев негонококкового уретрита. Текущие рекомендации Комитета по контролю заболеваний США призывают к одновременному лечению *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* у пациентов с диагностированной одной из инфекций в связи с широким распространением коинфекции.

Половые инфекции, вызванные *C. trachomatis* (кроме венерической лимфогранулемы; см. далее), имеют клинические симптомы, подобные симптомам гонореи. У пациентов могут быть эпидидимит, простатит, воспалительные заболевания тазовых органов, фарингит, конъюнктивит, воспалительный перигепатит и проктит. В отличие от уретрита при *N. gonorrhoeae* уретрит при *C. trachomatis* у мужчин может быть бессимптомным, поэтому пациент может не получить должного лечения. И *N. gonorrhoeae*, и *C. trachomatis* часто вызывают бессимптомные инфекции у женщин. Уретрит при *C. trachomatis* диагностируют по культуре бактерий в клеточных линиях человека, а также по тестам с амплификацией нуклеиновых кислот, выполненными на мазках или пробах мочи (более чувствительные тесты, которые вытеснили культуральный метод).

Генитальная инфекция *C. trachomatis* с серотипами L вызывает венерическую лимфогранулему — хроническую болезнь с изъязвлением слизистой оболочки. Венерическая лимфогранулема является sporadic болезнью в США и Западной Европе, однако она эндемична в отдельных районах Азии, Африки, Карибского региона и Южной Америки. Первоначально появляется маленькая, часто незаметная папула на слизистой оболочке половых органов или прилегающей коже. Через 2–6 нед в результате размножения микроорганизмов и реакции организма-хозяина на возбудителя увеличиваются дренирующие лимфатические узлы, которые затем могут сливаться, образовывать конгломераты и разрываться. В отсутствие лечения инфекция способна впоследствии вызвать фиброзирование и образование стриктур в аногенитальных путях. Ректальные стриктуры особенно часто наблюдаются у женщин.

Морфология. Морфологические проявления *уретрита* при инфекции *C. trachomatis* фактически идентичны таковым при гонорее. Первичная инфекция характеризуется слизисто-гнойными выделениями с преобладанием нейтрофилов. Микроорганизмы невидимы и в мазках, окрашенных по Граму, и в гистологических срезах.

При *венерической лимфогранулеме* наблюдаются и гранулематозная, и нейтрофильная воспалительные реакции. В цитоплазме эпителиальных клеток или клеток воспаления обнаруживают различные количества хламидийных включений. Характерна регионарная лимфаденопатия, обычно развивающаяся в течение 30 дней после инфицирования. Изменения в лимфатических узлах включают гранулематозное воспаление с образованием очагов некроза неправильной формы, заполненных нейтрофилами (звездчатые абсцессы). Со вре-

менем начинают преобладать хронические неспецифические воспалительные изменения и обширный фиброз. Последний, в свою очередь, может вызвать местную лимфатическую обструкцию, лимфедему и стриктуры. В активную фазу венерической лимфогранулемы диагноз можно поставить по выявлению микроорганизма в биопсийном материале или мазках экссудата. В большинстве хронических случаев диагноз ставят при обнаружении в сыворотке пациента антител к определенным хламидийным серотипам.

Риккетсиозы

Члены семейства *Rickettsiaceae* являются трансмиссивными облигатными внутриклеточными паразитами, которые вызывают эпидемический сыпной тиф (*R. prowazekii*), клещевой тиф, или цуцугамуши (*O. tsutsugamushi*), и пятнистую лихорадку Скалистых гор (*R. rickettsii* и другие) [6]. Эти микроорганизмы по структуре напоминают грамотрицательные палочкообразные бактерии, хотя слабо окрашиваются по Граму.

Возбудителя эпидемического сыпного тифа передают от человека к человеку вши, главным образом во время войны и лишений, когда люди вынуждены жить в тесном контакте без возможности сменить одежду. Клещевой тиф был большой проблемой для американских солдат в Азиатско-Тихоокеанском регионе во время Второй мировой войны и войны во Вьетнаме. Пятнистая лихорадка Скалистых гор (переносчик возбудителя — собачьи клещи) наиболее распространена в юго-восточных и южно-центральных штатах США. Возбудители пятнистой лихорадки Скалистых гор попадают в организм человека при укусе клеща (после нескольких часов его нахождения в месте укуса или, реже, когда клещ разрывается во время неудачного его удаления).

Эрлихиоз — недавно обнаруженная болезнь, вызванная риккетсиями, которые переносят клещи. Бактерии поражают главным образом нейтрофилы (*A. phagocytophilum* и *E. ewingii*) или макрофаги (*E. chaffeensis*). В лейкоцитах можно выявить характерные эндоплазматические включения (морулы) из масс бактерий (рис. 8.42).

Эрлихиоз характеризуется резким началом лихорадки, головной болью, недомоганием и может прогрессировать вплоть до развития дыхательной и почечной недостаточности, а также шока. Сыпь встречается у ≈ 40% пациентов с инфекцией *E. chaffeensis*.

Риккетсиозы обычно диагностируют по клиническим признакам и подтверждают серологическими методами.

Патогенез. Риккетсии не продуцируют значительного количества токсинов. Риккетсии, которые вызывают сыпной тиф и пятнистую лихорадку Скалистых гор, поражают сосудистый эндотелий, особенно легких и головного мозга. Бактерии внедряются в эндотелиальные клетки путем эндоцитоза, но выходят из эндосомы в цитоплазму перед формированием фаголизосомы с закисленной средой. В цитоплазме эндотелиальной клетки микроорганизмы размножаются, а затем разрушают ее (при сыпном тифе) или распространяются от клетки до клетки за счет опосредован-

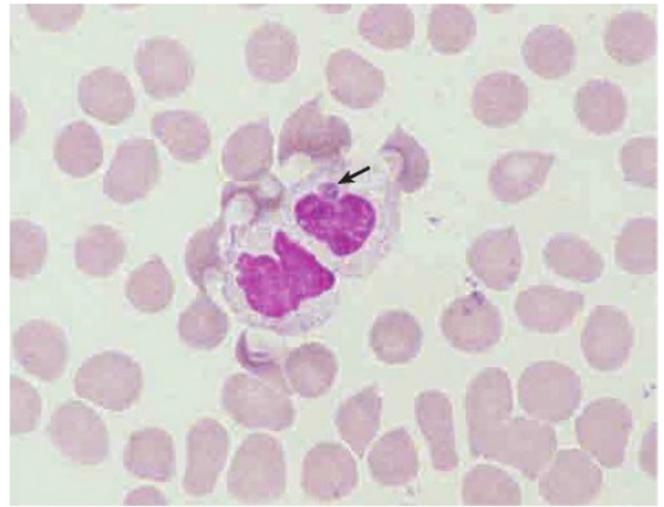


РИС. 8.42 Гранулоциты периферической крови (палочкоядерные нейтрофилы), содержащие включения эшерихий (стрелка) [предоставлено Dr. Stephen Dumler, Johns Hopkins Medical Institution, Baltimore, MD].

ного актином движения (при пятнистой лихорадке Скалистых гор). Тяжелые проявления инфицирования риккетсиями наблюдаются прежде всего из-за повышения сосудистой проницаемости вследствие повреждения эндотелия, что вызывает гиповолемический шок с развитием периферического отека, отека легких, почечной недостаточности и разнообразной патологии ЦНС, включая кому [6].

Врожденный иммунный ответ на риккетсии формируют НК-клетки, которые продуцируют IFN- γ , уменьшая бактериальную пролиферацию. Последующая реакция цитотоксических Т-лимфоцитов важна для устранения микроорганизмов. IFN- γ и TNF, вырабатываемые активированными НК-клетками и Т-лимфоцитами, стимулируют производство бактерицидного оксида азота. Цитотоксические Т-лимфоциты разрушают инфицированные клетки, уменьшая бактериальную пролиферацию. Риккетсиозы диагностируют с помощью метода иммунного окрашивания микроорганизмов или по обнаружению антириккетсиозных антител в сыворотке.

Морфология. При сыпном тифе средней тяжести проявления ограничены сыпью и мелкими геморрагиями вследствие сосудистых поражений. В более тяжелых случаях могут появляться очаги некроза кожи и гангрена подушечек пальцев, носа, мочек ушей, мошонки, полового члена и вульвы. В таких случаях во внутренних органах, преимущественно в ткани головного мозга, сердечной мышце, яичках, серозных оболочках, легких и почках могут обнаруживаться экхимозные кровоизлияния.

Самые заметные микроскопические изменения — поражения сосудов мелкого калибра, а также локальные очаги кровотечений и воспаление в различных органах и тканях. Набухание эндотелия в капиллярах, артериолах и венах может сузить просвет этих сосудов. Обычно поврежденный сосуд окружают мононуклеарные клетки воспаления, просвет иногда тромбирован. Некроз стенки сосуда для сыпного тифа не характерен (по сравнению с пятнистой лихорадкой

Скалистых гор). Сосудистые тромбозы иногда приводят к гангренозному некрозу кожи и других структур. В головном мозге наблюдаются характерные узелки сыпного тифа, состоящие из пролиферирующих клеток микроглии с инфильтратом из Т-лимфоцитов и макрофагов (рис. 8.43).

Клещевой тиф обычно протекает как сыпной тиф умеренной тяжести. Высыпания кратковременные или могут отсутствовать вообще. Сосудистый некроз или тромбоз наблюдаются в редких случаях, но возможна воспалительная лимфаденопатия.

Пятнистая лихорадка Скалистых гор характеризуется геморрагической сыпью, распространяющейся по всему телу, включая ладони и подошвы ног. Струп на месте укуса клеща при пятнистой лихорадке Скалистых гор отличается от струпа при инфекциях, вызванных *R. akari*, *R. africae* и *R. conorii*. Сосудистые поражения, которые часто лежат в основе высыпаний, приводят к острому некрозу, отложениям фибрина и тромбозу мелких кровеносных сосудов, включая артериолы (рис. 8.44). При тяжелом течении пятнистой лихорадки Скалистых гор появляются очаги некроза кожи, особенно на пальцах рук и ног, локтях, ушах и мошонке. Периваскулярная воспалительная реакция, подобная таковой при сыпном тифе, отмечается в тканях голов-

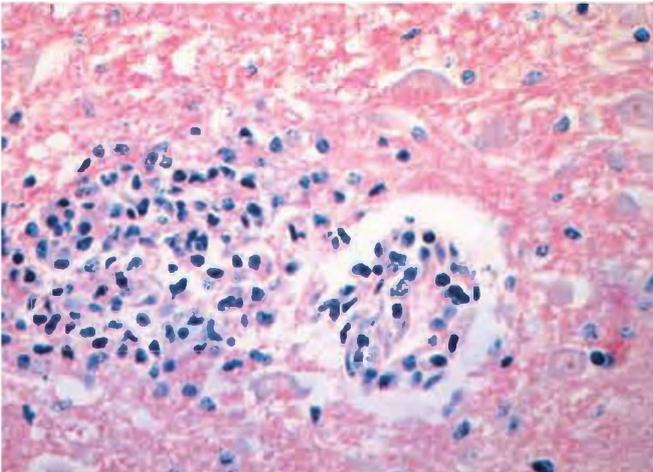


РИС. 8.43 Узелки в головном мозге при сыпном тифе.

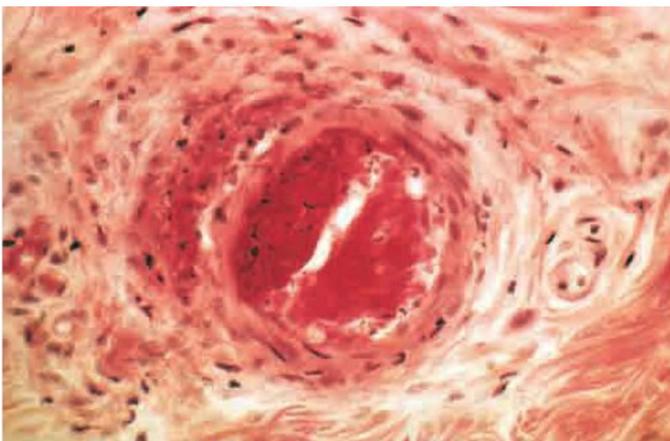


РИС. 8.44 Тромбированный сосуд и васкулит при пятнистой лихорадке Скалистых гор.

ного мозга, скелетных мышцах, легких, почках, яичках и сердечной мышце. Поражения сосудов головного мозга могут распространяться на более крупные сосуды и приводить к микроинфарктам. Некардиогенный легочный отек, вызывающий респираторный дистресс-синдром взрослых, является основной причиной смерти пациентов с пятнистой лихорадкой Скалистых гор.

Грибковые инфекции

Грибы — это эукариоты с клеточными стенками, придающими им соответствующую форму. Грибы могут расти как многоклеточные филаменты (*плесень*) или в виде отдельных клеток либо цепочек клеток (*дрожжи*). Большинство дрожжей размножаются спорами. Некоторые дрожжи, такие как *C. albicans*, формируют споры, не способные отделяться. Эти споры удлинены и образуют цепи, называемые *псевдогифами*. Плесень представляет собой нитевидные гифы, которые растут, делятся и могут образовывать круглые клетки (*конидии*), что способствует воздушно-капельному распространению грибов. Многие важные с медицинской точки зрения грибы являются диморфными, т.е. существуют в виде дрожжей или плесени в зависимости от условий окружающей среды: при температуре человеческого тела — в виде дрожжей, при комнатной температуре — в виде плесени [99]. Диагностику проводят с помощью гистологического исследования, для окончательной идентификации некоторых видов грибов используют культуральный метод.

Грибковые инфекции, также называемые *микозами*, делят на 4 главных типа: (1) поверхностные, или кожные, которые распространяются в пределах поверхностных или кератинизированных слоев эпидермиса кожи, волос и ногтей; (2) подкожные, которые вовлекают кожу, подкожные ткани и лимфатические сосуды и редко распространяются системно; (3) эндемичные, вызываемые диморфными грибами, которые могут стать причиной серьезного заболевания у здоровых людей; (4) оппортунистические, которые могут вызвать опасные для жизни системные заболевания у лиц с иммуносупрессией, с имплантированными протезами или сосудистыми катетерами. Некоторые из грибов, вызывающие оппортунистические микозы, обсуждены далее, а поражающие определенные органы — в соответствующих главах.

Кандидоз

Грибы рода *Candida* живут обычно на коже, во рту, в ЖКТ и влагалище в качестве непатогенных комменсалов и редко вызывают заболевания у здоровых людей. Однако отдельные виды, чаще всего *C. albicans*, являются самой частой причиной микозов у человека. Большинство кандидозов возникает после проникновения нормальной флоры через поврежденные кожный или слизистый барьер. Эти инфекции могут ограничиться кожей или слизистыми оболочками либо стать диссеминированными [99]. У здоровых людей *Candida* spp. вызывают вагинит и опрелости. Больные

диабетом и пациенты с ожоговой болезнью особенно восприимчивы к поверхностным кандидозам. У больных с венозными шунтами или катетерами, а также перенесших перитонеальный диализ *Candida* spp. могут попасть в кровоток. Тяжелый диссеминированный кандидоз обычно встречается у больных, страдающих нейтропенией в результате лейкемии, после химиотерапии или пересадки костного мозга и может сопровождаться шоком и ДВС.

Патогенез. Один и тот же штамм может играть роль и комменсала, и патогенного инфекционного агента. *Candida* spp. могут изменять свой фенотип случайным образом. Фенотипические преобразования происходят за счет скоординированной регуляции фаза-специфических генов, что позволяет грибам приспособиться к изменениям во внутренней среде организма, связанным с антибиотикотерапией, иммунным ответом или изменением физиологии организма. Эти изменения могут затрагивать морфологию колонии, форму клетки, антигенность и вирулентность [100].

Грибы рода *Candida* продуцируют большое количество адгезинов, обладающих различными функциями и обеспечивающих адгезию гриба к клеткам организма-хозяина, некоторые из которых также задействованы в морфогенезе или сигнальных путях *Candida* spp. [101]. Эти адгезины включают: (1) подобный интегрину белок, связывающий глициновую, аспарагиновую, аргининовую кислотные группы, расположенные на поверхности молекул фибриногена, фибронектина и ламинина; (2) белок, напоминающий трансглутаминазные субстраты и связывающийся с эпителиальными клетками; (3) некоторые агглютинины, взаимодействующие с эндотелиальными клетками или фибронектином.

Адгезия — определяющий фактор вирулентности, т.к. штаммы с сниженной адгезией к клеткам *in vitro* были авирулентными в экспериментальных моделях и *in vivo*. Различия в экспрессии адгезинов дрожжами и нитевидными формами приводят к различиям в их взаимодействии с рецепторами на клетках организма-хозяина.

Candida spp. продуцируют множество ферментов, определяющих их инвазивность, которые включают по крайней мере 9 вариантов аспарагиновых протеиназ, осуществляющих инвазию в ткани за счет деградации белков ВКМ, а также каталаз, которые позволяют грибу избегать окислительного стресса и киллинга фагоцитарными клетками [101, 102]. *Candida* spp. также секретуют аденозин, блокирующий выработку нейтрофилами АФК и их дегрануляцию.

Способность *C. albicans* формировать биопленки также повышает инфекционные свойства гриба [103]. Кандидозные биопленки — это микробные сообщества, состоящие из смеси дрожжей, нитевидных форм и образуемого грибом ВКМ. *C. albicans* может сформировать биопленки на имплантированных медицинских устройствах. Кандидозные биопленки снижают восприимчивость микроорганизма к противогрибковым препаратам и к иммунным реакциям.

Иммунный ответ при кандидозе сложен. Для защиты от этой инфекции особенно важны врожденный

иммунитет и реакции Т-лимфоцитов [104]. Защитой первой линии выступают фагоцитоз грибов, окислительный стресс и киллинг грибов нейтрофилами и макрофагами. Важная роль нейтрофилов и макрофагов подтверждается увеличением риска кандидозов среди лиц с нейтропенией, а также с дефектами NADP-оксидазы или миелопероксидазы. Нитевидные формы *Candida* spp. (не дрожжевые) могут выходить из фагосом и размножаться в цитоплазме. Дрожжевые формы *Candida* spp. в большей степени, чем нитевидные, активируют дендритные клетки, что увеличивает выброс IL-12. В результате дрожжевые формы *Candida* spp. вызывают защитный иммунный ответ T_H1-клеток, в то время как нитевидные формы имеют тенденцию стимулировать ответ T_H2-клеток, не имеющий защитной функции. Как и другие грибы, *Candida* spp. также активируют реакцию T_H17-клеток, которые ответственны за пополнение пула нейтрофилов и моноцитов (см. главу 6). Т-клеточные защитные реакции особенно важны при кандидозах кожи и слизистых оболочек, что подтверждается наличием рецидивов кожно-слизистого кандидоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и низким титром Т-лимфоцитов.

Морфология. В гистологических препаратах *C. albicans* может выявляться в виде бластоконоидий (дрожжеподобных форм), псевдогиф и, реже, истинных гиф, отличающихся наличием септ (рис. 8.45). Псевдогифы, важный диагностический признак, представляют собой почкующиеся клетки дрожжей, соединяющиеся «конец в конец» в местах сужений. В одной и той же ткани могут присутствовать одновременно все формы *Candida* spp. Микроорганизмы в гистологических срезах можно наблюдать при обычном окрашивании гематоксилином и эозином, но существует множество специальных окрашиваний на грибы (метенамин-серебряным нитратом по Гомори, PAS-реакция), которые обычно используют для их лучшей визуализации.

Наиболее часто кандидоз принимает форму поверхностной инфекции на слизистых оболочках полости рта (молочница, афтозный стоматит). Растущие грибы образуют псевдомембраны серо-белого цвета, состоящие из смеси микроорганизмов и зубного налета. В более глубоких слоях возникают гиперемия слизистой оболочки и воспалительная реакция. Эту форму кандидоза часто обнаруживают у новорожденных, детей, получающих оральные стероиды при лечении бронхиальной астмы, истощенных людей и после курса лечения антибиотиками широкого спектра действия, подавляющих нормальную бактериальную флору. В другую группу риска входят ВИЧ-инфицированные пациенты. Лица с кандидозом полости рта без очевидной причины следует обследовать на ВИЧ-инфекцию.

Кандидозный эзофагит обычно выявляют у больных СПИДом и у лиц с новообразованиями кроветворной и лимфоидной тканей. У этих пациентов появляются дисфагия (болезненное глотание) и загрудинная боль; при эндоскопии выявляются белые бляшки и псевдомембраны на слизистой оболочке пищевода, напоминающие кандидоз полости рта (см. рис. 8.45).

Кандидозный вагинит — обычная форма влагалищной инфекции у женщин, особенно у больных диабетом, беременных или принимающих оральные контрацептивы. Инфекция сопровождается интенсивным зудом и обильными творожистыми выделениями.

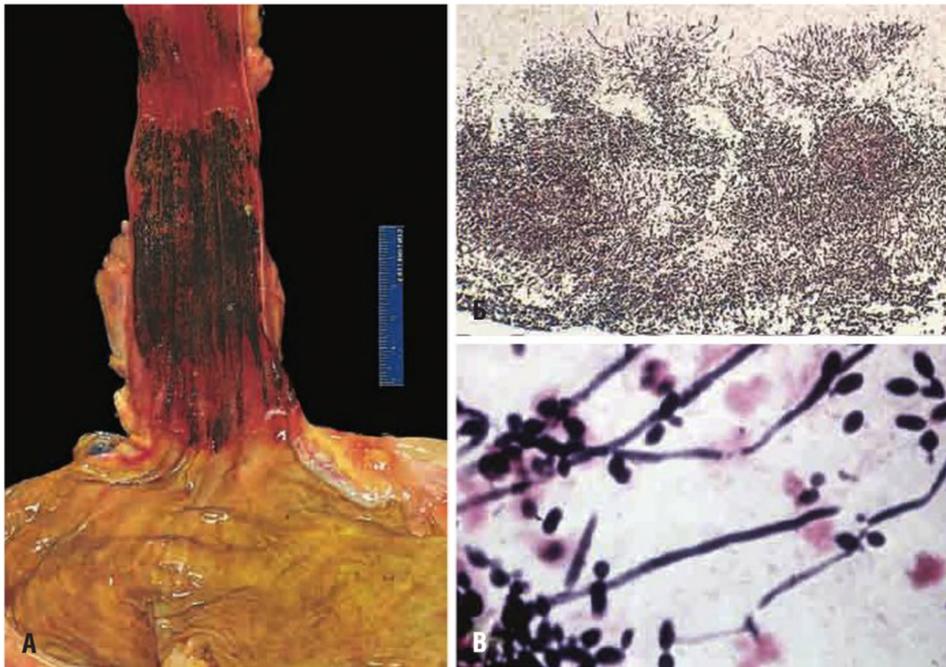


РИС. 8.45 Морфология инфекций, вызванных грибами рода *Candida*. (А) Тяжелый кандидоз дистальных отделов пищевода. (Б) Серебрение при кандидозе пищевода показывает плотность слоя грибов. (В) Характерные псевдогифы и бластоконидии (дрожжеподобная форма грибов рода *Candida*) [предоставлено Dr. Dominick Cuvuoti, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX — В].

Кожный кандидоз может принимать различные формы, включая инфекцию ногтей (онихомикоз), ногтевого ложа (паронихия), волосяных фолликулов (фолликулит), влажной и опрелой кожи, например в подмышечных впадинах или межпальцевых промежутках (интертриго) и на коже полового члена (баланит). Опрелость — кожный кандидоз, развивающийся у младенцев в области промежности при контакте кожи с влажными подгузниками.

Инвазивный кандидоз вызван диссеминацией микроорганизмов с кровью в различные ткани и органы. Общие проявления: (1) абсцессы в почках; (2) миокардиальные абсцессы и эндокардит; (3) микроабсцессы головного мозга и менингит; (4) эндофтальмит (воспаление тканей глаза, фактически может быть вовлечена любая ткань); (5) абсцессы печени. В любом из органов в зависимости от иммунного статуса зараженного человека гриб может вызвать небольшую воспалительную реакцию либо обычное гнойное воспаление или иногда привести к образованию гранулем. Больные острой лейкемией, страдающие тяжелой нейтропенией в результате химиотерапии, особенно подвержены развитию системного заболевания. Кандидозный эндокардит — наиболее часто встречающийся грибковый эндокардит, обычно развивается после имплантации клапанов сердца или у инъекционных наркоманов.

Криптококкоз

C. neoformans существует в форме инкапсулированных дрожжей и может быть причиной менингоэнцефалита у людей, здоровых до момента инфицирования, но наиболее часто является оппортунистической инфекцией у пациентов со СПИДом, лейкемией, лимфомой, системной красной волчанкой или саркоидозом, а также у реципиентов при пересадке органов. Многие из

этих пациентов получают кортикостероиды в больших дозах, что является главным фактором риска развития криптококкоза.

Патогенез. *C. neoformans* присутствует в почве и помете птиц (особенно голубей), заражение человека происходит при вдыхании микроорганизма. Несколько факторов вирулентности позволяют микроорганизму уклониться от защитного действия иммунной системы: (1) полисахаридная капсула; (2) продукция меланина; (3) ферменты [105]. Эти механизмы вирулентности малоэффективны, если *C. neoformans* инфицирует человека с сохранной иммунной системой, но они могут привести к диссеминированной болезни у лиц с иммуносупрессией.

Глюкуроноксилломаннин — основной капсульный полисахарид *C. neoformans* — главный фактор вирулентности, ингибирующий фагоцитоз микроорганизма альвеолярными макрофагами, миграцию лейкоцитов и хемотаксис клеток воспаления. *C. neoformans* может претерпевать фенотипические изменения, приводящие к вариациям в структуре и размерах полисахарида, обеспечивая тем самым уклонение возбудителя от иммунных реакций [106].

C. neoformans продуцирует лакказу, катализирующую формирование подобного меланину пигмента [105]. В моделях на животных установлено, что мутанты лакказы *C. neoformans* имеют сниженную вирулентность. Эффекты меланина могут быть связаны с его антиоксидантными свойствами. Эти грибы также производят много других ферментов, включая сывороточную протеиназу, которая расщепляет фибронектин и другие основные мембранные белки, что облегчает инвазию микроорганизма в ткани [107]. Инфекция

C. neoformans может перейти в латентную стадию с формированием гранулем; у лиц с иммуносупрессией инфекция может реактивироваться [108].

Морфология. Криптококки имеют только дрожжевую форму и характерную массивную желатинозную капсулу. Капсульный полисахарид в гистологических препаратах интенсивно окрашивается в красный цвет муцикармином и при PAS-реакции. Полисахарид также может быть обнаружен с помощью антител при реакции агглютинации. Препараты с тушью создают негативное изображение, визуализируя массивную капсулу в виде светлого ореола на темном фоне. Хотя первичный очаг инфекции локализуется в легких, легочные поражения умеренные или бессимптомные даже в тех случаях, когда инфекция распространяется в ЦНС. *C. neoformans*, однако, может привести к формированию солитарной, четко отграниченной легочной гранулемы, подобной таковой при гистоплазмозе. Основные изменения, вызванные *C. neoformans*, происходят в ЦНС с вовлечением мягких мозговых оболочек, коркового вещества и базальных ядер. Реакция организма хозяина на криптококки чрезвычайно вариабельна. У лиц с иммуносупрессией микроорганизм практически не может вызвать воспалительную реакцию, таким образом, желатинозные массы грибов растут в мягких мозговых оболочках или распространяются по периваскулярным пространствам Виrhoва–Робина в пределах серого вещества, формируя поражения в виде «мыльных пузырей» (рис. 8.46). У пациентов с тяжелой иммуносупрессией *C. neoformans* диссеминируют с поражением кожи, печени, селезенки, надпочечников и костей. У лиц без иммуносупрессии или при длительном течении болезни грибы вызывают хроническую гранулематозную реакцию с формированием гранулем из макрофагов, лимфоцитов и гигантских клеток инородных тел. Возможны нагноение очагов и редкий гранулематозный артериит с поражением сосудов виллизиева круга.

Аспергиллез

Aspergillus — род широко распространенных плесневых грибов, вызывающих реакцию гиперчувствительности у здоровых людей (например, аллергический бронхолегочный аспергиллез), а также тяжелые синуситы,

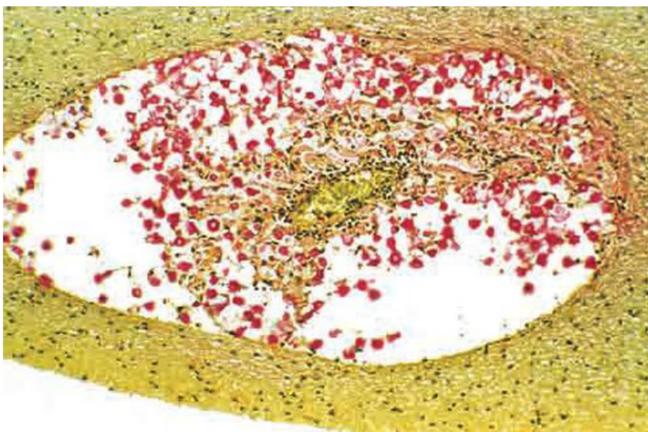


РИС. 8.46 Окрашивание муцикармином криптококков (красный цвет) в периваскулярном пространстве Виrhoва–Робина головного мозга («мыльные пузыри»).

пневмонии и инвазивные варианты болезни у лиц с ослабленным иммунитетом. Главными условиями, которые предрасполагают к аспергиллезу, являются нейтропения и прием кортикостероидов. *A. fumigatus* — наиболее частый возбудитель заболеваний; у лиц с ослабленным иммунитетом он вызывает тяжелые инвазивные инфекции.

Патогенез. Аспергиллы передаются воздушно-капельным путем в виде конидий. Легкие — главные входные ворота. Небольшой размер спор *A. fumigatus* (приблизительно 2–3 мкм) позволяет им достичь альвеол. Конидии разрастаются в гифы, которые инвазируют ткани. Нейтрофилы и макрофаги — главные клетки защиты организма от аспергилл. Альвеолярные макрофаги поглощают и уничтожают конидии, в то время как нейтрофилы продуцируют АФК, убивающие гифы. Инвазивный аспергиллез чрезвычайно тесно связан с нейтропенией и сниженной нейтрофильной защитой.

Aspergillus spp. продуцируют несколько факторов вирулентности, включая адгезины, ряд молекул антиоксидантной защиты (включая пигмент меланин, маннитол, каталазу и супероксиддисмутазу), фосфолипазы, протеазы и токсины, роль которых в патогенности микроорганизма пока не выяснена [108]. Конидии могут связываться с фибриногеном, ламинином, системой комплемента, фибронектином, коллагеном, альбумином, белками сурфактанта, но происходит ли такое взаимодействие по рецепторно-лигандному механизму — точно не определено. Рестриктоцин и митогиллин — риботоксины, ингибирующие синтез белка клетками организма-хозяина путем деградации мРНК. Некоторые разновидности *Aspergillus* spp., растущие на поверхности арахиса, продуцируют канцерогенное вещество афлатоксин, которое может стать причиной рака печени (в частности, у жителей Африки) [109]. Сенсibilизация к спорам *Aspergillus* spp. вызывает аллергический альвеолит [110] (см. главу 15). Аллергический бронхолегочный аспергиллез, ассоциированный с реакциями гиперчувствительности при поверхностной колонизации слизистой оболочки бронхов микроорганизмами, часто встречается у пациентов с бронхиальной астмой.

Морфология. Аспергиллезная мицетомы (аспергиллома) наблюдается при росте гриба в полостях легких с минимальной инвазией тканей или без нее (полость носа также часто колонизируется грибами). Полости в легких могут быть результатом предшествующего туберкулеза, бронхоэктазии, старых инфарктов или абсцессов. Распространяющиеся массы гиф формируют коричневатые «шары», лежащие свободно в пределах полостей легких. Воспалительная реакция в окружающих тканях может быть незначительной или хронической и сопровождаться фиброзом. У пациентов с аспергилломами обычно отмечается рецидивное кровохарканье.

Инвазивный аспергиллез — оппортунистическая инфекция, которая встречается только у лиц с иммуносупрессией. Основные очаги поражения обычно локализуются в легких, однако при выраженной гематогенной диссеминации вовлекаются клапаны сердца и головной мозг. Легочные поражения имеют форму некроти-

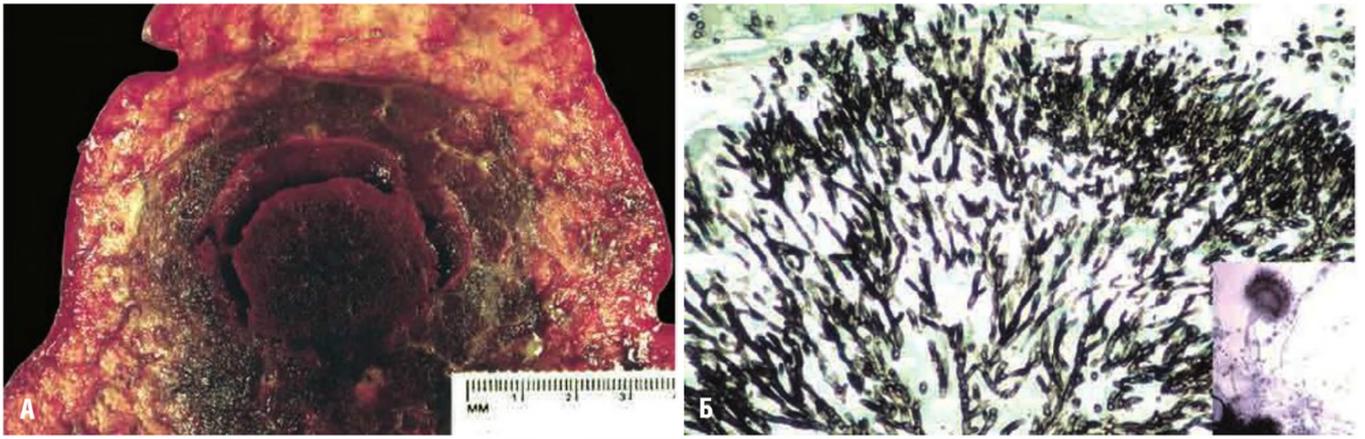


РИС. 8.47 Морфология грибов рода *Aspergillus*. (А) Инвазивный аспергиллез легких у пациента после пересадки костного мозга. (Б) Гистологическое исследование с окрашиванием метенамин-серебряным нитратом по Гомори выявляет септированные гифы и ветвление их под острым углом — признаки, характерные для аспергиллеза. В ряде случаев могут выявляться плодовые тела аспергиллов (*врезка*), когда они растут в таких хорошо вентилируемых областях тела, как верхние дыхательные пути.

зирующей пневмонии с резко очерченными округлыми серыми очагами и геморрагическими границами (рис. 8.47А). Грибы рода *Aspergillus* формируют плодовые тела (обычно в полостях легких) и септированные гифы 5–10 мкм толщиной, ветвящиеся под острым углом (40°) (см. рис. 8.47Б). Только по морфологическим признакам гифы *Aspergillus* spp. невозможно отличить от гиф *P. boydii* и *Fusarium* spp. У *Aspergillus* spp. есть тенденция прорастать в кровеносные сосуды, поэтому кровотечения и инфаркты обычно сопутствуют некротизирующим и воспалительным реакциям тканей. *Риноцеребральный аспергиллез* у лиц с иммуносупрессией напоминает риноцеребральную форму инфекции, вызванной представителями класса *Zygomycetes*.

Зигомикоз

Зигомикоз (другие названия — мукоромикоз, фикомироз) — оппортунистическая инфекция, вызванная представителями класса *Zygomycetes*, такими как роды *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia* и *Cunninghamella* [111]. Эти грибы, которые также называют *хлебными плесневыми грибами*, широко распространены в природе и не наносят ущерба иммунокомпетентным лицам, но поражают лиц с иммуносупрессией, хотя менее часто, чем *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. Главные предрасполагающие факторы — нейтропения, использование кортикостероидов, сахарный диабет, избыток железа и повреждения кожного барьера (например, в результате ожогов, хирургических ран или травмы).

Патогенез. Зигомицеты передаются воздушно-капельным путем с помощью бесполой спор, после вдыхания которых формируются очаги инфекции в придаточных пазухах носа и легких. Однако также возможно заражение через поврежденную кожу или при заглатывании. Устойчивость спор некоторых разновидностей зигомицетов к высокой температуре может способствовать их распространению. Макрофаги обеспечивают начальную защиту путем фагоцитоза и окислительного стресса, разрушающих прорастающие споры [111], а нейтрофилы играют ведущую роль в киллинге грибов.

Морфология. Зигомицеты формируют несептированные, неравномерно расширенные (6–50 мкм) гифы с частым ветвлением под прямым углом, которые хорошо видны в некротических тканях, окрашенных гематоксилином и эозином или специальными методами окрашивания на грибы (рис. 8.48). В зависимости от способа попадания спор в организм человека — при вдыхании или заглатывании (споры в большом количестве присутствуют в пыли и воздухе), входными воротами инфекции могут быть носовые пазухи, легкие и ЖКТ. Обычно у лиц с диабетом грибок распространяется из носовых пазух в глазницы и ткань головного мозга, вызывая *риноцеребральный зигомикоз*. Зигомицеты вызывают местный некроз ткани, прорастают в стенки артерий и проникают через периорбитальные ткани и гематоэнцефалический барьер. Если грибы проникают в артерии и вызывают тромбоз, развивается менингоэнцефалит, иногда осложненный инфарктом мозга.

Вовлечение легких может быть вторичным проявлением риноцеребрального зигомикоза или развиваться как основное заболевание у лиц с тяжелым иммунодефицитом. Поражения легких характеризуются сочетанием очагов геморрагической пневмонии с сосудистыми тромбами и дистальными инфарктами.

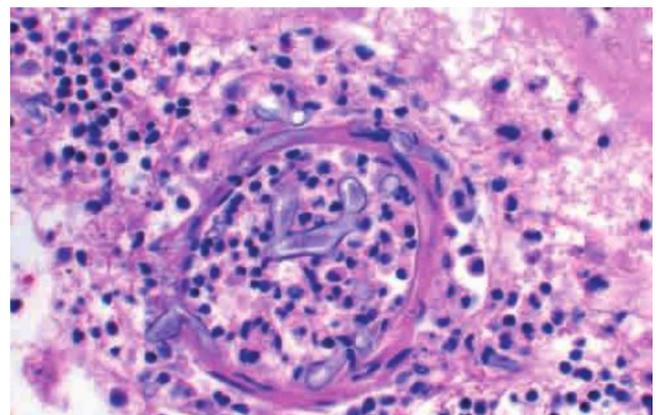


РИС. 8.48 Менингеальные кровеносные сосуды с ангиоинвазивным видом грибов рода *Mucor*. Обратите внимание на неравномерную ширину и частое ветвление гиф под прямым углом [предоставлено Dr. Dan Milner, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

Паразитарные инфекции

ПРОСТЕЙШИЕ

Простейшие (*Protozoa*) являются одноклеточными эукариотами. Паразитические простейшие переносятся насекомыми или попадают в организм человека фекально-оральным путем. Обитают главным образом в крови или кишечнике (табл. 8.9). Большинство этих инфекций диагностируют на основании микроскопического исследования мазков крови или очагов поражения.

Малярия

Малярия, вызываемая внутриклеточным паразитом *плазмодием*, является инфекцией, широко распространенной по всему миру: ежегодно малярией заболевают 500 млн человек и умирают от нее более 1 млн человек. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, 90% летальных исходов малярии регистрируют в Африке южнее Сахары, где малярия — главная причина смерти детей до 5 лет.

P. falciparum вызывает тяжелую малярию, три других возбудителя малярии у человека (*P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*), переносят москиты женского пола рода *Anopheles*, широко распространенные в Африке, Азии и Латинской Америке. В США каждый год диагностируют около 1500 новых случаев малярии среди путешественников или иммигрантов, в редких случаях заболевание возникает в результате укуса москита или переливания крови. Мероприятия органов здравоохранения по контролю малярии, проведенные в международных масштабах в 1950–1980-х гг., потерпели неудачу: появились москиты, устойчивые к ДДТ и малатиону, и плазмодий, устойчивый к хлорохину и периметамину.

Жизненный цикл и патогенез. *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae* ассоциируются с низким уровнем паразитемии и умеренной анемией, только в редких случаях

наблюдаются разрыв селезенки и нефротический синдром.

Инфицирование *P. falciparum* характеризуется высоким уровнем паразитемии, тяжелой анемией, общемозговыми симптомами, почечной недостаточностью, отеком легких и возможностью летального исхода. Жизненные циклы *Plasmodium* sp. схожи, но *P. falciparum* отличается большей вирулентностью.

Контагиозная форма плазмодия — *спорозоит* — была найдена в слюнных железах москитов женского пола. Когда москит начинает пить кровь человека, спорозоиты попадают в его кровь и в течение короткого времени (буквально за несколько минут) внедряются в клетки печени, связываясь с рецептором на поверхности гепатоцита для белков плазмы тромбоспондина и пропердина [112] (рис. 8.49). В клетках печени плазмодий быстро размножается, и при разрыве каждого инфицированного гепатоцита выбрасывается до 30 тыс. *мерозоитов* (бесполовых гаплоидных форм). *P. vivax* и *P. ovale* формируют латентные *гипнозоиты* в гепатоцитах, которые вызывают рецидивы малярии после первичной инфекции.

После выхода из ткани печени мерозоиты плазмодия связываются с помощью своей молекулы, подобной лектину, с остатками сиаловой кислоты, входящими в состав молекул гликофорина на поверхности эритроцитов. Внутри эритроцитов паразиты растут в мембраносвязанной пищеварительной вакуоли, секретируя ферменты, гидролизующие гемоглобин.

Трофозоит — первая стадия развития паразита в эритроците, которая выявляется по наличию единичного хроматинового тельца. На следующей стадии — образования *шизонта* — появляются множественные хроматиновые тельца, каждое из которых развивается в мерозоит. При лизисе пораженных эритроцитов мерозоиты внедряются в новые эритроциты.

Большинство паразитов малярии развиваются до мерозоитов, но развитие отдельных паразитов идет по пути образования половых форм, называемых *гамето-*

ТАБЛИЦА 8.9 Некоторые заболевания человека, вызванные простейшими

Локализация	Возбудители	Заболевания
Просвет кишечника, органов мочеполовой системы или эпителий	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Balantidium coli</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Isospora belli</i> , <i>Cryptosporidium</i> sp. <i>Trichomonas vaginalis</i>	Амебная дизентерия, абсцессы печени Колит Диарейные заболевания, мальабсорбция Хронический энтероколит, мальабсорбция Уретрит, вагинит
Центральная нервная система	<i>Naegleria fowleri</i> <i>Acanthamoeba</i> sp.	Менингоэнцефалит Менингоэнцефалит, офтальмит
Кровь	<i>Plasmodium</i> sp. <i>Babesia microti</i> , <i>Babesia bovis</i> <i>Trypanosoma</i> sp.	Малярия Бабезиоз Африканская сонная болезнь
Внутри клеток	<i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Leishmania</i> sp. <i>Toxoplasma gondii</i>	Болезнь Чагаса Кала-азар Кожный и кожно-слизистый лейшманиоз Токсоплазмоз

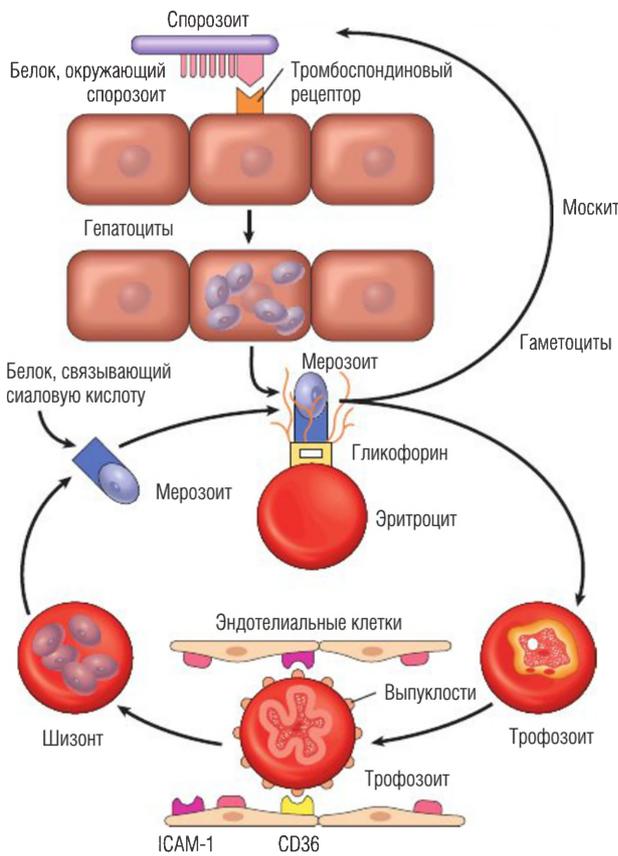


РИС. 8.49 Жизненный цикл *P. falciparum*. ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1 [предоставлено Dr. Jeffrey Joseph, Beth Israel–Deaconess Hospital, Boston, MA].

цитами, которые инфицируют москита при укусе им человека, больного малярией.

P. falciparum, вызывающий более тяжелую форму болезни по сравнению с другими разновидностями плазмодия, имеет некоторые особенности, обуславливающие большую патогенность:

- *P. falciparum* в состоянии внедряться в эритроциты любого возраста, приводя к высокой паразитарной нагрузке и глубокой анемии. Другие разновидности плазмодия заражают только молодые или старые эритроциты, которые составляют меньшую фракцию эритроцитарного пула;
- *P. falciparum* инициирует склеивание между собой зараженных эритроцитов (формируются так называемые розетки) и прикрепление их к эндотелию мелких кровеносных сосудов (секвестрация), что блокирует кровоток. Несколько белков, включая эритроцитарный мембранный белок 1 *P. falciparum* (PfEMP1), формируют на поверхности эритроцитов выпуклости (см. рис. 8.49) [113]. PfEMP1 связывается с лигандами на эндотелиальных клетках, включая CD36, тромбоспондин, VCAM-1, ICAM-1 и E-селектин. Церебральная форма малярии связана с ишемией вследствие сниженной перфузии ткани головного мозга, что и является главной причиной смерти от малярии среди детей;

- *P. falciparum* стимулирует продукцию большого количества цитокинов, таких как TNF, IFN-γ и IL-1. GPI-связанные белки, включая поверхностные антигены мерозоита, выходят из зараженных эритроцитов и инициируют секрецию цитокинов клетками (механизмы этих процессов пока не изучены). Эти цитокины подавляют эритропоэз, усиливают лихорадку, стимулируют продукцию оксида азота, повреждающего ткани, и индуцируют экспрессию эндотелиальных рецепторов для PfEMP1, что увеличивает секвестрацию эритроцитов.

Резистентность организма к плазмодию. Установлены два общих механизма резистентности макроорганизма к плазмодию: (1) наследственные изменения эритроцитов; (2) формирование иммунитета при повторном или длительном контакте с плазмодием, что уменьшает тяжесть малярии.

Устойчивость к малярии определяется мутациями в генах гемоглобина. Лица, которые являются гетерозиготами по гену серповидно-клеточной анемии с HbS, могут инфицироваться *P. falciparum*, но летальный исход маловероятен. Паразиты плохо растут или вообще погибают в условиях низкой концентрации кислорода в HbS. Географическое распределение индивидов с HbS и *P. falciparum* совпадает, что позволяет предположить эволюционную селекцию человека под влиянием паразита. HbC, другой вид гемоглобина, также защищает от тяжелой малярии, уменьшая пролиферацию паразита. Устойчивость к малярии обусловлена отсутствием белков, с которыми паразиты должны связаться. *P. vivax* проникает в эритроциты, связываясь с антигеном Duffy системы группы крови. Многие африканцы, включая большинство гамбийцев, невосприимчивы к инфекции *P. vivax*, поскольку у них нет антигена Duffy.

Люди, живущие в эндемичных для плазмодия областях, часто приобретают частичную иммунообусловленную устойчивость к малярии, обеспечивающую легкое течение болезни. Антитела и Т-лимфоциты, специфические к плазмодию, уменьшают проявления болезни, хотя паразит имеет механизмы уклонения от иммунного ответа организма-хозяина. *P. falciparum* использует антигенную вариабельность, чтобы избежать взаимодействия с антителами с PfEMP1. В каждом гаплоидном геноме *P. falciparum* есть ≈ 50 вариаций генов, каждый из которых кодирует разновидности PfEMP1. Механизм такой генной вариабельности неизвестен, но по крайней мере 2% паразитов меняют гены PfEMP1 в каждом поколении. Цитотоксические Т-лимфоциты также могут влиять на устойчивость к *P. falciparum*, однако, несмотря на огромные усилия, успехи в создании вакцины против малярии незначительны.

Морфология. Инфекция *P. falciparum* первоначально вызывает спленомегалию (масса селезенки может превысить 1 кг). Поскольку паразиты находятся в эритроцитах, увеличивается фагоцитарная активность макрофагов селезенки, что используют в диагностике заболевания. При хронической форме малярии селезенка

становится все более фибризированной, с массивной капсулой и фиброзными трабекулами. Паренхима приобретает серый или черный цвет из-за содержащегося в фагоцитах гранулированного коричнево-черного, двоякопреломляющего свет гемозоина — малярийного пигмента. Кроме того, присутствуют многочисленные макрофаги с поглощенными паразитами, эритроцитами и детритом.

С прогрессированием малярии печень постепенно увеличивается и становится пигментированной. Клетки Купфера значительно нагружены малярийным пигментом, паразитами и продуктами распада клеток, некоторое количество пигмента также присутствует в паренхиматозных клетках. Пигментированные фагоцитарные клетки могут быть в костном мозге, лимфатических узлах, подкожно-жировой клетчатке и легких. Почти часто увеличены, клубочки содержат пигмент, а каналы обтурированы гемоглобиновыми цилиндрами.

При злокачественной церебральной форме малярии, вызванной *P. falciparum*, сосуды головного мозга обтурированы инфицированными эритроцитами (рис. 8.50). Вокруг сосудов отмечаются периваскулярные геморрагии, которые, вероятно, связаны с локальной гипоксией и сосудистыми стазами, а также мелкие очаги скопления клеток воспаления (малярийные гранулемы или гранулемы Дерка). При более тяжелой гипоксии наблюдаются дегенерация нейронов, очаги ишемического инфаркта, а в отдельных участках — скудный воспалительный инфильтрат в мягких мозговых оболочках.

Неспецифическое гипоксическое поражение сердца может быть вызвано прогрессирующей анемией и циркуляторным застоем у лиц с хронической инфекцией. У некоторых пациентов в миокарде обнаруживаются очаговые интерстициальные воспалительные инфильтраты. При развитии неиммунного отека легких или шока с ДВС возможен летальный исход, иногда в отсутствие других характерных изменений.

Бабезиоз

B. microti и *B. divergens* — схожие с малярийным плазмодием простейшие, передаваемые человеку тем же

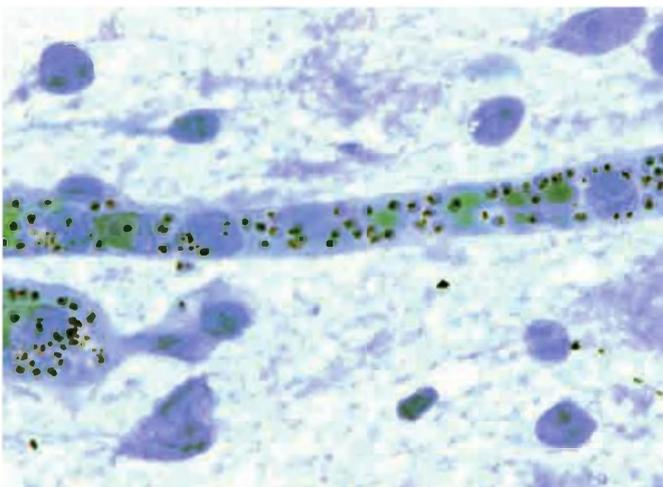


РИС. 8.50 Эритроциты, инфицированные *P. falciparum*, расположены у стенки капилляра при церебральной форме малярии (окрашивание по Филду) [предоставлено Dr. Dan Milner, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

оленьим клещом, который переносит возбудителей болезни Лайма и гранулоцитарного эрлихиоза [114]. Белоногие мыши — природный резервуар *B. microti*, в некоторых областях практически все мыши имеют постоянную паразитемию низкого уровня. *B. microti* сохраняет жизнеспособность даже в замороженной крови, т.к. были сообщения о заболевании бабезиозом в результате переливания крови. Бабезии паразитируют в эритроцитах и вызывают лихорадку и гемолитическую анемию. Симптомы заболевания умеренные, исключение составляют истощенные пациенты и лица после спленэктомии, у которых развиваются тяжелые фатальные паразитемии.

Морфология. В мазках крови бабезии напоминают *P. falciparum* в кольцевой стадии, но отличаются недостатком гемозоина и являются более плеоморфными. Они формируют характерные тетрады («мальтийский крест»), что является диагностическим признаком заболевания (рис. 8.51). Уровень паразитемии *B. microti* — показатель тяжести инфекции ($\approx 1\%$ в умеренных случаях и до 30% у лиц после спленэктомии). У тяжелых больных развиваются шок и гипоксия, проявлениями которых являются желтуха, некроз печени, острый почечный тубулярный некроз, респираторный дистресс-синдром взрослых, эритрофагия и висцеральные кровотечения.

Лейшманиоз

Лейшманиоз — хроническое воспалительное заболевание кожи, слизистых оболочек или внутренних органов, вызванное облигатным кинетопластидным внутриклеточным протозойным паразитом, передающимся через укус москита. Лейшманиоз эндемичен всюду на Ближнем Востоке, в Южной Азии, Африке и Латинской Америке. Могут возникать эпидемии заболевания, как это происходило в Судане, Индии, Бангладеш и Бразилии, где десятки тысяч людей умерли от висцерального лейшманиоза. Лейшманиоз, как и другие внутриклеточные микроорганизмы (микобактерии, гистоплазмы, токсоплазмы и трепаносомы), особенно хорошо развиваются при дефиците Т-клеточного иммунитета, например у пациентов со СПИДом [115]. Обычно для диагностики проводят культуральное или гистологическое исследование.

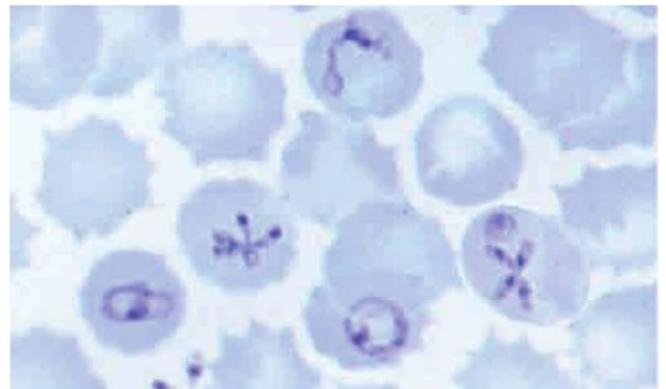


РИС. 8.51 Эритроциты с включениями бабезий («мальтийский крест») [предоставлено Lynne Garcia, LSG and Associates, Santa Monica, CA].

Патогенез. Жизненный цикл *Leishmania* spp. включает две формы: промастиготу, которая развивается и существует внеклеточно в организме москита-переносчика, и амастиготу, которая реплицируется внутриклеточно в макрофагах организма-хозяина. Млекопитающие, включая грызунов, собак и лис, являются природными резервуарами лейшманий. При укусе москитом человека или животного, зараженных лейшманиями, макрофаги с находящимися в них амастиготами попадают внутрь москита. Амастиготы дифференцируются в промастиготы, размножаются в пределах пищеварительного тракта москита и мигрируют в слюнные железы, где накапливаются и передаются другому животному или человеку при укусе. Когда зараженный москит кусает человека, тонкие жгутиковые промастиготы попадают в дерму вместе со слюной москита, увеличивающей инвазивную способность паразита [116]. Промастиготы фагоцитируются макрофагами, и кислый pH в пределах фаголизосомы стимулирует их переход в округлые амастиготы без жгутиков, но содержащие единственную митохондрию со своей ДНК, сосредоточенной в уникальной суборганелле — *кинетопласте* [117]. Амастиготы распространяются в пределах макрофагов, а после разрушения макрофагов выходят из них и заражают другие макрофаги.

Как далеко амастиготы распространятся по телу, зависит от разновидностей лейшманий и состояния организма-хозяина. Кожное поражение вызывают прежде всего *L. major* и *L. tropica* (в Старом Свете) и *L. mexicana* и *L. braziliensis* (в Новом Свете), возбудителем кожно-слизистой болезни (также названной *эспундией*) является *L. braziliensis* (в Новом Свете); болезнь внутренних органов, в т.ч. печени, селезенки и костного мозга, вызывают *L. donovani* и *L. infantum* (в Старом Свете) и *L. chagasi* (в Новом Свете).

Тропность лейшманий, вероятно, связана с оптимальной температурой для их роста. Возбудители болезни внутренних органов лучше выживают при 37°C *in vitro*, тогда как паразиты, вызывающие кожно-слизистую болезнь, — при более низких температурах. Однако «кожные» виды *Leishmania* часто являются висцеротропными у ВИЧ-инфицированных.

Лейшмании управляют врожденным иммунитетом, чтобы облегчить проникновение и выживание в макрофагах [118]. Промастиготы вырабатывают два крупных поверхностных гликоконъюгата, которые, вероятно, важны для вирулентности. Первый, липофосфогликан, может сформировать плотный гликокаликс, что активирует систему комплемента (приводя к отложению C3b на поверхности паразита) и ингибирует действие системы комплемента (предотвращая проникновение мембраноатакующего комплекса в мембрану паразита). Таким образом, паразит, покрываясь C3b, избегает разрушения мембраноатакующим комплексом. C3b на поверхности паразита позволяет ему связываться с Mac-1 и CR-1 на макрофагах, обеспечивая фагоцитоз промастигот. Оказавшись в клетке, липофосфогликан защищает паразитов в пределах фаголизосом нейтрализующими радикалами кислорода и ингибирует лизосомные ферменты. Второй поверх-

ностный гликоконъюгат, gp63, является цинк-зависимой протеиназой, которая расщепляет компоненты системы комплемента и некоторые лизосомные антимикробные ферменты. Этот гликоконъюгат также связывается с фибронектиновыми рецепторами на макрофагах и вызывает адгезию промастигот к макрофагам. Амастиготы также вырабатывают молекулы, которые облегчают выживание и репликацию амастигот в пределах макрофагов. Амастиготы реплицируются в фаголизосомах макрофагов, в которых pH обычно равен 4,5. Однако амастиготы защищают себя от этой неблагоприятной среды, экспрессируя транспортирующую протоны АТФазу, которая поддерживает внутриклеточный pH паразита в пределах 6,5.

Большая часть наших знаний о механизмах устойчивости и восприимчивости к лейшманиям почерпнута из экспериментальных моделей на мышах [118]. Для контроля лейшманий у мышей и людей необходимы специфические хелперные Т-лимфоциты CD4+ субпопуляции T_H1-клеток. Лейшмании уклоняются от иммунного ответа организма-хозяина, изменяя экспрессию гена на макрофагах и препятствуя развитию ответа T_H1-клеток. В моделях на мышах, устойчивых к инфекции, отмечается высокий уровень IFN-γ, продуцируемого T_H1-клетками, что активирует макрофаги для элиминации паразитов с помощью АФК. Напротив, в штаммах мышей, восприимчивых к лейшманиозу, доминирует ответ T_H2-клеток, и такие цитокины, как IL-4, IL-13 и IL-10, не допускают эффективного киллинга лейшманий, ингибируя бактерицидную активность макрофагов.

Морфология. Лейшмании вызывают у людей 4 типа поражений: внутренних органов, кожное, кожно-слизистое и диффузное кожное.

При *висцеральном лейшманиозе* *L. donovani* или *L. chagasi* внедряются в макрофаги системы мононуклеарных фагоцитов (рис. 8.52) и вызывают тяжелое системное заболевание, характеризующееся гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, панцитопенией, лихо-

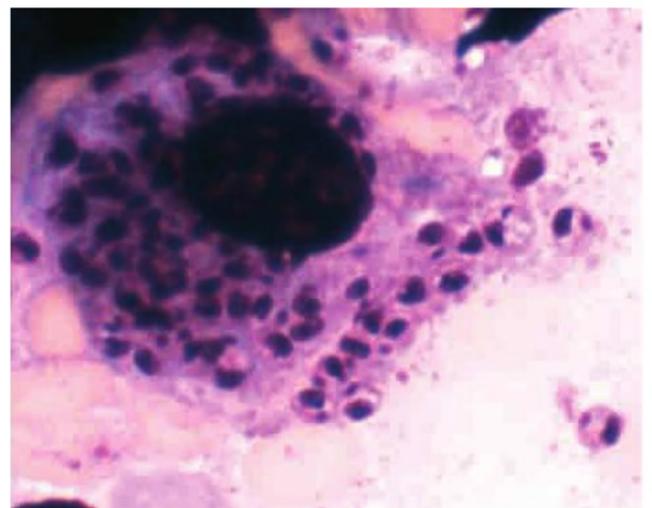


РИС. 8.52 Макрофаги с *L. donovani* внутри (окрашивание по Гимзе) [предоставлено Dr. Dan Milner, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

радкой и потерей массы тела. Масса селезенки может достигать до 3 кг, а лимфатические узлы способны увеличиться до 5 см в диаметре. Фагоцитарные клетки увеличены в размерах и заполнены лейшманиями, присутствует множество плазматических клеток, структура селезенки изменена. На поздних стадиях заболевания наблюдается выраженный фиброз печени. Фагоциты в большом количестве обнаруживаются в костном мозге, также могут быть в легких, ЖКТ, почках, поджелудочной железе и яичках. Часто у выходцев из Южной Азии наблюдается гиперпигментация кожи, из-за чего болезнь называют *кала-азар* (черной лихорадкой на языке урду, на котором говорят в Индии и Пакистане). В почках может развиваться опосредованный иммунными комплексами мезангиопролиферативный гломерулонефрит, а в далеко зашедшем случае — амилоидоз. Перегрузка фагоцитарных клеток паразитами создает условия для вторичных бактериальных инфекций, являющихся обычно причиной смерти. Также возможны фатальные кровотечения.

Кожный лейшманиоз, вызванный *L. major*, *L. mexicana* и *L. braziliensis*, является относительно нетяжелым локализованным заболеванием с образованием одной или нескольких язв на пораженной коже. Сначала появляется папула, окруженная индурацией. Папула превращается в мелкую и медленно расширяющуюся язву, часто с приподнятыми краями, которая обычно заживает через 6–18 мес без лечения. При микроскопическом исследовании поражение представлено гранулематозным воспалением, обычно с многочисленными гигантскими клетками и небольшим количеством паразитов.

Кожно-слизистый лейшманиоз, вызванный *L. braziliensis*, регистрируют только в Новом Свете. В области носоглотки появляются влажные изъязвляющиеся или неизъязвляющиеся поражения, не имеющие четких очертаний. Поражения могут прогрессировать и приводить к деструкции тканей. Микроскопическое исследование показывает смешанный воспалительный инфильтрат, состоящий из нагруженных паразитами макрофагов с лимфоцитами и плазматическими клетками. Позже воспалительная реакция ткани становится гранулематозной, а число паразитов уменьшается. После длительной ремиссии, механизмы развития которой в настоящее время не изучены, заболевание разрешается заживлением и образованием рубца, хотя возможна и реактивация инфекции.

Диффузный кожный лейшманиоз — редкая форма кожной инфекции, встречается в Эфиопии и соседних районах Восточной Африки, а также в Центральной и Южной Америке. Диффузный кожный лейшманиоз манифестирует единственным узелком на коже, но в течение заболевания такими узелками покрывается все тело больного. При микроскопическом исследовании в узелках обнаруживают скопления пенистых макрофагов, наполненных лейшманиями.

Африканский трипаносомоз

Африканские трипаносомы — кинетопластидные паразиты, которые пролиферируют как внеклеточные формы в крови и вызывают постоянную или интермиттирующую лихорадку, лимфаденопатию, спленомегалию, прогрессирующую дисфункцию головного мозга (сонную болезнь), кахексию и могут привести к летальному исходу. Инфекции *T. brucei rhodesiense*, которые отмечаются в Восточной Африке, токсичны и

вызывают острые заболевания. Инфекция *T. brucei gambiense* имеет тенденцию к хронизации процесса и наиболее часто встречается в Западной Африке в районах буша (заросли кустарника и низкорослых деревьев). Передают африканскую трипаносому людям как от природного резервуара паразитов — диких и домашних животных (*T. brucei rhodesiense*), так и от других людей (*T. brucei gambiense*) мухи цеце (род *Glossina*). В организме этих мух паразиты реплицируются в желудке и слюнных железах, развиваются в неделящиеся трипамастиготы и в этом виде попадают в организм человека или животного.

Патогенез. Африканские трипаносомы покрыты большим количеством гликолипопротеина, названного *вариабельным поверхностным гликопротеином* (VSG) [119]. Паразиты размножаются в крови, а в организме-хозяине продуцируются антитела к VSG, которые совместно с фагоцитами уничтожают большинство микроорганизмов, вызывая лихорадку. Однако небольшое количество паразитов претерпевает генетическую перестройку, вследствие чего на их поверхности появляется новый вариант VSG, помогающий возбудителю уклониться от иммунного ответа. Организм-хозяин начинает вырабатывать антитела к другому VSG и уничтожает большинство новых паразитов. Эти процессы могут повторяться много раз, каждый раз вызывая очередной приступ лихорадки, пока африканские трипаносомы наконец не проникнут в ЦНС.

Трипаносомы имеют множество вариантов генов VSG, каждый из которых экспрессируется только один раз. Кроме этого, паразит использует механизм включения и выключения активности генов VSG [119]. Эти гены разбросаны по всему геному трипаносом, но экспрессии подвержены только те, которые располагаются в участка хромосомы, названных *сайтами экспрессии кровотока*, находящимися в теломерах. Новые гены VSG перемещаются в область сайтов экспрессии кровотока главным образом за счет гомологичной рекомбинации. Аппарат транскрипции, включающий полимеразу РНК, которая транскрибирует гены VSG и связана лишь с единственным сайтом экспрессии кровотока (что обуславливает экспрессию только одного гена VSG за один раз), изучен мало.

Морфология. На месте укуса насекомого формируется большой, красный, эластичный твердый шанкр, в котором большое количество паразитов окружены плотным, преимущественно мононуклеарным воспалительным инфильтратом. При хроническом течении лимфатические узлы и селезенка увеличиваются из-за инфильтрации их лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами, заполненными мертвыми паразитами. Трипаносомы, которых из-за маленьких размеров увидеть трудно (рис. 8.53), сконцентрированы в капиллярных петлях, таких как хориоидальные сплетения и почечные клубочки. Когда паразиты нарушают гематоэнцефалический барьер и проникают в ЦНС, развивается лептоменингит, при котором воспалительный инфильтрат распространяется по периваскулярным пространствам Вирхова–Робина, что в конечном счете приводит к демиелинизирующему панэнцефалиту. Часто обнаруживаются плазматические клетки, со-

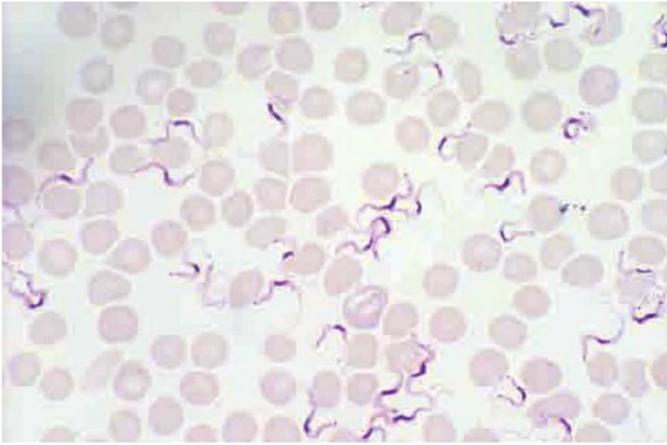


РИС. 8.53 Возбудители африканского трипаносомоза в кровотоке.

держат эндоплазматические вакуоли с Ig (клетки Мотта). Хроническая болезнь приводит к прогрессирующей кахексии.

Болезнь Чагаса

T. cruzi — кинетопластидный внутриклеточный протозойный паразит, который вызывает болезнь Чагаса, или американский трипаносомоз. Болезнь Чагаса в США и Мексике встречается редко, но распространена в Южной Америке, особенно в Бразилии. *T. cruzi* инфицирует множество животных, включая кошек, собак и грызунов. Паразиты передаются животным и людям триатомидами («поцелуйными клопами»), которые живут в трещинах построек, кусают спящих жителей и передают паразитов со своими испражнениями. Паразиты попадают в организм человека и животного через поврежденную кожу или слизистые оболочки. На месте укуса может появиться кратковременно существующий эритематозный узелок, названный *чагоймой*.

Патогенез. В то время как большинство внутриклеточных инфекционных агентов стараются избежать содержимого лизосом, *T. cruzi* необходимо кратковременное воздействие кислот фаголизосомы для стимуляции развития амастигот (внутриклеточной стадии развития паразита) [120]. Для усиления воздействия лизосом трипомастиготы *T. cruzi* стимулируют увеличение концентрации эндоплазматического кальция в клетках организма-хозяина, что обуславливает слияние фагосомы и лизосомы. Кроме того, низкий pH в лизосоме активирует формирующие поры белки, которые разрушают мембрану лизосом, что приводит к выходу паразита в цитоплазму клетки организма-хозяина. В цитоплазме паразиты реплицируются в виде округлых амастигот, затем формируют жгутики, разрушают клетки, выходят в кровотоки и проникают в гладкие мышцы, а также скелетные и сердечные мышцы.

При *острой болезни Чагаса* с мягким течением у большинства лиц поражения сердца связаны с прямой инвазией паразитов в миокардиальные клетки и последующим воспалением. Редко при острой болезни Чагаса наблюдается высокая паразитемия, лихорадка или прогрессирующая дилатация сердца и сердечная

недостаточность, часто с генерализованной лимфаденопатией или спленомегалией.

При *хронической болезни Чагаса*, которая встречается у 20% лиц спустя 5–15 лет после первичной инфекции, механизм повреждения сердца и пищеварительного тракта точно не установлен. Вероятно, эти повреждения являются следствием иммунного ответа на *T. cruzi*, которые все еще присутствуют в небольшом количестве. Миокардит может вызвать даже небольшое количество паразитов [121]. Кроме того, возможна аутоиммунная реакция, когда антитела и Т-лимфоциты, которые распознали белки паразита, перекрестно реагируют с миокардиальными клетками, нервными клетками и такими внеклеточными белками организма-хозяина, как ламинин. Повреждение миокардиальных клеток и проводящих путей сердца приводит к дилатационной кардиомиопатии и аритмиям, а повреждение мышечной оболочки кишечника и его нервных сплетений ведет к расширению толстой кишки (мегаколону) и пищевода.

Морфология. При летальном *остром миокардите* изменения затрагивают все сердце. Амастиготы вызывают набухание отдельных групп волокон миокарда и образуют внутриклеточные псевдокисты. Встречаются очаги некроза, сопровождаемые остро возникшим, обширным, плотным, интерстициальным воспалительным инфильтратом по всему миокарду, что часто ассоциируется с дилатацией всех четырех камер сердца (см. главу 12).

При *хронической болезни Чагаса* сердце, как правило, расширяется и увеличиваются его размер и масса. Часто формируются интрамуральные тромбы, которые приблизительно в 50% случаев, по данным аутопсий, являются источником легочной или системной эмболии и причиной инфарктов. При гистологическом исследовании находят интерстициальные и периваскулярные воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, плазматических клеток и моноцитов. В ткани миокарда разбросаны очаги некроза и внутритканевого фиброза, особенно в области верхушки левого желудочка, где происходит аневризматическое расширение и истончение. В эндемичных регионах Бразилии примерно у 50% пациентов с летальным кардитом также выявляли расширение пищевода или толстой кишки, связанное с нарушением иннервации этих органов. Однако такие изменения появляются на поздних стадиях заболевания, когда паразитов уже трудно обнаружить в пределах этих поражений. При хронической кардиомиопатии на фоне болезни Чагаса часто необходима трансплантация сердца.

МНОГОКЛЕТОЧНЫЕ

Многоклеточные (*Metazoa*) являются эукариотами. Паразитирующие метазоа попадают в организм человека при проглатывании паразита, часто с недоваренным мясом, или путем прямой инвазии через кожу или после укуса насекомого. Метазоа обитают во многих органах и тканях человека, включая кишечник, кожу, легкие, печень, мышцы, сосуды и лимфатическую систему. Заболевания диагностируют после микроскопической идентификации личинок или яиц в выделениях либо тканях, а также серологическими методами.

Стронгилоидоз

Гельминты *S. stercoralis* заражают десятки миллионов людей во всем мире. Эндемичными по стронгилоидозу являются регионы в юго-восточных штатах США, Южной Америке, Африке южнее Сахары и Юго-Восточной Азии. Гельминты живут в почве, и люди заражаются, когда личинки проникают через кожу, мигрируют по кровотоку к легким и затем проникают в трахею и заглатываются. Особи женского пола, находясь в слизистой оболочке тонкой кишки, откладывают яйца бесполом путем (партеногенез). Большинство личинок выводятся из организма человека со стулом и попадают почву, и жизненный цикл паразита продолжается.

У иммунокомпетентных лиц *S. stercoralis* может вызвать диарею, метеоризм и редко мальабсорбцию. В отличие от других гельминтов личинки *S. stercoralis*, развившиеся в кишке, могут проникать в слизистую оболочку толстой кишки и реиницировать инфекцию (аутоинфекция). У лиц с ослабленным иммунитетом, особенно на фоне длительной терапии кортикостероидами, могут развиваться тяжелые осложнения из-за неконтролируемой аутоинфекции. Такая гиперинфекция может быть осложнена сепсисом, вызванным кишечной флорой, переносимой в кровь организма-хозяина вместе с инвазирующими сосуды личинками.

Морфология. При нетяжелой форме стронгилоидоза паразиты, главным образом их личинки, присутствуют в криптах двенадцатиперстной кишки, но не проникают в нижележащие ткани. В собственной пластинке слизистой оболочки наблюдаются обильный эозинофильный инфильтрат и отек ткани. При тяжелых поражениях *S. stercoralis* происходит инвазия личинок в подслизистый слой ободочной кишки и толстой кишки, лимфатические и кровеносные сосуды, сопровождающаяся мононуклеарной инфильтрацией. При этом в криптах двенадцатиперстной кишки и подвздошной кишки обнаруживается множество взрослых червей, личинок и яиц (рис. 8.54). Гельминты всех стадий развития можно найти и в других органах, включая кожу и легкие, а также в больших количествах в мокроте.

Цистицеркоз и эхинококкоз

T. solium и *E. granulosus* — паразитирующие цестоды (ленточные черви), которые являются возбудителями цистицеркоза и эхинококкоза соответственно [122, 123]. Обе болезни вызывают личинки, развивающиеся из проглоченных яиц паразитов. Цестоды имеют сложный жизненный цикл с участием двух млекопитающих: окончательного организма-хозяина, в котором червь достигает половой зрелости, и промежуточного организма-хозяина, в котором червь размножается бесполом образом.

Цестоды *T. solium* имеют головку (*сколекс*) с присосками и крючками (с помощью которых цестода прикрепляется к кишечной стенке), а также шейку и многочисленные сегменты — *проглоттиды*, которые содержат и мужские, и женские половые органы. Сразу за головкой цестоды располагаются новые проглоттиды, а самые дистальные проглоттиды (зрелые и содержащие много яиц) могут отделяться и попадать в

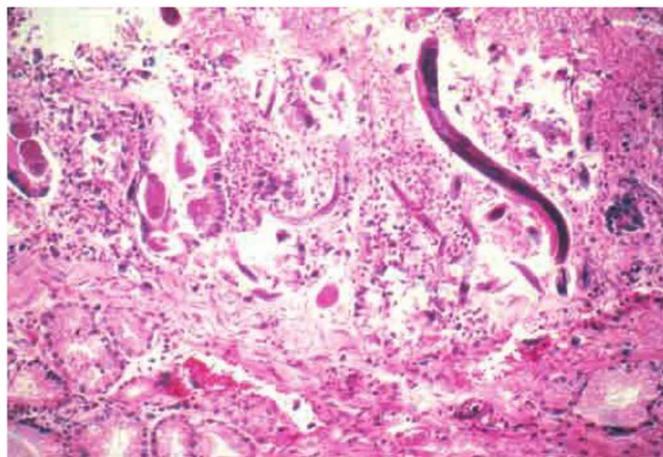


РИС. 8.54 Гиперинфекция *S. stercoralis* после лечения большими дозами кортизола. В криптах двенадцатиперстной кишки видны самка, ее яйца и рабдитоформные личинки; филариформные личинки проникают в кровеносные сосуды и мышечную пластинку слизистой оболочки [предоставлено Dr. Franz C. Von Lichtenberg, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

кал. *T. solium* передается людям двумя способами с различными результатами: (1) употребление в пищу недоваренной свинины, содержащей личинки паразита (*цистицерки*); в кишечнике проглоченные личинки прикрепляются к кишечной стенке и созревают до взрослых цестод, которые могут вырасти до нескольких метров в длину и вызвать умеренные боли в желудке; (2) проглатывание яиц паразита с едой или водой — личинки проникают через стенку кишки, распространяются гематогенным путем и образуют цисты во многих органах. При расположении цист *T. solium* в головном мозге отмечаются судороги, увеличение внутричерепного давления и неврологические нарушения [124]. Жизнеспособные личинки *T. solium* часто не вызывают симптомов и могут уклоняться от иммунной защиты организма-хозяина, продуцируя тениэстатин и парамиозин, которые ингибируют активацию системы комплемента [125]. После гибели личинок развивается воспалительная реакция. *T. saginata* (бычий цепень) и *D. latum* (солитер рыб) проникают в организм при употреблении недоваренного мяса или рыбы. У людей эти паразиты живут только в кишечнике и не имеют личинок.

Эхинококкоз развивается после проглатывания яиц *Echinococcus* spp. [123]. Для *E. granulosus* окончательный организм-хозяин — собака, овца — промежуточный. Для *E. multilocularis* лиса — основной окончательный организм-хозяин, грызуны — промежуточный, а человек — случайный промежуточный организм-хозяин, который заражается при употреблении продуктов, загрязненных яйцами паразитов. Яйца развиваются в двенадцатиперстной кишке и инвазируют печень, легкие или кости.

Морфология. Личинки паразита можно найти в любом органе, но наиболее частая их локализация — головной мозг, мышцы, кожа и сердце. Общемозговые симптомы зависят от местоположения цист, которые



РИС. 8.55 Часть личинки паразита в коже.

могут быть внутриparenхиматозными, присоединенными к паутинной оболочке или свободно плавающими в ликворе желудочков мозга. Цисты имеют вид белых с переливами яйцевидных образований, часто размером с виноградину, и содержат инвагинированную головку паразита с крючочками в прозрачной жидкости внутри цисты (рис. 8.55). Стенка цисты имеет толщину более 100 мкм, богата гликопротеинами и вызывает небольшую реакцию организма, когда циста интактна. Когда цисты начинают разрушаться, развивается воспаление, которое сопровождается центральным рубцеванием и образованием кальцификатов, видимых при рентгенологическом исследовании.

Приблизительно в 70% случаев цисты *E. granulosus* локализуются в печени, в 5–15% — в легких, в остальных — в костях и головном мозге или других органах. Личинки живут в просветах капилляров и сначала вызывают воспалительную реакцию с участием преимущественно мононуклеарных лейкоцитов и эозинофилов. Большинство личинок уничтожается, но часть формирует цисты. Сначала цисты имеют микроскопические размеры, но затем увеличиваются, и через 5 лет или больше достигают более 10 см в диаметре. Внутри содержится опалесцирующая жидкость, а стенки цисты имеют внутренний ядерный герминативный слой и наружный непрозрачный безъядерный слой. Наружный безъядерный слой — отличительная особенность паразита — имеет слоистую структуру. Вне этого непрозрачного слоя на границе с тканями организма-хозяина развивается воспаление с участием фибробластов, гигантских клеток, мононуклеарных клеток и эозинофилов. Со временем вокруг паразита формируется плотная фиброзная капсула. Внутри материнской цисты часто образуются дочерние. Вначале появляются мелкие выступы герминативного слоя, затем формируются центральные везикулы и развивается множество маленьких дочерних цист. В результате дегенеративных изменений головки паразита в жидкостном содержимом эхинококковой цисты образуется осадок («песок»).

Трихинеллез

T. spiralis является паразитической нематодой. Заражение происходит после проглатывания личинок при употреблении недоваренного мяса зараженных животных, которые инфицировались *T. spiralis* при поедании

зараженных крыс или мясных продуктов. В США число свиней, зараженных *T. spiralis*, значительно снизилось при ужесточении требований к приготовлению пищи и контролю отходов, которыми питаются свиньи. Это сократило число заболеваний трихинеллезом в США приблизительно на 100 человек в год. Однако трихинеллез широко распространен в областях, где употребляют недоваренное мясо.

В кишечнике человека личинки *T. spiralis* развиваются во взрослые формы, появляются новые личинки, проникающие в ткани. Личинки распространяются гематогенным путем и поражают мышечные клетки, вызывая лихорадку, миалгию, эозинофилию и периорбитальный отек. Изредка у пациентов наблюдаются одышка, энцефалит и сердечная недостаточность. В поперечнополосатых скелетных мышцах личинки *T. spiralis* становятся внутриклеточными паразитами, увеличиваются в размере и изменяют мышечную клетку так, что она теряет свою исчерченность. Вокруг такой клетки, называемой *клеткой-колыбелью*, образуется фиброзная капсула и начинается неопластический процесс [126]. Комплекс паразит–клетка–колыбель практически бессимптомный, паразит может находиться в этой клетке в течение многих лет, прежде чем погибнет и кальцифицируется. Антитела к личиночным антигенам, включая иммунодоминантный углеводный эпитоп, названный *тивелозом*, могут предохранять от повторной инфекции. Эти антитела используют для серологической диагностики болезни [127].

Трихинелла и другие инвазивные нематоды стимулируют ответ T_H2 -клеток, которые вырабатывают IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13. Цитокины активируют эозинофилы и тучные клетки, участвующие в воспалительном ответе на эти паразиты. В моделях на животных с инфекцией *T. spiralis* ответ T_H2 -клеток проявляется увеличенной сократимостью кишечника, что позволяет быстрее эвакуировать взрослых червей из кишечника и сократить таким образом количество личинок [128]. Механизм, который усиливает перистальтику кишечника при ответе T_H2 -клеток, не изучен, хотя была отмечена причастность к этому IL-4, IL-13, а также дегрануляции тучных клеток. Хотя реакция T_H2 -клеток опосредованно сокращает количество личинок, не ясно, эффективна ли направленная против личинок паразита воспалительная реакция в мышечной ткани, представленная инфильтратом из мононуклеарных клеток и эозинофилов.

Морфология. В инвазивную фазу тяжелых форм трихинеллеза деструкция тканей может быть выраженной и приводить к летальному исходу. В сердце развивается очаговый интерстициальный миокардит, характеризующийся множественными эозинофилами и разбросанными гигантскими клетками. Впоследствии миокардит может привести к кардиосклерозу. Личинки в миокарде не образуют эхинококковых цист, что усложняет диагностику заболевания. В легких личинки вызывают очаговый отек и геморрагии, иногда с аллергическим эозинофильным инфильтратом. В ЦНС личинки инициируют диффузную лимфоцитарную и эозинофильную инфильтрацию с очаговым глиозом в просветах и вокруг капилляров головного мозга.

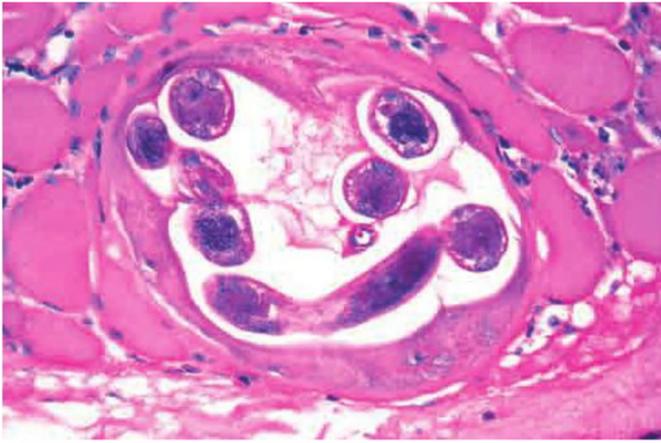


РИС. 8.56 Личинка *T. spiralis* внутри скелетной мышцы.

T. spiralis поражает поперечнополосатые мышцы с лучшим кровоснабжением, включая диафрагму, периорбитальные, гортанные, дельтовидные, икроножные и межреберные мышцы (рис. 8.56). Личинки *T. spiralis* длиной ≈ 1 мм локализуются в мембраносвязанных вакуолях в цитоплазме клеток-колыбелей, которые, в свою очередь, окружены новообразованными сосудами и богатым эозинофилами и мононуклеарными клетками инфильтратом. Такой инфильтрат наиболее выражен вокруг погибающих паразитов, которые в конечном счете кальцифицируются и оставляют после себя характерные рубцы, значимые для ретроспективной диагностики трихинеллеза.

Шистосомоз

Шистосомозом заражаются в год ≈ 200 млн человек, и погибает более чем 100 тыс. людей. В большинстве наблюдений причиной летального исхода был цирроз печени, вызванный *S. mansoni* (в Латинской Америке, Африке и на Ближнем Востоке) и *S. japonicum* и *S. mekongi* (в Восточной Азии) [129]. *S. haematobium*, найденная в Африке, вызывает гематурию и гранулематозную болезнь мочевого пузыря, заканчивающуюся хронической обструктивной уropатией.

Патогенез. Возбудитель шистосомоза переносят пресноводные улитки, которые живут в стоячей или медленно текущей воде тропических рек, озер и ирригационных каналов. Фактически шистосомоз является неблагоприятным следствием развития сельского хозяйства. Личинки шистосом (*церкарии*) плавают в пресной воде и попадают в организм человека через кожу с помощью сильных протеолитических ферментов, которые разрушают кератинизированный слой эпидермиса. Шистосомы мигрируют в периферическую сосудистую сеть, попадают в легкие, растут и развиваются в сосудах печени, затем мигрируют парами (самец и самка) и оседают в портальной или тазовой венозной системе. Самки откладывают в день сотни яиц, вокруг которых формируются гранулемы и фиброз. Яйца шистосом содержат протеазы и вызывают значительную воспалительную реакцию, которая необходима для пассивного проникновения яиц через стенки кишечника и мочевого пузыря и выхода с фекалиями или мочой

во внешнюю среду. Жизненный цикл паразита завершается инфицированием пресноводных улиток.

Яйца, которые попадают с кровотоком в печеночную паренхиму, вызывают значительную воспалительную реакцию. Результатом иммунного ответа на присутствие яиц *S. mansoni* и *S. japonicum* в печени является тяжелая патология [130]. Действительно, в экспериментальных моделях на животных иммунный ответ обеспечивает некоторую защиту, но цена этой реакции — формирование гранулемы и фиброз печени. **Острый шистосомоз** у людей может проявляться тяжелой лихорадкой, достигающей максимума через приблизительно 2 мес после инфицирования. Реакция хелперных Т-клеток на ранней стадии болезни происходит по типу ответа T_H1 -клеток, которые вырабатывают IFN- γ , активирующий макрофаги, секретирующие большие количества TNF, IL-1 и IL-6, что является причиной лихорадки. **Хронический шистосомоз** связан с доминирующей реакцией T_H2 -клеток, хотя сохраняются и элементы ответа T_H1 -клеток. Активация T_H2 -клеток может происходить под действием белков яиц паразита, которые заставляют тучные клетки продуцировать IL-4, вызывающий дальнейшую дифференцировку T_H2 -клеток и усиление их ответа. Оба типа хелперных Т-клеток участвуют в формировании в печени гранулем вокруг яиц паразита. Тяжелый фиброз печени — серьезное проявление хронического шистосомоза. В моделях на животных установлено, что IL-13, продуцируемый T_H2 -клетками, усиливает фиброз, стимулируя синтез коллагена.

Морфология. При *нетяжелой* инфекции, вызванной *S. mansoni* или *S. japonicum*, в ткани толстой кишки и печени обнаруживаются множественные гранулемы белого цвета размером с булавочную головку. В центре гранулемы располагается яйцо, которое содержит мирацидий; яйцо разрушается в течение долгого времени и кальцифицируется. Гранулемы состоят из макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов; эозинофилы — характерный признак инвазии гельминтов (рис. 8.57). Печень имеет темный цвет за счет гемоглобинового пигмента, образующегося в кишечнике шистосом, который, как и пигмент при малярии, явля-

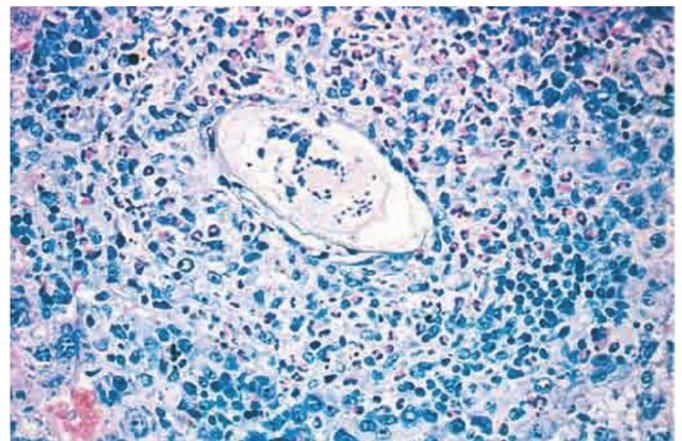


РИС. 8.57 Гранулема *S. mansoni* с яйцом, содержащим мирацидий, и многочисленные разбросанные эозинофилы.



РИС. 8.58 Перипортальный фиброз печени в результате хронической инфекции *S. japonicum*.

ется железосодержащим и накапливается в клетках Купфера и макрофагах селезенки.

При тяжелой инфекции *S. mansoni* или *S. japonicum* могут сформировать воспалительные бляшки или псевдополипы в толстой кишке. Поверхность печени становится бугристой, на разрезе видны гранулемы и выраженный фиброз с расширением портальных трактов, но без образования узлов регенерции. Данное поражение называют *перипортальным фиброзом* (рис. 8.58). Фиброз часто приводит к облитерации просвета воротной вены и развитию портальной гипертензии, тяжелой застойной спленомегалии, варикозному расширению вен пищевода и асциты. Яйца шистосом, попавшие в легкие через воротную систему печени, могут вызвать гранулематозный легочный артериит с гиперплазией интимы, прогрессирующую артериальную обструкцию и в конечном счете правожелудочковую сердечную недостаточность (*легочное сердце*). При гистологическом исследовании легочной артерии с разрушенным за счет скопления гранулем и рубцовой ткани эластическим каркасом выявляются тромбы, в просветах легочной ткани — ангиоматозные поражения, подобные таковым при идиопатической легочной гипертензии (см. главу 15). Среди пациентов с печеночно-селезеночным шистосомозом также увеличивается частота мезангиопролиферативной или мембранозной гломерулопатии (см. главу 20), при которой в клубочках находятся депозиты Ig и компонентов системы комплемента, но редко антигены шистосом.

При инфекции *S. haematobium* на ранних стадиях развивается цистит вследствие массивного отложения яиц и гранулематозного воспаления, сопровождающихся эрозиями слизистой оболочки и гематурией (см. рис. 8.10). Позже гранулемы кальцифицируются, что на рентгенограммах придает мочевому пузырю «песчаный» вид, а при выраженном поражении на стенках мочевого пузыря появляются концентрические отложения (так называемый *кальцифицированный мочевой пузырь*). Самое частое осложнение — воспаление и фиброз стенок мочеточников, приводящий к обструкции, гидронефрозу и хроническому пиелонефриту. Существует также взаимосвязь между шистосомозом и плоскоклеточной карциномой мочевого пузыря (см. главу 21).

Лимфатический филяриатоз

Лимфатический филяриатоз вызывают очень близкие типы нематод — *W. bancrofti* и *Brugia* sp. (*B. malayi* или *B. timori*), которые ответственны за 90 и 10% случаев этого заболевания соответственно. Во всем мире лимфатическим филяриатозом болеют 90 млн человек. В эндемичных областях, таких как регионы Латинской Америки, Африки южнее Сахары и Юго-Восточной Азии, филяриатоз является причиной бессимптомной микрофиляремии, рецидивирующего лимфаденита, хронического лимфаденита с отеком пораженной конечности или мошонки (слоновость), тропической легочной эозинофилии. Как и при лепре и лейшманиозе, некоторые из проявлений лимфатического филяриатоза, вероятно, связаны с изменениями реакций Т-лимфоцитов на паразита [131].

Патогенез. Личинки паразита, которые переносят москиты, попадают в ткани организма-хозяина во время укуса, затем развиваются в лимфатических каналах во взрослых самцов и самок, которые после спаривания образуют микрофилярии, попадающие в кровоток. Когда москиты пьют кровь зараженных людей, микрофилярии попадают в организм москита.

Изучение генома филярий позволило идентифицировать множество молекул, позволяющих микроорганизму уклониться или ингибировать иммунный ответ организма-хозяина.

B. malayi продуцирует: (1) несколько поверхностных гликопротеинов с функцией антиоксиданта, защищающих паразита от супероксида и других АФК; (2) гомологи цистатинов, ингибиторов протеазы цистеина, которые могут нарушать путь презентации антигенов, связанный с молекулами МНС класса II; (3) серпины, сывороточные ингибиторы протеаз, которые могут ингибировать протеазы нейтрофилов, необходимые медиаторы воспаления; (4) гомологи TGF- β , которые могут связываться с рецепторами TGF- β и подавлять воспалительную реакцию [132, 133]. Кроме того, эндосимбиотические бактерии рода *Wolbachia*, подобные риккетсиям, заражают филярийные нематоды и участвуют в прогрессировании заболевания [134]. Вольбахии, вероятно, необходимы для развития нематод и их размножения, т.к. после приема антибиотиков, которые уничтожают эти бактерии, ухудшаются выживаемость нематод и их плодовитость. Была выдвинута гипотеза, что липополисахариды вольбахий также стимулируют воспалительные реакции.

При хроническом лимфатическом филяриатозе лимфатическую систему повреждают как непосредственно взрослые паразиты, так и опосредованный Т_H1-клетками иммунный ответ, приводящий к формированию гранулем вокруг взрослых паразитов. Микрофилярии в кровотоке чаще всего отсутствуют.

При тропической легочной эозинофилии возможна IgE-опосредованная реакция гиперчувствительности на микрофилярии. IgE и эозинофилы могут стимулировать секрецию IL-4 и IL-5 филярии-специфическими Т_H2-клетками. Тропическая легочная эозинофилия обычно наблюдается у выходцев из Южной Азии или

проживающих в северной части Латинской Америки, вероятно, развитию болезни способствуют определенные факторы макроорганизма (см. главу 15).

Морфология. Хронический филяриатоз характеризуется стойкой лимфедемой конечностей, мошонки, полового члена или вульвы. Часто развивается водянка оболочек яичка (*гидроцеле*) и лимфатического узла. При тяжелых и длительных инфекциях могут появиться хилезный выпот в увеличенной мошонке, а также выраженный фиброз подкожной ткани и эпителиальный гиперкератоз кожи конечности (*слоновость*) (рис. 8.59). Слоновость характеризуется расширением кожных лимфатических сосудов, наличием широко распространенного лимфоцитарного инфильтрата и очаговых отложений холестерина, а также утолщением эпидермиса. Взрослые филярии — живые, мертвые или кальцифицированные — присутствуют в дренирующих лимфатических узлах: (1) окруженных умеренным воспалительным инфильтратом или без него; (2) с интенсивной эозинофилией с кровоизлиянием и отложениями фибрина (рецидивирующий филяриатозный фуникулоэпидидимит); (3) с гранулемой. С течением времени в расширенных лимфатических сосудах формируются полиповидные образования. При водянке оболочек яичка в жидкости часто содержатся кристаллы холестерина, эритроциты и гемосидерин, которые вызывают утолщение и кальцификацию влажной оболочки.

Поражение микрофиляриями легких характеризуется эозинофильным инфильтратом, обусловленным ответом Т_H2-клеток и цитокинами (тропическая легочная эозинофилия), а также наличием мертвых микрофилярий, окруженных звездчатыми, гиалиновыми, эозинофильными преципитатами, сконцентрированными в небольших эпителиоидно-клеточных гранулемах (тельцах Мейерса–Кувенара). Как правило, у этих пациентов слабо выражены другие признаки болезни.



РИС. 8.59 Массивная лимфедема и слоновость ноги, вызванные филяриатозом [предоставлено Dr. Willy Piessens, Harvard School of Public Health, Boston, MA].

Онхоцеркоз

O. volvulus — филярийная нематода, которую передают черные мошки, — поражает миллионы людей в Африке, Южной Америке и Йемене [135]. В Западной Африке заболеваемость онхоцеркозом значительно снижена благодаря проведению активной кампании по лечению заболевания ивермектином. Однако в районах Африки южнее Сахары *O. volvulus* остается второй наиболее распространенной, но предотвратимой причиной слепоты, названной *речной слепотой* из-за распространенности заболевания около некоторых рек. На данный момент слепыми вследствие онхоцеркоза являются полмиллиона человек.

Взрослые *O. volvulus* паразитируют в дерме, где их окружает смешанный инфильтрат из клеток организма-хозяина, формирующий характерный подкожный узелок (*онхоцеркому*). Главный патологический процесс обусловлен большими количествами микрофилярий, которые накапливаются в коже и камерах глаза. Воспаление вокруг гибнущих микрофилярий приводит к точечному кератиту. Иногда лечение антимикрофилярийными препаратами, наоборот, усугубляет течение инфекции (реакция Маццотти). Например, ивермектин убивает только незрелые особи, и паразиты повторно заселяют ткани организма-хозяина через несколько месяцев после лечения. Доксициклин блокирует воспроизводство *O. volvulus* в течение 24 мес и убивает *Wolbachia* spp. — симбиотические бактерии, которые живут в кишечнике взрослых *O. volvulus* и необходимы для размножения паразита [136].

Морфология. Инфицирование *O. volvulus* проявляется хроническим зудящим дерматитом с очагами гиперпигментации или потери пигмента (такую кожу называют леопардовой или кожей ящерицы либо слона). Очаги эпидермальной атрофии и распада эластических фибрилл могут чередоваться с областями гиперкератоза и гиперпигментации с недержанием пигмента, дермальной атрофии и фиброза. Подкожная онхоцеркома состоит из фиброзной капсулы, внутри которой находятся взрослые черви и смешанный хронический воспалительный инфильтрат, содержащий фибрин, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты и гигантские клетки (рис. 8.60). Прогрессирующие глазные поражения на-

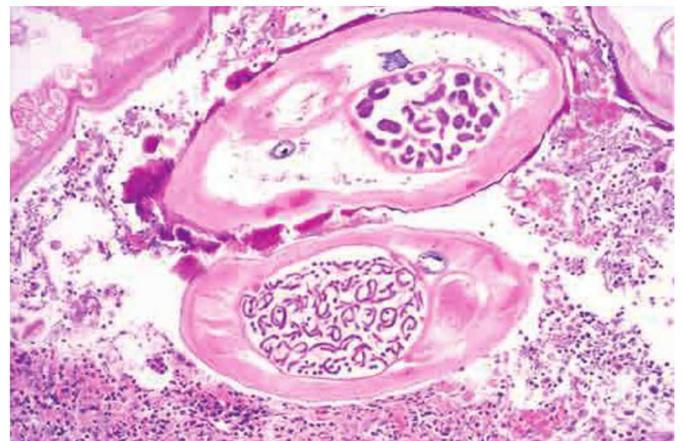


РИС. 8.60 Микрофилярии *O. volvulus* в подкожном фиброзном узелке.

чинаются с точечного кератита с маленькими облако-видными помутнениями роговицы, вызванными гибнущими микрофиляриями, индуцирующими развитие эозинофильного инфильтрата. Изменения сопровождаются склерозирующим кератитом, что проявляется помутнением роговицы, начинающимся в кайме склеры. Микрофилярии в передней камере глаза вызывают иридоциклит и глаукому, а вовлечение сосудистой оболочки и сетчатки заканчивается их атрофией и потерей зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Minino AM et al.: Deaths: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 55:1, 2007.
2. Lopez AD et al.: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 367:1747, 2006.
3. Caughey B, Baron GS: Prions and their partners in crime. *Nature* 443:803, 2006.
4. Aguzzi A et al.: Molecular mechanisms of prion pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 3:1, 2008.
5. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI: Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 124:837, 2006.
6. Walker DH: Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin Infect Dis* 45 (Suppl 1):S39, 2007.
7. Clarke JR: Molecular diagnosis of HIV. *Expert Rev Mol Diagn* 2:233, 2002.
8. Cinque P et al.: Molecular analysis of cerebrospinal fluid in viral diseases of the central nervous system. *J Clin Virol* 26:1, 2003.
9. Watson EJ et al.: The accuracy and efficacy of screening tests for *Chlamydia trachomatis*: a systematic review. *J Med Microbiol* 51:1021, 2002.
10. Hui EK: Reasons for the increase in emerging and re-emerging viral infectious diseases. *Microbes Infect* 8:905, 2006.
11. Gillim-Ross L, Subbarao K: Emerging respiratory viruses: challenges and vaccine strategies. *Clin Microbiol Rev* 19:614, 2006.
12. Quinn TC: Circumcision and HIV transmission. *Curr Opin Infect Dis* 20:33, 2007.
13. Harrus S, Baneth G: Drivers for the emergence and re-emergence of vector-borne protozoal and bacterial diseases. *Int J Parasitol* 35:1309, 2005.
14. Centers for Disease Control and Prevention: Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response. Recommendation of the CDC Strategic Planning Workgroup. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 49:1, 2000.
15. Curtis LT: Prevention of hospital-acquired infections: review of non-pharmacological interventions. *J Hosp Infect* 69:204, 2008.
16. Edwards RA et al.: Comparative genomics of closely related salmonellae. *Trends Microbiol* 10:94, 2002.
17. Irie Y, Parsek MR: Quorum sensing and microbial biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol* 322:67, 2008.
18. Mulvey MA: Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 4:257, 2002.
19. Criss AK et al.: The frequency and rate of pilin antigenic variation in *Neisseria gonorrhoeae*. *Mol Microbiol* 58:510, 2005.
20. Velasco-Velazquez MA et al.: Macrophage-*Mycobacterium tuberculosis* interactions: role of complement receptor 3. *Microb Pathog* 35:125, 2003.
21. Coburn B et al.: Type III secretion systems and disease. *Clin Microbiol Rev* 20:535, 2007.
22. Portnoy DA et al.: The cell biology of *Listeria monocytogenes* infection: the intersection of bacterial pathogenesis and cell-mediated immunity. *J Cell Biol* 158:409, 2002.
23. Pieters J, Gatfield J: Hijacking the host: survival of pathogenic mycobacteria inside macrophages. *Trends Microbiol* 10:142, 2002.
24. Dobrovolskaia MA, Vogel SN: Toll receptors, CD14, and macrophage activation and deactivation by LPS. *Microbes Infect* 4:903, 2002.
25. Amagai M et al.: Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med* 6:1275, 2000.
26. Turton K et al.: Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends Biochem Sci* 27:552, 2002.
27. Papageorgiou AC, Acharya KR: Microbial superantigens: from structure to function. *Trends Microbiol* 8:369, 2000.
28. Karin M, Lawrence T, Nizet V: Innate immunity gone awry: Linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell* 124:823, 2006.
29. Finlay BB, McFadden G: Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell* 124:767, 2006.
30. Fikrig E, Narasimhan S: *Borrelia burgdorferi* – traveling incognito? *Microbes Infect* 8:1390, 2006.
31. Hornef MW et al.: Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses. *Nat Immunol* 3:1033, 2002.
32. Brown KL, Hancock RE: Cationic host defense (antimicrobial) peptides. *Curr Opin Immunol* 18:24, 2006.
33. Lodoen MB, Lanier LL: Viral modulation of NK cell immunity. *Nat Rev Microbiol* 3:59, 2005.
34. Yewdell JW, Hill AB: Viral interference with antigen presentation. *Nat Immunol* 3:1019, 2002.
35. Lilley BN, Ploegh HL: Viral modulation of antigen presentation: manipulation of cellular targets in the ER and beyond. *Immunol Rev* 207:126, 2005.
36. Ganem D: KSHV infection and the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Annu Rev Pathol* 1:273, 2006.
37. Lyczak JB et al.: Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 15:194, 2002.
38. Moss WJ, Griffin DE: Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol* 4:900, 2006.
39. Yanagi Y et al.: Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. *J Gen Virol* 87:2767, 2006.
40. Trifilo MJ et al.: Dendritic cell inhibition: memoirs from immunosuppressive viruses. *J Infect Dis* 194 (Suppl 1):S3, 2006.
41. Rima BK, Duprex WP: Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Res* 111:132, 2005.
42. De Jesus NH: Epidemics to eradication: the modern history of poliomyelitis. *Virol J* 4:70, 2007.
43. Chumakov K et al.: Vaccination against polio should not be stopped. *Nat Rev Microbiol* 5:952, 2007.
44. Racaniello VR: One hundred years of poliovirus pathogenesis. *Virology* 344:9, 2006.
45. Blondel B et al.: Poliovirus, pathogenesis of poliomyelitis, and apoptosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 289:25, 2005.
46. Hayes EB, Gubler DJ: West Nile virus: epidemiology and clinical features of an emerging epidemic in the United States. *Annu Rev Med* 57:181, 2006.
47. Samuel MA, Diamond MS: Pathogenesis of West Nile Virus infection: a balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion. *J Virol* 80:9349, 2006.
48. Diamond MS, Klein RS: A genetic basis for human susceptibility to West Nile virus. *Trends Microbiol* 14:287, 2006.
49. Bray M. Pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *Curr Opin Immunol* 17:399, 2005.
50. Taylor TJ et al.: Herpes simplex virus. *Front Biosci* 7:d752, 2002.
51. Jones C: Herpes simplex virus type 1 and bovine herpesvirus 1 latency. *Clin Microbiol Rev* 16:79, 2003.
52. Gupta A et al.: Anti-apoptotic function of a microRNA encoded by the HSV-1 latency-associated transcript. *Nature* 442:82, 2006.
53. Quinlivan M, Breuer J: Molecular studies of *Varicella zoster* virus. *Rev Med Virol* 16:225, 2006.
54. Fishman JA et al.: Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status quo. *Clin Transplant* 21:149, 2007.
55. Lehner PJ, Wilkinson GW: Cytomegalovirus: from evasion to suppression? *Nat Immunol* 2:993, 2001.
56. Guidotti LG, Chisari FV: Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol* 1:23, 2006.

57. Kutok JL, Wang F: Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol* 1:375, 2006.
58. Szakonyi G et al.: Structure of the Epstein-Barr virus major envelope glycoprotein. *Nat Struct Mol Biol* 13:996, 2006.
59. Soni V et al.: LMP1 TRAFficking activates growth and survival pathways. *Adv Exp Med Biol* 597:173, 2007.
60. Morra M et al.: X-linked lymphoproliferative disease: a progressive immunodeficiency. *Annu Rev Immunol* 19:657, 2001.
61. Clarke SR, Foster SJ: Surface adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Adv Microb Physiol* 51:187, 2006.
62. Menestrina G et al.: Ion channels and bacterial infection: the case of beta-barrel pore-forming protein toxins of *Staphylococcus aureus*. *FEBS Lett* 552:54, 2003.
63. Proft T, Fraser JD: Bacterial superantigens. *Clin Exp Immunol* 133:299, 2003.
64. Daum RS: Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Eng J Med* 357:380, 2007.
65. Bisno AL et al.: Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis* 3:191, 2003.
66. Guilherme L et al.: Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. *Autoimmunity* 39:31, 2006.
67. Jedrzejewski MJ: Unveiling molecular mechanisms of bacterial surface proteins: *Streptococcus pneumoniae* as a model organism for structural studies. *Cell Mol Life Sci* 2007.
68. Hadfield TL et al.: The pathology of diphtheria. *J Infect Dis* 181 (Suppl 1):S116, 2000.
69. Seveau S et al.: Molecular mechanisms exploited by *Listeria monocytogenes* during host cell invasion. *Microbes Infect* 9:1167, 2007.
70. Swartz MN: Recognition and management of anthrax — an update. *N Engl J Med* 345:1621, 2001.
71. Young JA, Collier RJ: Anthrax toxin: receptor binding, internalization, pore formation, and translocation. *Annu Rev Biochem* 76:243, 2007.
72. Grinberg LM et al.: Quantitative pathology of inhalational anthrax I: quantitative microscopic findings. *Mod Pathol* 14:482, 2001.
73. Torres HA et al.: Nocardiosis in cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 81:388, 2002.
74. Stephens DS et al.: Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 369:2196, 2007.
75. Pathan N et al.: Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch Dis Child* 88:601, 2003.
76. Mooi FR et al.: Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis* 7:526, 2001.
77. Locht C et al.: *Bordetella pertussis*, molecular pathogenesis under multiple aspects. *Curr Opin Microbiol* 4:82, 2001.
78. Ahuja N et al.: The adenylate cyclase toxins. *Crit Rev Microbiol* 30:187, 2004.
79. Driscoll JA et al.: The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs* 67:351, 2007.
80. Yates SP et al.: Stealth and mimicry by deadly bacterial toxins. *Trends Biochem Sci* 31:123, 2006.
81. DeWitte JJ et al.: Assessment of structural features of the pseudomonas siderophore pyochelin required for its ability to promote oxidant-mediated endothelial cell injury. *Arch Biochem Biophys* 393:236, 2001.
82. Prentice MB, Rahalison L: Plague. *Lancet* 369:1196, 2007.
83. Lewis DA: Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Sex Transm Infect* 79:68, 2003.
84. Fratti RA et al.: Role of phosphatidylinositol 3-kinase and Rab5 effectors in phagosomal biogenesis and mycobacterial phagosome maturation arrest. *J Cell Biol* 154:631, 2001.
85. Cellier MF et al.: NRAMP1 phagocyte intracellular metal withdrawal defense. *Microbes Infect* 9:1662, 2007.
86. Flynn JL, Chan J: Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 19:93, 2001.
87. Kaufmann SHE: Tuberculosis: back on the immunologists' agenda. *Immunity* 24:351, 2006.
88. Ottenhoff TH et al.: Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis (Edinb)* 85:53, 2005.
89. Leader BT et al.: CD4+ lymphocytes and gamma interferon predominate in local immune responses in early experimental syphilis. *Infect Immun* 75:3021, 2007.
90. Lafond RE, Lukehart SA: Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 19:29, 2006.
91. Palmer GH, Brayton KA: Gene conversion is a convergent strategy for pathogen antigenic variation. *Trends Parasitol* 23:408, 2007.
92. Hengge UR et al.: Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 3:489, 2003.
93. Hoppa E, Bachur R: Lyme disease update. *Curr Opin Pediatr* 19:275, 2007.
94. Brook I: Microbiology of polymicrobial abscesses and implications for therapy. *J Antimicrob Chemother* 50:805, 2002.
95. Sakurai J et al.: *Clostridium perfringens* alpha-toxin: characterization and mode of action. *J Biochem (Tokyo)* 136:569, 2004.
96. McClane BA: *Clostridium perfringens* enterotoxin and intestinal tight junctions. *Trends Microbiol* 8:145, 2000.
97. Cloud J, Kelly CP: Update on *Clostridium difficile* associated disease. *Curr Opin Gastroenterol* 23:4, 2007.
98. Coonrod DV: Chlamydial infections. *Curr Womens Health Rep* 2:266, 2002.
99. Latge JP, Calderone R: Host-microbe interactions: fungi invasive human fungal opportunistic infections. *Curr Opin Microbiol* 5:355, 2002.
100. Whiteway M, Oberholzer U: Candida morphogenesis and host-pathogen interactions. *Curr Opin Microbiol* 7:350, 2004.
101. Calderone RA, Fonzi WA: Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol* 9:327, 2001.
102. Filler SG: Candida-host cell receptor-ligand interactions. *Curr Opin Microbiol* 9:333, 2006.
103. Nett J, Andes D: *Candida albicans* biofilm development, modeling a host-pathogen interaction. *Curr Opin Microbiol* 9:340, 2006.
104. Romani L: Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol* 4:1, 2004.
105. Gomez BL, Nosanchuk JD: Melanin and fungi. *Curr Opin Infect Dis* 16:91, 2003.
106. Fries BC et al.: Phenotypic switching in *Cryptococcus neoformans*. *Microbes Infect* 4:1345, 2002.
107. Rodrigues ML et al.: Cleavage of human fibronectin and other basement membrane-associated proteins by a *Cryptococcus neoformans* serine proteinase. *Microb Pathog* 34:65, 2003.
108. Eisenman HC et al.: New Insights on the pathogenesis of invasive *Cryptococcus neoformans* infection. *Curr Infect Dis Rep* 9:457, 2007.
109. Groopman JD et al.: Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries. *Annu Rev Public Health* 29:187, 2008.
110. Kauffman HF: Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and airway remodeling. *Front Biosci* 8:e190, 2003.
111. Greenberg RN et al.: Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis* 17:517, 2004.
112. Mikolajczak SA, Kappe SH: A clash to conquer: the malaria parasite liver infection. *Mol Microbiol* 62:1499, 2006.
113. Haldar K, et al.: Malaria: mechanisms of erythrocytic infection and pathological correlates of severe disease. *Annu Rev Pathol* 2:217, 2007.
114. Krause PJ: Babesiosis diagnosis and treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis* 3:45, 2003.
115. Banuls AL et al.: *Leishmania* and the leishmaniasis: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. *Adv Parasitol* 64:1, 2007.
116. Rogers ME, Bates PA: *Leishmania* manipulation of sand fly feeding behavior results in enhanced transmission. *PLoS Pathog* 3:e91, 2007.
117. Liu B et al.: Fellowship of the rings: the replication of kinetoplast DNA. *Trends Parasitol* 21:363, 2005.
118. Sacks D, Noben-Trauth N: The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice. *Nat Rev Immunol* 2:845, 2002.

119. Pays E: Regulation of antigen gene expression in *Trypanosoma brucei*. Trends Parasitol 21:517, 2005.
120. Andrews NW: Lysosomes and the plasma membrane: trypanosomes reveal a secret relationship. J Cell Biol 158:389, 2002.
121. Viotti R, Vigliano C: Etiological treatment of chronic Chagas disease: neglected “evidence” by evidence-based medicine. Expert Rev Anti Infect Ther 5:717, 2007.
122. Hoberg EP: *Taenia* tapeworms: their biology, evolution and socio-economic significance. Microbes Infect 4:859, 2002.
123. Zhang W, Li Jet al.: Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease. Clin Microbiol Rev 16:18, 2003.
124. Kristensson K et al.: Parasites and the brain: neuroinvasion, immunopathogenesis and neuronal dysfunctions. Curr Top Microbiol Immunol 265:227, 2002.
125. White AJ: Neurocysticercosis: updates on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. Annu Rev Med 51:187, 2000.
126. Pozio E, Darwin Murrell K: Systematics and epidemiology of trichinella. Adv Parasitol 63:367, 2006.
127. Pozio E et al.: Clinical aspects, diagnosis and treatment of trichinellosis. Expert Rev Anti Infect Ther 1:471, 2003.
128. Finkelman FD et al.: Interleukin-4- and interleukin-13-mediated host protection against intestinal nematode parasites. Immunol Rev 201:139, 2004.
129. Ross AG et al.: Schistosomiasis. N Engl J Med 346:1212, 2002.
130. Pearce EJ, MacDonald AS: The immunobiology of schistosomiasis. Nat Rev Immunol 2:499, 2002.
131. King CL: Transmission intensity and human immune responses to lymphatic filariasis. Parasite Immunol 23:363, 2001.
132. Lawrence RA, Devaney E: Lymphatic filariasis: parallels between the immunology of infection in humans and mice. Parasite Immunol 23:353, 2001.
133. Maizels RM et al.: Helminth parasites — masters of regulation. Immunol Rev 201:89, 2004.
134. Taylor MJ et al.: *Wolbachia* bacterial endosymbionts of filarial nematodes. Adv Parasitol 60:245, 2005.
135. Hoerauf A et al.: Onchocerciasis. BMJ 326:207, 2003.
136. Hoerauf A et al.: Depletion of *Wolbachia* endobacteria in *Onchocerca volvulus* by doxycycline and microfilaridermia after ivermectin treatment. Lancet 357:1415, 2001.

Болезни, ассоциированные с факторами окружающей среды и питанием

Глобальное бремя болезней 456	Повреждения нелекарственными токсичными средствами 476
Влияние изменений климата на здоровье человека 457	Физические повреждения 479
Токсичность химических и физических агентов 458	Механическая травма 479
Загрязнение окружающей среды 460	Термические повреждения 480
Загрязнение воздуха 460	Электротравма 482
Металлы как загрязнители окружающей среды 462	Повреждения ионизирующей радиацией 482
Профессиональные риски для здоровья 466	Болезни, ассоциированные с питанием 487
Воздействие табака 467	Недостаточное питание 487
Воздействие алкоголя 470	Белково-энергетическая недостаточность 488
Повреждения лекарственными средствами и наркотическая зависимость 473	Нервная анорексия и булимия 490
Повреждения лекарственными средствами 473	Дефицит витаминов 491
	Ожирение 499
	Диета, злокачественные опухоли и атеросклероз 504

Термином *окружающая среда* называют внешнюю среду открытых пространств, рабочее место и условия труда как больших, так и малых групп людей, а также индивидуальную среду обитания. В этих условиях воздух, которым мы дышим, еда и вода, которые потребляем, воздействие токсичных веществ являются основными детерминантами нашего здоровья. На индивидуальную среду обитания значительно влияет поведение человека — потребление табака, алкоголя, использование лекарственных и нелекарственных средств, а также диета. Факторы индивидуальной среды имеют большее значение для здоровья человека, чем внешней среды. Под болезнями среды понимают заболевания, вызванные наличием химических или физических агентов во внешней среде, на рабочем месте и в индивидуальной среде, включающие также болезни, ассоциированные с питанием.

О болезнях среды, как правило, становится известно после таких крупных катастроф, как, например, загрязнение метилированной ртутью залива Минамата в Японии в 1950-х гг., выброс диоксида в Севезо (Италия, 1976 г.), утечка газа метилизоцианата в Бхопале (Индия, 1984 г.), авария на атомной электростанции в Чернобыле (Украина, 1986 г.) и загрязнение фосфорорганическим пестицидом заринном токийского метро. К счастью, такие случаи редки, но болезни среды, вызванные постоянным воздействием относительно низких уровней загрязнителей, производственными травмами и дефицитом питания, распространены повсеместно. Международная организация труда подсчитала, что ежегодно во всем мире профессиональные травмы и заболевания становятся причинами смерти ≈ 2 млн человек (это больше, чем гибнет в дорожно-транспортных происшествиях и войнах, вместе взятых). В докладе Disease Control Priorities Project были приведены следующие цифры: в мире 130 млн детей, страдающих от недоедания, и ежегодно 2,67 млн человек умирает от голода. Оценка значимости болезней целой популяции, вызванных непроизводственным воздействием токсичных веществ, затруднена вследствие разнообразия агентов и сложности определения степени и продолжительности их воздействия. Тем не менее болезни, вызванные факторами окружающей среды (в т.ч. связанные с питанием), являются основными причинами заболеваний и инвалидности и влекут за собой тяжелые финансовые потери, особенно в развивающихся странах. За несколько последних лет появились новые вопросы относительно качества воздуха и воды и последствий изменения климата для здоровья.

В этой главе рассмотрим глобальное бремя болезней и растущую проблему влияния изменения климата на здоровье. Затем обсудим механизмы токсичности химических и физических агентов, а также определенные болезни среды, в т.ч. связанные с питанием.

Глобальное бремя болезней

Примерно до 1990 г. данные о здоровье в глобальном масштабе были обрывочными, к тому же отсутствовал

единый стандарт их оценки [1]. Затем в проекте «Глобальное бремя болезней» были определены стандарты для предоставления информации. В настоящее время подходы проекта используют для оценки бремени, связанного с болезнями среды, в т.ч. инфекционными и нарушениями питания. Кроме того, для оценки показателей преждевременной смертности и уровня заболеваемости используют единицу измерения DALY (год жизни с поправкой на инвалидность — мера времени, суммирующая потерянные годы жизни из-за преждевременной смерти и годы жизни с болезнью и инвалидностью). Использование DALY обеспечивает высокую однородность медицинской информации об острых и хронических заболеваниях в различных частях мира и в разных регионах одной страны. Новый метод выявил важные тенденции в мировой заболеваемости и смертности от болезней:

- *недоедание является одной из ведущих причин потери здоровья (определяемой как заболеваемость и преждевременная смерть)*. Подсчитано, что $\approx 30\%$ болезней в развивающихся странах прямо или косвенно связаны с плохим питанием в целом или дефицитом определенных питательных веществ, повышающим риск возникновения инфекций;
- *ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания — основные причины смерти в развитых странах*. В этих странах основными факторами риска, связанными с потерей здоровья, являются курение, повышенное артериальное давление, ожирение, высокий уровень холестерина и злоупотребление алкоголем;
- *в развивающихся странах 5 из 10 основных причин смерти представлены инфекционными заболеваниями: инфекциями дыхательных путей, ВИЧ/СПИДом, заболеваниями с диарейным синдромом, туберкулезом и малярией* [2]. ВИЧ/СПИД выступает причиной потери здоровья в странах Африки южнее Сахары в 18% случаев, а в Южной Азии — в 13%;
- *около 70% всех случаев детской смерти связаны лишь с пятью предотвратимыми заболеваниями: пневмонией, заболеваниями с диарейным синдромом, малярией, корью, перинатальными/неонатальными факторами (в основном недоношенностью и неонатальными инфекциями)*;
- *во всем мире детская смертность в возрасте до 5 лет снизилась со 110 случаев на 1000 человек в 1980 г. до 72 случаев на 1000 человек в 2005 г.* Эти цифры впечатляют, но ожидаемое в период между 1990 и 2015 гг. снижение смертности в возрасте до 5 лет на 27% не выглядит значительным по сравнению с планами программы United Nations Millennium Development Goal, предполагающими снижение на 67%. Следует отметить, что смертность детей до 5 лет в странах Центральной и Западной Африки (≈ 210 случаев на 1000 человек) почти в 50 раз выше, чем в Западной Европе [3] (рис. 9.1), и не идет на спад;

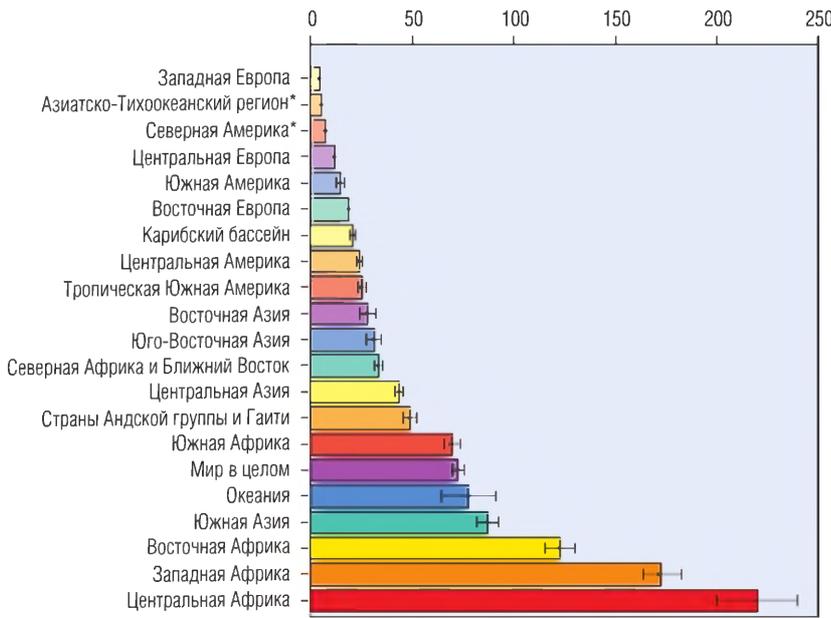


РИС. 9.1 Показатели смертности детей в возрасте до 5 лет в мире (на 1000 человек). Обратите внимание на более чем 50-кратное различие между областями с низкой и высокой смертностью. Плохое питание и инфекции являются основными причинами высокой смертности в Восточной, Центральной и Западной Африке.
* Страны с высоким уровнем доходов.

- *распространяющиеся инфекционные заболевания* являются одним из наиболее важных компонентов глобального бремени болезней. Инфекционные заболевания коррелируют с экологическими и социально-экономическими условиями и включают: (1) заболевания, вызванные измененными штаммами таких микроорганизмов, как туберкулезные микобактерии, резистентные к рифампицину/изониазиду и с множественной лекарственной устойчивостью, хлорохин-устойчивый малярийный плазмодий и метициллин-резистентный золотистый стафилококк; (2) заболевания, вызванные возбудителями инфекций, эндемичных для животных (например, диких млекопитающих и птиц), которые только недавно стали инфицировать популяцию человека; к ним относятся ВИЧ-инфекция и острый респираторный синдром; (3) заболевания, вызванные патогенными микроорганизмами, которые присутствовали в популяции человека, но заболеваемость ими возросла в последнее время, например лихорадка денге;
- *бактерии и риккетсии* были возбудителями $\approx 54\%$ инфекционных заболеваний в мире в течение последних 60 лет (вирусы — $\approx 25\%$). Лекарственно устойчивые бактерии — наиболее важная группа возбудителей. Их появление связано с широким использованием антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве, а также с городским стилем жизни в густонаселенных районах. В течение последнего десятилетия трансмиссивные болезни составили $\approx 29\%$ распространяющихся инфекционных заболеваний. Такое увеличение

может быть обусловлено изменениями окружающей среды, например глобальным потеплением [4].

Влияние изменений климата на здоровье человека

Существует распространенное мнение, что Земля нагревается в ускоренном темпе в течение последних 40 лет и что скорость потепления климата выше, чем в любой другой период последних 1000 лет [5]. С 1960 г. средняя температура близ земной поверхности поднялась на $0,6^\circ\text{C}$; это увеличение неравномерно (наибольшее — между 40 и 70° с.ш.) [6]. Ускорилось таяние ледников, в полярных регионах уменьшилась величина снежного и ледяного покровов. В результате потепления уровень моря поднимался на $1\text{--}2$ мм в год [6]. Важность проблемы была подчеркнута присуждением Нобелевской премии мира в 2007 г. лицам и организациям, занимавшимся вопросами влияния этих изменений на здоровье человека.

Причины глобального изменения климата остаются предметом обсуждения, но признано, что деятельность человека — основной фактор, ведущий к увеличенному выбросу *углекислого газа* (CO_2), *метана* и *озона* (см. далее) — основных компонентов парникового эффекта. Эти газы (наряду с водяным паром) действуют как одеяло и не дают энергии, излучаемой с поверхности Земли, рассеяться в космосе. Рост уровня парниковых газов, в частности CO_2 и озона, выделяемых при сжигании углеводородов в автомобилях и энергетических установках, сильно коррелирует с потеплением Земли (рис. 9.2). В настоящее время концентрация CO_2 в атмосфере оценивается в 370×10^{-6} частиц (самая высокая за 1 млн лет). Ожидается, что в конце этого века она увеличится до $500\text{--}1200 \times 10^{-6}$ частиц. Свой вклад в увеличение CO_2 в атмосфере вносит широкомасштабная вырубка лесов (по оценкам, к 2050 г. исчезнет 50% лесов Амазонки), что снижает поглощение CO_2 деревьями. Предполагается, что процесс потепления земли и морей по механизму положительной обратной связи будет только усиливаться. Например, потепление происходит из-за утраты отражающего эффекта тающих снега и льда, роста количества водяного пара в атмосфере в связи с большим испарением из водоемов и выделением влаги из деревьев, роста выбросов CO_2 и метана при таянии арктических тундр и уменьшения поглощения CO_2 океанами из-за снижения роста диатомовых водорослей, служащих важным механизмом его утилизации. В зависимости от используемой модели к 2100 г. эти изменения приведут к повышению глобальной температуры на $2\text{--}5^\circ\text{C}$ (см. рис. 9.2).

В перспективе воздействие глобального потепления на здоровье будет зависеть от степени и скорости изменения климата, тяжести его последствий и способ-

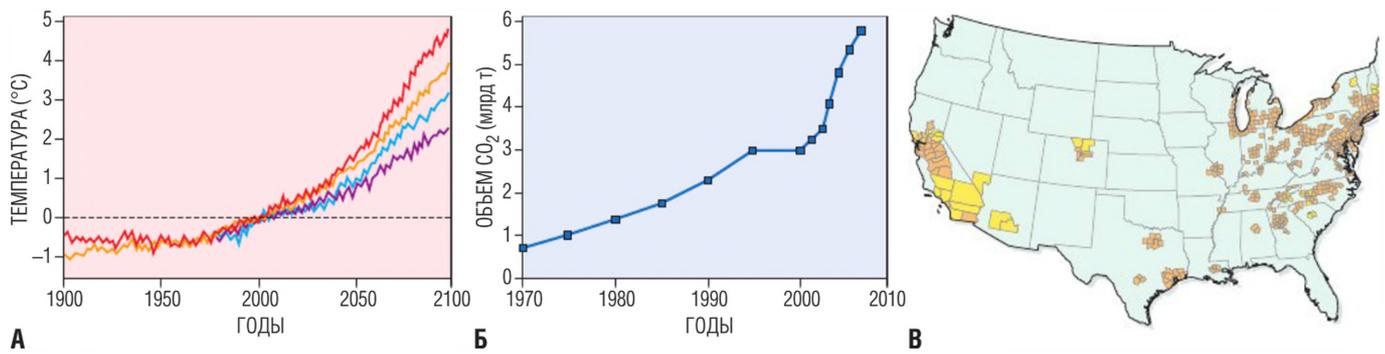


РИС. 9.2 Источники и последствия увеличения количества углекислого газа (CO₂) — основного компонента парникового эффекта. **(А)** Предполагаемое повышение температуры в течение XXI в. Различные компьютерные модели предсказывают повышение температуры на 2–5°C к 2100 г. **(Б)** Выброс CO₂ в Китае. Китай в настоящее время сместил США с первого места в мире по выбросу CO₂. **(В)** Регионы США, в которых уровень озона выше нормы (80×10^{-9} частиц в течение 8 час). К таким областям относятся ≈ 500 округов, расположенных преимущественно на восточном побережье, в бассейне реки Лос-Анджелес и в районах с крупными предприятиями, сжигающими уголь.

ности человечества к адаптации или смягчению пагубных эффектов. Однако даже в лучшем случае ожидается, что изменение климата будет серьезно влиять на здоровье человека за счет увеличения подверженности таким заболеваниям [7], как:

- *сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и респираторные заболевания*, вызванные сильной жарой и загрязнением воздуха (например, европейское лето 2003 г., самое теплое за 500 лет, привело к более чем 25 тыс. смертей, причинами которых были жара и загрязненный воздух);
- *гастроэнтерит и эпидемии инфекционных заболеваний*, вызванные загрязнением воды и пищи, нарушениями снабжения чистой водой и очистки сточных вод, после сильных дождей, наводнений и других экологических катастроф;
- *трансмиссивные инфекционные заболевания* — лихорадка денге, малярия, лихорадка Западного Нила и хантавирусный легочный синдром — как следствие изменений количества переносчиков болезней и географического распределения в связи с повышением температуры, неурожаями и более частыми климатическими циклами Эль-Ниньо;
- *недоедание*, вызванное гибелью зерновых культур, в основном в тропических зонах, где средняя температура выше уровня их устойчивости. По оценкам, к 2080 г. производительность сельского хозяйства в результате потепления в некоторых развивающихся странах может снизиться на 10–25%, в то время как в развитых странах с более умеренным климатом может уменьшиться незначительно или даже увеличиться на 6%.

Однако изменение климата является лишь одним из многочисленных факторов, влияющих на заболеваемость в определенной географической области, что создает трудности для точной оценки риска эффектов, вызванных глобальным потеплением [8].

Как развитые, так и развивающиеся страны будут страдать от последствий изменения климата, но наиболее тяжелыми они окажутся в развивающихся стра-

нах. На долю богатых стран приходится основной объем выбросов, обуславливающих глобальное потепление, но и быстро развивающиеся страны, такие как Китай и Индия, используют все больше энергии для своего роста. Перед человечеством стоит срочная задача разработки новых методов получения энергии, не наносящих вред окружающей среде.

Токсичность химических и физических агентов

Токсикология — это наука о ядах, которая изучает распределение, эффекты и механизмы действия токсичных веществ. В более широком смысле токсикология также изучает эффекты таких физических факторов, как радиация и тепло.

Ежегодно в США производится ≈ 2 млн т токсичных химических веществ, в т.ч. ≈ 33 тыс. т признанных канцерогенов. Из ≈ 100 тыс. химических веществ, используемых в промышленных целях в США, только небольшое количество было проверено в экспериментальных исследованиях на предмет влияния на здоровье. Несколько учреждений США установили допустимые уровни воздействия известных вредных факторов окружающей среды (например, максимальный безопасный уровень угарного газа в воздухе или допустимый уровень радиации, который безвреден). Но такие факторы, как сложные взаимодействия между поллютантами, возраст, генетическая предрасположенность и различная чувствительность тканей у разных людей, приводят к значительной вариабельности индивидуальных реакций на токсичные вещества, создавая проблемы при определении «безопасных уровней» для населения в целом. Тем не менее допустимые уровни нужны для сравнения влияния вредных веществ на определенные группы населения и оценки риска заболевания у лиц, подвергшихся сильному воздействию.

Рассмотрим некоторые основные принципы, касающиеся токсичности химических веществ и лекарственных средств:

- понятие «яд» — в основном количественная концепция, т.е. зависящая от дозы. Высказывание Парацельса в XVI в. о том, что «все вещества яды; правильная доза отличает яд от лекарства», имеет гораздо большее значение именно в настоящее время из-за увеличения количества используемых лекарственных препаратов с потенциально неблагоприятными эффектами;
- ксенобиотики — экзогенные химические вещества окружающей среды, которые могут находиться в воздухе, воде, продуктах питания и почве и попадать в организм при дыхании, употреблении в пищу и контакте с кожей (рис. 9.3);
- химические вещества могут выводиться с мочой или калом, элиминироваться при дыхании, а также накапливаться в костях, жировой ткани, головном мозге или других органах и тканях;
- химические вещества могут оказать свое воздействие в месте попадания или транспортироваться кровью далее;
- большинство растворителей и лекарств липофильны, что облегчает их транспорт в крови липопротеинами и проникновение через плазматическую мембрану в клетки;
- некоторые вещества не модифицируются после попадания в организм, но большинство растворимых веществ, лекарств и ксенобиотиков метаболизируются, образуя растворимые в воде продукты (детоксикация), или активируются, образуя токсичные метаболиты. Реакции метаболизма ксенобиотиков в нетоксичные продукты или активация ксенобиотиков с образованием токсичных продуктов (рис. 9.4; см. рис. 9.3) проходят в две фазы. В фазу I химическое вещество может подвергаться гидролизу, восстановлению или окислению. Продукты реакции фазы I часто метаболизируются в растворимые в воде соединения во время реакций фазы II: глюкуронирования, сульфатирования, метилирования, конъюгации с глутатионом. Водорастворимые продукты реакции готовы для экскреции. Ферменты, ускоряющие биотрансформацию ксенобиотиков и лекарств, называют ферментами биотрансформации;
- наиболее важный компонент реакций фазы I — система цитохрома P450 (CYP), преимущественно локализованная в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени, но также присутствующая в коже, легких, слизистой оболочке ЖКТ и других органах [9]. CYP — это большое семейство гемсодержащих ферментов с избирательной чувствительностью к различным веществам. Система катализирует реакции детоксикации ксенобиотиков или превращает их в активные продукты, повреждающие клетки. Обе реакции протекают с образованием в качестве побочного продукта АФК, которые также могут повредить клетки (см. главу 1). Примерами метаболической активации через CYP являются образование в печени токсичных радикалов трихлорметила из тетрахлорида углерода и образование прикрепляюще-

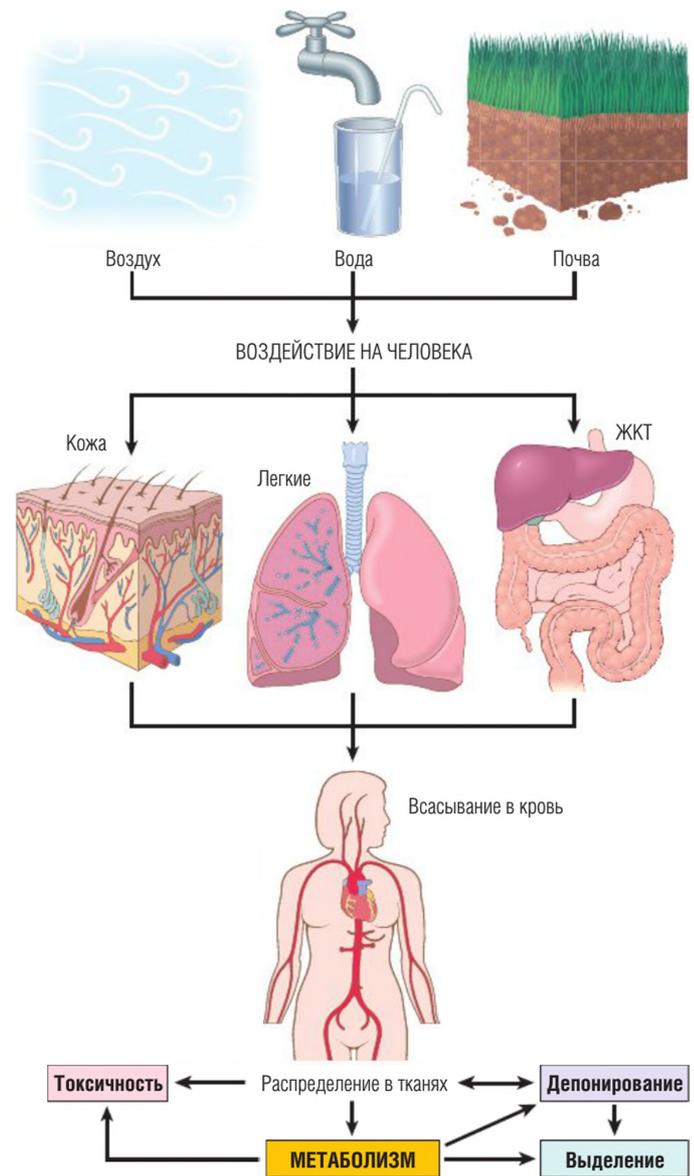


РИС. 9.3 Воздействие на человека веществ, загрязняющих окружающую среду. Вредные вещества, содержащиеся в воздухе, воде и почве, абсорбируются через легкие, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и кожные покровы. В организме эти вещества способны оказать свое воздействие в месте попадания, но обычно они переносятся кровью к различным органам, где могут накапливаться или метаболизироваться. Метаболизм ксенобиотиков может приводить к образованию растворимых в воде продуктов, выводимых из организма, или к их активации с образованием токсичных метаболитов.

гося к ДНК метаболита из бензо[α]пирена — канцерогена, содержащегося в сигаретном дыме. CYP участвует в метаболизме большого количества лекарственных средств (например, ацетаминофена, барбитуратов и антиконвульсантов), а также в метаболизме алкоголя (см. далее).

Для людей характерна значительная вариабельность активности ферментов CYP, возможно вследствие генетического полиморфизма определенных CYP, но чаще в результате приема других препаратов, также метаболизирующихся

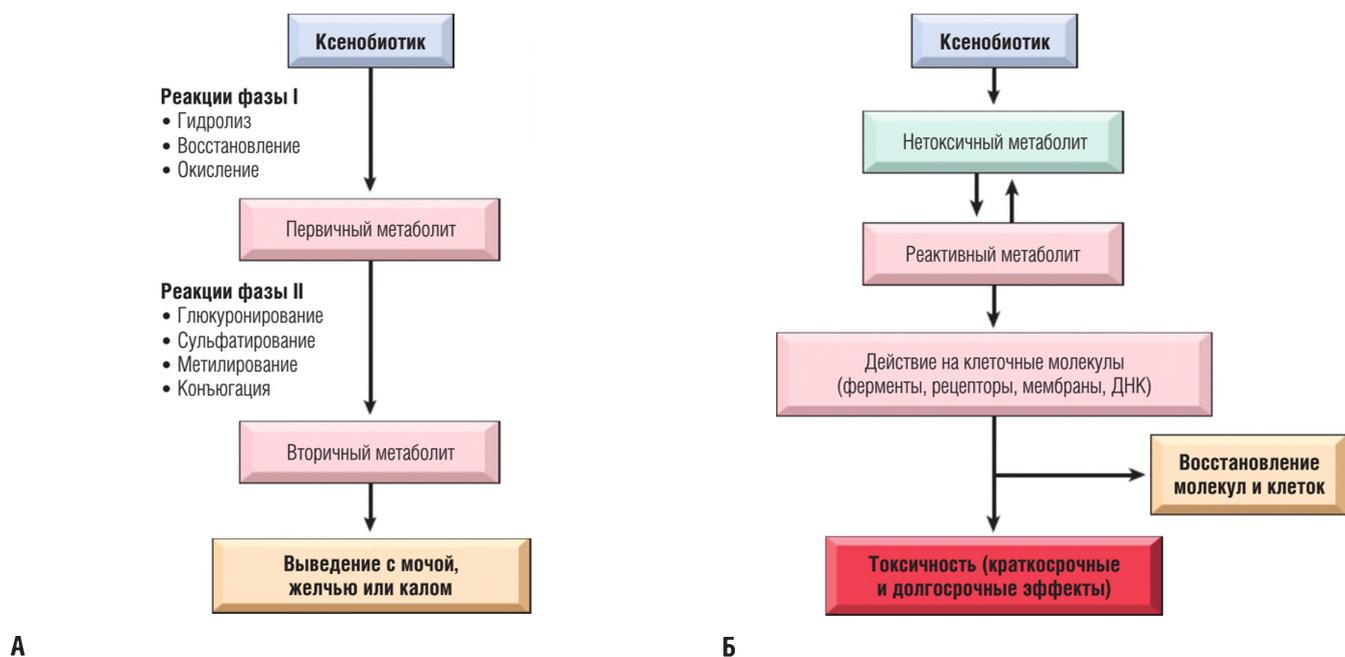


РИС. 9.4 Метаболизм ксенобиотиков. **(А)** Ксенобиотики могут метаболизироваться в нетоксичные метаболиты и выводиться из организма (детоксикация). **(Б)** Метаболизм ксенобиотиков может приводить к активации реактивных метаболитов, токсичных для компонентов клетки. При неэффективности процесса восстановления развиваются краткосрочные и долгосрочные эффекты. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота [Hodgson E.: A Text-book of Modern Toxicology, 3rd ed. Hoboken, NJ, Wiley, 2004].

с участием этой системы. Индукторами ферментов являются химические вещества окружающей среды, лекарства, курение и гормоны. Соблюдение постов или голодание, напротив, могут снизить их активность.

Индукторы СYP связываются с ядерными рецепторами, которые затем гетеромеризуются с ретиноидным X-рецептором (RXR), образуя транскрипционный комплекс активации. Он связывается с промотором, расположенным в области 5'-конца гена СYP [10]. Ядерными рецепторами, участвующими в индукции ответа СYP, могут быть арил-гидрокарбонный рецептор, рецепторы активации пролиферации пероксисом (PPAR) и два орфановых ядерных рецептора — конститутивный рецептор андростанов (CAR) и прегнан-X-рецептор (PXR).

Этот краткий обзор общих механизмов токсичности позволяет перейти к обсуждению болезней среды, представленных в данной главе.

Загрязнение окружающей среды

ЗАГРЯЗНЕНИЕ ВОЗДУХА

Воздух — жизненно необходимый компонент. Однако он часто несет в себе множество потенциальных опасностей. Микроорганизмы воздуха, контаминирующие пищу и воду, давно являются основными причинами заболеваемости и смертности, особенно в развивающихся странах. В воздухе содержатся также химические загрязнители и твердые частицы, главным обра-

зом в индустриальных странах. Рассмотрим опасность, которую несет в себе воздух открытых пространств и помещений.

Загрязнение атмосферного воздуха

Окружающий воздух в индустриальных странах контаминирован смесью газов и отдельных загрязнителей, особенно в крупных городах и вблизи предприятий тяжелой промышленности. В США Environmental Protection Agency отслеживает и устанавливает допустимые верхние границы для шести загрязнителей: диоксида серы, монооксида углерода, озона, диоксида азота, свинца и особых веществ. Вместе эти вещества создают хорошо известный *смог* (дым), который иногда просто душит жителей больших городов, таких как Каир, Лос-Анджелес, Хьюстон, Мехико и Сан-Паоло. Может показаться, что загрязнение воздуха — феномен настоящего времени. Но это не так, еще в 1661 г. Джон Эвелин писал, что жители Лондона страдают от бронхита, пневмонии и туберкулеза, дышат «не чем иным, как грязным и густым туманом, копотью и противными испарениями, что приводит их к тысяче неприятных неудобств, разложению легких и разупорядочению всего организма». Первый закон о контроле состояния окружающей среды, принятый Эдуардом I в 1306 г., был откровенным в своей простоте: «...кто-либо, обнаруженный виновным в сжигании угля, должен понести наказание через отсечение головы». Однако в настоящее время изменились природа и источники загрязнения воздуха, а также способ контроля выбросов.

Основной вред загрязнение воздуха наносит легким, хотя нередко наблюдают поражение многих систем органов (см. обсуждение отравления свинцом и воз-

действия монооксида углерода в этой главе). Заболевания легких, вызванные загрязнением воздуха, обсуждены в главе 15. Основные последствия загрязнения атмосферного воздуха приведены в табл. 9.1. В данной главе рассмотрены озон, диоксид серы, аэрозоли и монооксид углерода.

Озон. Взаимодействие солнечных УФ-лучей и кислорода (O₂) в стратосфере приводит к образованию озона (O₃), который накапливается в так называемом озоновом слое в 15–50 км над поверхностью Земли. Этот слой защищает жизнь на Земле, поглощая наиболее опасные спектры солнечных УФ-лучей. В течение последних 30 лет уменьшились как толщина, так и площадь озонового слоя стратосферы из-за широкого использования аэрозолей. Последние перемещаются в верхние слои атмосферы и участвуют в химических реакциях, разрушающих озон. Наиболее заметно истощение озонового слоя над полярными регионами, в частности над Антарктидой, в зимние месяцы. Признание проблемы привело к запрету применения хлорфторуглеродов в аэрозолях и их замене на гидрофторалканы с целью уменьшения размеров озоновых дыр.

Озон, накапливающийся в нижних слоях атмосферы (*приземный озон*), является одним из самых пагубных загрязнителей воздуха (см. рис. 9.2В). Приземный озон — это газ, образующийся в результате реакции оксидов азота и летучих органических соединений под действием солнечного света. Эти химические вещества выделяются в виде промышленных выбросов и выхлопных газов транспортных средств. Токсичность озона в значительной степени опосредована образованием свободных радикалов, повреждающих эпители-

альные клетки дыхательных путей, в т.ч. альвеоциты типа I, и вызывающих выделение медиаторов воспаления. У здоровых людей, подвергшихся воздействию озона, развиваются воспаление верхних дыхательных путей и незначительные легочные симптомы (снижение функции легких и неприятное ощущение тяжести в груди). Но для лиц, страдающих астмой или эмфиземой, такое воздействие более опасно. Озон-индуцированная астма связана с гиперреактивностью дыхательных путей и нейтрофилией [11].

Даже низкие уровни озона могут привести к пагубным последствиям для функции легких у здоровых людей при сочетании с другими загрязнителями воздуха. К сожалению, поллютанты часто комбинируются, образуя истинно ядовитую смесь из озона и других веществ, например *диоксида серы* и твердых частиц. Диоксид серы выделяется на электростанциях при сжигании угля и нефти, при выплавке меди и в качестве побочного продукта производства бумажных комбинатов. Попадая в воздух, диоксид серы может быть преобразован в серную кислоту и триоксид серы, вызывающие жжение в носу и горле, трудности дыхания и приступы астмы у восприимчивых лиц.

Твердые частицы (сажа) выбрасываются в воздух электростанциями, работающими на угле и нефти, при сжигании этих видов топлива в промышленных процессах и с выхлопными газами дизельных двигателей. Воздействие твердых частиц было основной причиной заболеваемости и смертности при загрязнении воздуха в Лондоне в 1952 и 1962 гг. Химические и физические свойства твердых частиц исследованы не полностью, но установлено, что мелкие частицы диаметром менее 10 мкм являются наиболее опасны-

ТАБЛИЦА 9.1 Влияние загрязнения атмосферного воздуха на здоровье

Загрязняющий агент	Популяция риска	Эффекты
Озон	Здоровые взрослые и дети Спортсмены, уличные рабочие Больные астмой	Снижение функции легких Увеличение реактивности дыхательных путей Воспаление легких Уменьшение переносимости физических нагрузок Увеличение частоты госпитализаций
Диоксид азота	Здоровые взрослые Больные астмой Дети	Увеличение реактивности дыхательных путей Снижение функции легких Увеличение частоты респираторных инфекций
Диоксид серы	Здоровые взрослые Пациенты с хроническими болезнями легких Больные астмой	Увеличение выраженности респираторных симптомов Повышенная смертность Снижение функции легких Увеличение частоты госпитализаций
Кислотные аэрозоли	Здоровые взрослые Дети Больные астмой	Нарушение мукоцилиарного клиренса Увеличение частоты респираторных инфекций Снижение функции легких Увеличение частоты госпитализаций
Взвеси	Дети Пациенты с хроническими болезнями легких Больные астмой	Увеличение частоты респираторных инфекций Снижение функции легких Увеличение числа приступов Повышенная смертность

[Bascom R et al.: Health effects of outdoor air pollution. Am J Respir Crit Care Med 153:477, 1996.]

ми. Они легко проникают в альвеолы, где фагоцитируются макрофагами и нейтрофилами, высвобождая медиаторы воспаления, такие как воспалительный 1 α -белок макрофагов и эндотелин. Острое воздействие выхлопных газов, содержащих мелкие частицы, может вызывать раздражение глаз, горла и легких, спровоцировать приступы астмы [12] и ишемию миокарда [13]. Напротив, воздействие частиц более 10 мкм в диаметре имеет меньшие последствия, т.к. эти частицы, как правило, задерживаются в полости носа или захватываются мукоцилиарным эпителием дыхательных путей.

Монооксид углерода (СО). СО — нераздражающий, бесцветный, безвкусный газ, не имеющий запаха. Он образуется при неполном окислении углеродных материалов. Его источники в окружающем воздухе — двигатели автомобилей, предприятия, использующие ископаемые виды топлива, древесина и древесный уголь, сжигаемые при недостаточной подаче кислорода, и сигаретный дым. В небольших количествах, неопасных для жизни, монооксид углерода часто встречается в окружающем воздухе и может вызывать нарушение функции дыхания. Однако у людей, работающих в замкнутом пространстве, например в туннелях и подземных гаражах с сильным воздействием паров, и у кассиров на платных шоссе может развиваться хроническое отравление. СО является загрязнителем воздуха, но он также может стать причиной случайной и суицидальной смерти. В небольшом закрытом гараже выхлопные газы автомобиля могут привести к летальной коме в течение 5 мин. СО — это удушающий газ, который вызывает смерть, подавляя ЦНС. В этом и заключается его коварство: жертвы часто не чувствуют опасность и не в состоянии помочь себе. Гемоглобин имеет в 200 раз большее сродство к СО, чем к кислороду, и гемоглобин, соединившись с СО, образует карбоксигемоглобин, который уже не несет в себе кислород. Системная гипоксия развивается, когда 20–30% гемоглобина связывается с СО, а при 60–70% наступают потеря сознания и смерть.

Морфология. Хроническое отравление СО связано с образованием карбоксигемоглобина, который представляет собой стабильную структуру. При постоянном воздействии даже малых количеств СО в крови происходит кумуляция карбоксигемоглобина до угрожающих жизни концентраций. Медленно возникающая гипоксия может опосредовать развитие широкого спектра ишемических изменений в ЦНС; они особенно заметны в базальных ганглиях и лентиккулярном ядре. При прекращении воздействия этого газа пациент обычно выздоравливает, но часто остаются неврологические последствия: нарушения памяти, зрения, слуха и речи. Диагностика отравления угарным газом принципиально зависит от идентификации значимого уровня карбоксигемоглобина в крови.

Острое отравление СО обычно происходит случайным или при попытках самоубийства. У лиц с белым цветом кожи острое отравление проявляется характерным генерализованным покраснением кожи и слизистых оболочек до вишнево-красного цвета из-за повышения концентрации карбоксигемоглобина. При быстром наступлении смерти морфологических изменений

может не быть; при более длительном воздействии отмечают отек головного мозга с точечными геморрагиями и изменением нейронов, вызванным гипоксией. Морфологические изменения являются неспецифическими и свидетельствуют о системной гипоксии.

Загрязнение воздуха в помещении

Поскольку человек все больше пытается оградить себя от окружающей среды, находясь в закрытых помещениях, загрязнение воздуха внутри них приобретает большое значение. Наиболее распространенный загрязнитель — *табачный дым* (см. далее), но также имеют значение СО, диоксид азота (загрязнители атмосферного воздуха) и *асбест* (см. главу 15). Летучие вещества, содержащие полициклические ароматические углеводороды, образованные из пищевых масел и при сжигании угля, являются важными загрязняющими веществами воздуха в помещениях в некоторых районах Китая. Другие загрязняющие агенты здесь будут описаны кратко.

Древесный дым, содержащий различные оксиды азота и частицы углерода, — раздражитель, предрасполагающий к инфекциям легких и нередко содержащий канцерогенные полициклические углеводороды. В *биоаэрозолях* могут содержаться микроорганизмы, способные вызывать инфекционные заболевания, например болезнь легионеров, вирусную пневмонию и обычную простуду. Также к веществам, загрязняющим воздух в помещениях, относятся менее грозные, но неприятные аллергены шерсти домашних животных, пылевых клещей, грибов и плесени, обуславливающие риниты, раздражение глаз и даже бронхиальную астму. **Радон** — радиоактивный газ, возникающий при распаде урана, широко распространен в почве и зданиях. Радон может вызывать рак легких у рабочих на урановых шахтах, но маловероятно, что его постоянное присутствие в зданиях в низких концентрациях увеличивает риск развития рака легких, по крайней мере, у некурящих лиц. Воздействием *формальдегида*, используемого в производстве мебели, клея и т.д., становится частой проблемой для здоровья у беженцев при природных катастрофах, живущих в плохо вентилируемых трейлерах. Много таких случаев наблюдали в семьях, вынужденных покинуть свои дома после урагана «Катрина», который обрушился на юго-восток США в 2005 г. При концентрации $0,1 \times 10^{-6}$ частиц и выше вещество вызывает затруднение дыхания, ощущение жжения в глазах и горле и может провоцировать приступы астмы. Формальдегид является канцерогеном для людей и животных. Наконец, существует так называемый *синдром больного здания*, который может быть следствием воздействия одного или нескольких уже упоминавшихся загрязняющих веществ в закрытых помещениях или результатом плохой вентиляции.

МЕТАЛЛЫ КАК ЗАГРЯЗНИТЕЛИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Свинец, ртуть, мышьяк и кадмий — тяжелые металлы, наиболее часто оказывающие неблагоприятное воздействие на человека.

Свинец

Свинец попадает в организм при вдыхании загрязненного воздуха, с продуктами питания и водой. Основными источниками свинца в окружающей среде в XX в. были бытовые краски и бензин. Хотя использование содержащих свинец красок значительно сократилось и бензин со свинцом практически не производят, загрязнение свинцом остается значительной угрозой для здоровья людей, особенно детей. Внимание общественности к опасности свинца в 2007 г. привлек крупномасштабный отзыв из продажи игрушек, содержащих свинец. Существует множество источников свинца во внешней среде: шахты, литейные цеха, батарейки и аэрозольные краски, которые относятся к профессиональным вредностям. Отшелушивающиеся от стен в старых домах свинцовые краски и загрязнение почвы — основные причины отравления детей (ребенок может проглотить до 200 мг свинца в день). За последние 30 лет средний уровень свинца в крови у детей дошкольного возраста в США снизился с 15 мкг/дл до < 2 мкг/дл. Однако содержание свинца в крови детей, проживающих в старых домах со свинцовой краской или загрязненных свинцовой пылью, часто превышает максимально допустимый уровень 10 мкг/дл. Субклиническое отравление свинцом может произойти у детей, подвергшихся воздействию свинца уровнем ниже 10 мкг/дл, что ассоциируется со снижением интеллектуальных способностей, поведенческими проблемами (гиперактивностью и слабыми организационными навыками) [14, 15]. Отравление свинцом у взрослых происходит в рамках их профессиональной деятельности: если они работают на производстве аккумуляторов, красок, автомобильных радиаторов и консервных банок. Основные клинические признаки отравления свинцом у детей и взрослых перечислены на рис. 9.5, 9.6.

Большая часть попавшего в организм свинца (80–85%) поглощается костной тканью и развивающимися зубами, где свинец конкурирует с кальцием. Период полураспада свинца в кости — 20–30 лет. Высокое содержание свинца — причина нарушений ЦНС у взрослых и детей, но у взрослых преобладают периферические нейропатии. Организм детей всасывает > 50% потребляемого свинца (по сравнению с ≤ 15% у взрослых); более высокая всасываемость кишечника и более проницаемый гематоэнцефалический барьер у детей обуславливают высокую восприимчивость головного мозга к повреждению. Нейротоксическое воздействие свинца связывают с торможением нейромедиаторов, вызванным нарушением гомеостаза кальция.

Другие результаты воздействия свинца:

- *нарушение нормального ремоделирования хряща и первичных костных балок в эпифизах у детей.* Это приводит к увеличению плотности кости, выявляемому как рентгенопозитивные «свинцовые линии» (рис. 9.7; «свинцовые линии» другого типа появляются на деснах в результате гиперпигментации). Свинец препятствует заживлению переломов в результате увеличения хондрогенеза и задержки минерализации хряща;

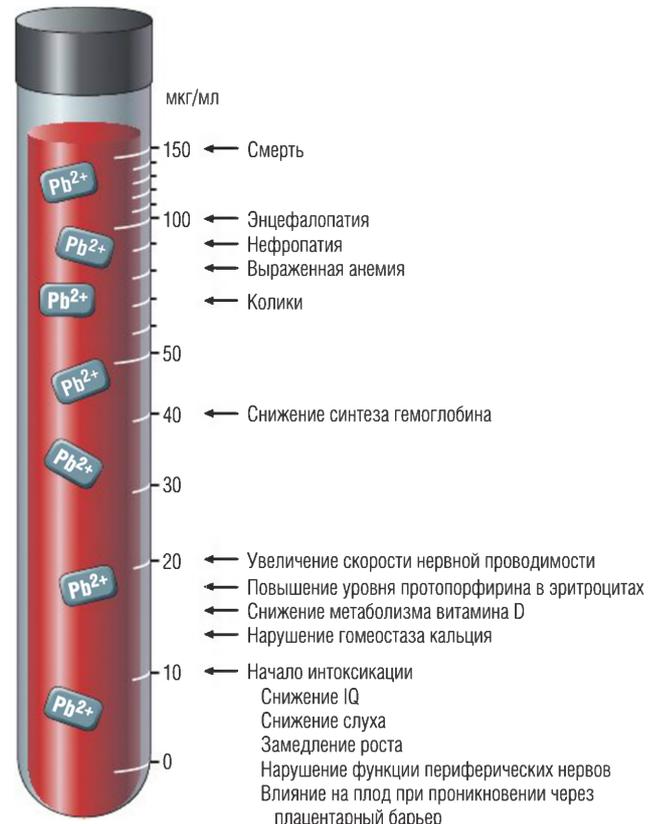


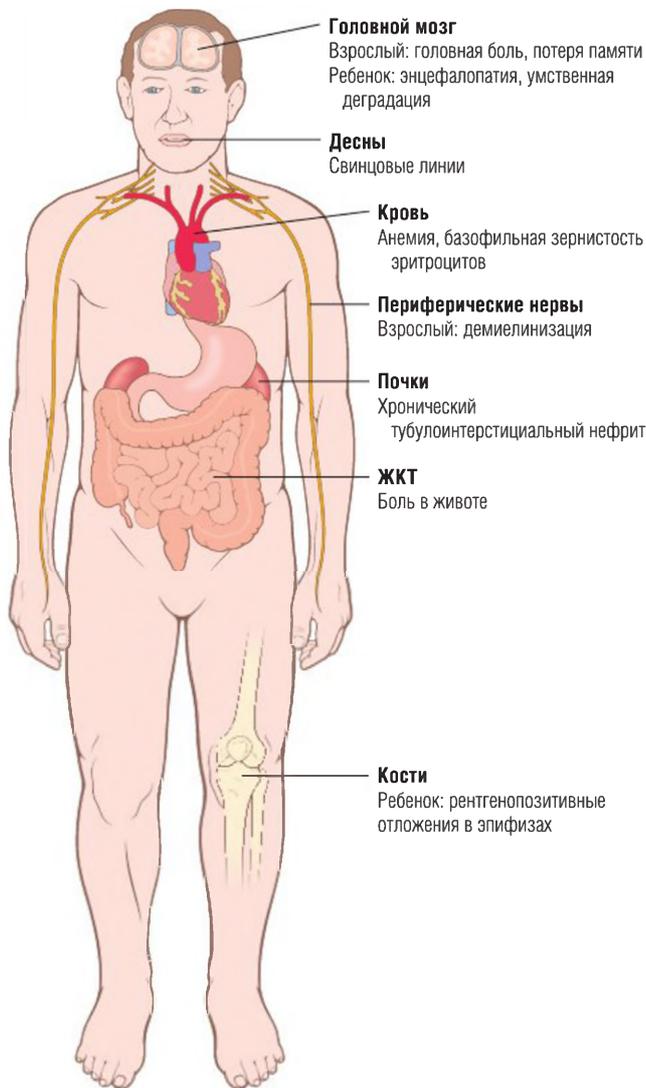
РИС. 9.5 Последствия отравления свинцом у детей в зависимости от его уровня в крови. IQ — коэффициент интеллекта [Bellinger DC, Bellinger AM: Childhood lead poisoning: the tortuous path from science to policy. J Clin Invest 116:853, 2006].

- *ингибирование активности двух ферментов, участвующих в синтезе гема: дегидрогеназы δ-аминолевулиновой кислоты и феррохелатазы.* Феррохелатаза катализирует включение железа в протопорфирин, и ее торможение приводит к увеличению уровня протопорфирина. В результате дефицита гема происходят различные нарушения, например развивается микроцитарная гипохромная анемия вследствие подавления синтеза гемоглобина.

Для правильной диагностики отравления свинцом необходимо помнить о его распространенности. У детей отравление свинцом может быть заподозрено на основании неврологических и поведенческих изменений или необъяснимой анемии с базофильной зернистостью эритроцитов. Для подтверждения диагноза нужно выявление повышенного уровня свинца в крови и свободного (или цинк-связанного) протопорфирина в эритроцитах.

Морфология. Основные анатомические мишени свинца — костный мозг, система кровотока и нервная система, ЖКТ и почки (см. рис. 9.6).

Изменения крови и костного мозга происходят относительно рано и считаются характерными. Ингибирование свинцом феррохелатазы приводит к появлению редких кольцевидных сидеробластов, клеток-предшественников эритроцитов, с митохондриями,



ИСТОЧНИКИ

Профессиональные вредности	Воздействие, не связанное с профессией
Краски в виде спреев	Водоснабжение
Литейное дело	Пыль и кусочки краски
Добыча свинца	Выхлопные газы
Производство аккумуляторов	Городские почвы

РИС. 9.6 Патологические проявления отравления свинцом. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

наполненными гемосидерином, который выявляется при реакции Перлса с образованием берлинской лазури. В периферической крови нарушение синтеза гемоглобина проявляется микроцитарной гипохромной анемией, часто сопровождающейся умеренным гемолизом. При этом в эритроцитах определяется точечная базофильная зернистость.

Поражение головного мозга характерно для детей. Оно может быть легким, с незначимыми нарушениями, или массивным и даже фатальным. У маленьких детей описаны сенсорные, моторные, интеллектуальные и психологические нарушения, в т.ч. снижение IQ, затруднение обучения, задержка психомоторного развития, слепота, а в более тяжелых случаях — психозы, судороги и кома (см. рис. 9.5). Отравление беременной женщины свинцом может привести к нарушению раз-



РИС. 9.7 Отравление свинцом. Нарушение ремоделирования кальцинированных хрящей эпифизов кисти (стрелки) приводит к значительному повышению их рентгеноконтрастности. Эпифизы рентгеноконтрастны как кортикальная кость [предоставлено Dr. G. W. Dietz, Department of Radiology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

вития мозга у плода. Анатомические изменения, лежащие в основе более легких функциональных нарушений, обнаружить сложно, но существуют опасения, что некоторые дефекты могут приобретать постоянный характер. При более тяжелом поражении выявляют заметный отек мозга, демиелинизацию белого вещества мозга и мозжечка, а также некрозы кортикальных нейронов, сопровождаемые диффузной пролиферацией астроцитов. У взрослых поражение ЦНС диагностируют реже, но часто развивается периферическая демиелинизирующая нейропатия, обычно затрагивающая моторную иннервацию наиболее активных мышц. Как правило, первыми поражаются разгибательные мышцы кисти и пальцев, затем малоберцовые мышцы (симптомы «свисающая кисть» и «свисающая стопа»).

Поражение ЖКТ также является важной составляющей клинических проявлений. «Свинцовые» колики характеризуются чрезвычайно тяжелыми абдоминальными болями с нечеткой локализацией.

В почках возможно повреждение эпителия проксимальных канальцев с внутриадерными включениями свинца. Хроническое поражение почек приводит к интерстициальному фиброзу и почечной недостаточности, а снижение выделения мочевой кислоты — к развитию подагры («свинцовая» подагра).

Ртуть

На протяжении всего периода существования человечества ртуть применяли самым различным образом: в качестве красителя для наскальных рисунков, косметического средства, лекарства для лечения сифилиса и компонента мочегонных препаратов. Алхимики безуспешно пытались получить из ртути золото. В течение многих лет было известно, что при вдыхании

паров ртути возникает отравление, последствиями которого могут быть тремор, гингивит и эксцентричное поведение (как у Безумного Шляпника в книге «Алиса в Стране чудес»). Ртуть существует в трех формах: *металлическая ртуть* (называемая ртутью), *неорганическая ртуть* (в основном хлорид ртути) и *органическая ртуть* (в основном метилированная ртуть). В настоящее время основными источниками ртути, попадающей в организм человека, являются загрязненная рыба и стоматологическая амальгама, испускающая ртутные пары (профессиональная вредность для дантистов). В некоторых странах ртуть используют при добыче золота, загрязняя при этом источники воды.

Неорганическая ртуть, образующаяся во время естественной дегазации разломов земной коры или в результате промышленного загрязнения, при участии бактерий превращается в органические соединения, например метилированную ртуть.

Органическая ртуть попадает в пищевую цепочку, причем уровень метилированной ртути может быть в миллион раз выше, чем в окружающей воде, у плотоядных рыб, например меч-рыбы, акулы и луфаря. Употребление в пищу рыбы после загрязнения метилированной ртутью залива Минамата и реки Агано в Японии и употребление хлеба из зерна, обработанного фунгицидными средствами на основе метилированной ртути, в Ираке в 1971 г. привели к повсеместной заболеваемости и смертности от отравления ртутью. Заболевание в Минамате получило название *болезнь Минамата*. Она характеризуется церебральным параличом, глухотой, слепотой и выраженными нарушениями ЦНС у детей (при внутриутробном поражении ртутью). По неизвестной причине развивающийся мозг особенно чувствителен к ртути. Липофильность метилированной ртути и металлической ртути способствует накоплению их в мозге, нарушению нейромоторных, когнитивных и поведенческих функций [16]. Ртуть обладает высоким сродством к тиоловым группам — свойством, которое обуславливает ее токсичность. Внутриклеточный глутатион, выступающий в качестве поставщика тиоловых групп, является основным защитным механизмом при поражениях ЦНС и почек, вызванных ртутью.

Ртуть по-прежнему попадает в окружающую среду при работе электростанций и из других промышленных источников. Есть серьезные опасения относительно последствий хронического воздействия низких концентраций метилированной ртути, находящейся в продуктах питания.

Для защиты от потенциальных повреждений мозга плода Centers for Disease Control and Prevention рекомендовали беременным женщинам свести к минимуму потребление рыбы, способной накапливать ртуть. Велось много споров о возможной связи между тимеросалом (смесью, содержащей этиловую ртуть, которую до недавнего времени использовали в качестве консерванта в некоторых вакцинах) и развитием аутизма, но многочисленные исследования не смогли найти доказательств причинно-следственной связи [17].

Мышьяк

Мышьяк часто использовали в Италии эпохи Возрождения для отравления, особо преуспели в его применении члены семей Борджиа и Медичи. Поскольку к мышьяку как средству убийства прибегали в королевских семьях, его стали называть «яд королей и король ядов» [18]. В настоящее время умышленные отравления мышьяком регистрируют крайне редко, но загрязнение мышьяком представляет серьезную проблему для здоровья людей во многих странах. Мышьяк в чистом виде содержится в почве и воде, его используют при консервации древесины, изготовлении гербицидов и других сельскохозяйственных продуктов. Мышьяк может попадать в окружающую среду из шахт и отходов металлургического производства. Его также применяют в китайской и индийской медицине, а триоксид мышьяка является препаратом выбора при рецидивирующей острой промиелоцитарной лейкемии. Высокие концентрации мышьяка содержатся в грунтовой воде, используемой в качестве питьевой в таких странах, как Бангладеш, Чили и Китай (в Бангладеш около 35–77 млн жителей пьют воду, загрязненную мышьяком).

Наиболее токсичные формы мышьяка — трехвалентные соединения: триоксид мышьяка, арсенит натрия и трихлорид мышьяка [19]. При попадании в организм большого количества мышьяка развивается острое отравление, которое проявляется тяжелыми нарушениями деятельности ЖКТ, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем и часто приводит к смерти. Эти эффекты могут быть связаны с влиянием на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, т.к. трехвалентный мышьяк замещает фосфаты в АТФ. Нейротропное действие обычно проявляется через 2–8 нед в виде сенсомоторной neuropathии с парестезиями, утратой чувствительности и болью.

Однако наиболее серьезное последствие хронического отравления мышьяком — повышенный риск развития злокачественных опухолей практически в любой ткани, но чаще рака легкого и кожи. Хроническое воздействие мышьяка вызывает изменения кожи в виде гиперпигментации и гиперкератоза. Эти изменения могут развиваться в дальнейшем в базально-клеточную или плоскоклеточную карциному (но не меланому). Опухоли кожи, вызванные мышьяком, отличаются от индуцированных солнечным светом множественностью и ладонно-подошвенной локализацией. Механизм канцерогенеза мышьяка в коже и легких пока не ясен, но возможно, задействован защитный механизм вырезания нуклеотидов при повреждении ДНК [18]. Последние исследования показали, что хроническое воздействие мышьяка из питьевой воды может привести и к доброкачественным заболеваниям дыхательных путей [20].

Кадмий

Кадмий — относительно современный токсичный агент. Его источником являются горнодобывающая и гальваническая промышленность, производство ни-

кель-кадмиевых батареек, которые обычно выбрасывают вместе с бытовыми отходами. Кадмий может загрязнять почву и растительность как непосредственно, так и через удобрения и воду для орошения. Для общей популяции основной источник кадмия — пища. Избыточное количество кадмия в организме вызывает обструктивную болезнь легких в результате повреждения альвеолярных макрофагов и поражение почек (начальное повреждение почечных канальцев иногда прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности). Воздействие кадмия также проявляется нарушениями костей, обусловленными потерей кальция. Вода, содержащая кадмий, которую использовали для орошения рисовых полей в Японии, вызывала у женщин в постменопаузе заболевание, известное как итай-итай (комбинация остеопороза, остеомаляции и болезни почек). Воздействие кадмия также ассоциируется с повышенным риском развития рака легких, что наблюдалось у рабочих цинковых заводов и лиц, проживавших вблизи них [21]. Кадмий не обладает прямым повреждающим гены действием, а, скорее всего, вызывает нарушения в ДНК через АФК (см. главу 1). По данным недавнего исследования, 5% населения США старше 20 лет имеют уровень кадмия в моче, который потенциально может вызвать легкое поражение почек и увеличить потери кальция.

Профессиональные риски для здоровья

Ежегодно в США регистрируют более 10 млн профессиональных заболеваний и около 100 тыс. смертей в результате производственных травм и заболеваний. Производственный травматизм является наибольшей проблемой для развивающихся стран, в то время как профессиональные заболевания чаще встречаются в индустриальных. Доля производственных заболеваний в глобальном бремени болезней составляет 13% всех случаев хронической обструктивной болезни легких, 9% — рака легких и 2% — лейкемии. Виды воздействий промышленных токсичных агентов столь же разнообразны, как и виды производств. Воздействия варьируют от простого раздражения слизистой оболочки дыхательных путей формальдегидом или испарениями аммиака до рака легких, индуцированного асбестом, мышьяком или ураном, а также лейкемии, вызванной хроническим отравлением бензолом. Заболевания человека, связанные с производственными вредностями, перечислены в табл. 9.2. Приведем несколько примеров агентов, способствующих развитию профессиональных заболеваний (отравление металлами см. ранее):

ТАБЛИЦА 9.2 Заболевания человека, связанные с производственными вредностями

Объект	Эффекты	Токсин
Сердечно-сосудистая система	Заболевания сердца	Монооксид углерода, свинец, растворители, кобальт, кадмий
Дыхательная система	Рак носа Рак легкого Хроническая обструктивная болезнь легких Гиперчувствительность Раздражение Фиброз	Изопропиловый спирт, древесная пыль Радон, асбест, диоксид кремния, бис(хлорметил)эфир, никель, мышьяк, хром, иприт, уран Зерновая пыль, угольная пыль, кадмий Бериллий, изоцианаты Аммоний, оксиды серы, формальдегид Диоксид кремния, асбест, кобальт
Нервная система	Периферическая нейропатия, атаксическая походка Угнетение центральной нервной системы Катаракта	Растворители, акриламид, метилхлорид, ртуть, свинец, мышьяк, ДДТ Хлородан, талуин, акриламид, ртуть Спирты, кетоны, альдегиды, растворители, УФ-лучи
Мочевыводящая система	Токсичность Рак мочевого пузыря	Ртуть, свинец, эфиры гликоля, растворители Нафтиламиды, 4-аминобифенил, бензидин, резинотехнические изделия
Репродуктивная система	Мужское бесплодие Женское бесплодие/мертворождение Тератогенный эффект	Свинец, фталатные пластмассы, кадмий Кадмий, свинец Ртуть, полихлорированные бифенилы
Система кроветворения	Лейкемия	Бензены
Кожные покровы	Фолликулит и угревидный дерматоз Злокачественные опухоли	Полихлорированные бифенилы, диоксины, гербициды УФ-лучи
Пищеварительная система	Ангиосаркома печени	Винилхлорид

ДДТ — дихлордифенилтрихлорэтан; УФ — ультрафиолетовый.

[Leigh J P et al.: Occupational injury and illness in the United States. Estimates of costs, morbidity, and mortality, Arch Intern Med 157:1557, 1997; Mitchell FL: Hazardous waste. In Rom WN (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1275; Levi PE: Classes of toxic chemicals. In Hodgson E, Levi PE (eds): A Textbook of Modern Toxicology. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 229.]

- *органические растворители* широко используют во всем мире. Некоторые из них, например хлороформ и тетрахлорид углерода, применяют для обезжиривания и химической чистки, удаления красок. Острое воздействие паров органических растворителей может вызывать головокружение и спутанность сознания, приводить к угнетению ЦНС и даже коме. Меньшие концентрации органических растворов обладают токсичностью для печени и почек. У лиц, работающих с резиной, воздействие бензола и 1,3-бутадиена увеличивает риск развития лейкемии. Бензол окисляется в печени CYP2E1 до токсичных метаболитов, нарушающих дифференцировку клеток в костном мозге, вызывая дозозависимую аплазию и острую миелобластную лейкемию;
- *полициклические углеводороды*, высвобождаемые при сгорании природного топлива, особенно во время высокотемпературного сжигания угля и природного газа в сталелитейных печах, также присутствуют в дегте и саже (Персиваль Потт идентифицировал сажу как причину рака мошонки у трубочистов в 1775 г.; см. главу 7). Полициклические углеводороды — наиболее сильные канцерогены; воздействие их увеличивает риск развития рака легких и мочевого пузыря;
- *хлорорганические соединения*. Органические хлориды (и галогенизированные органические соединения в целом) — синтетические липофильные вещества, устойчивые к распаду. К хлорорганическим соединениям, используемым в качестве пестицидов, относятся ДДТ, линдан, алдрин и диелдрин. Хлорорганические соединения, не используемые в качестве пестицидов, включают полихлорированные бифенилы и диоксин (2,3,7,8-тетрахлор-дibenzo-*p*-диоксин). ДДТ был запрещен в США в 1973 г., но более чем у 50% американцев в крови определяется *p* — *p'*-ДДЕ, метаболит ДДТ длительного действия. Это вещество обнаруживают у лиц в возрасте 12–19 лет, т.е. рожденных после введения запрета на ДДТ. У значительной части населения США в крови обнаруживают полихлорированные бифенилы, также запрещенные, диоксин и эфиры полибромированных дифенилов (используемые в качестве антипиренов). Большинство хлорорганических соединений поражают эндокринную систему и обладают антиэстрогенной или антиандрогенной активностью. Диоксины и полихлорированные бифенилы могут вызывать поражения кожи, например фолликулиты и угревидный дерматоз — хлоракне (проявляется угревой сыпью, образованием кист, гиперпигментацией и гиперкератозом, как правило на лице и за ушами). Отравление этими веществами также может сопровождаться расстройствами функции печени и ЦНС. Поскольку полихлорированные бифенилы активируют ферментную систему CYP, у рабочих, подверженных воздействию этих веществ, нередко наблюдается изменение метаболизма лекарственных препаратов.

Экологическая катастрофа в Японии и Китае в конце 1960-х гг. была вызвана употреблением рисового масла, загрязненного полихлорированными бифенилами (≈ 2 тыс. человек в каждой стране). Основные симптомы заболевания, названного в Японии Yusho и в Китае Yu-Cheng, — угревидный дерматоз и гиперпигментация кожи и ногтей. Случай отравления диоксином, ставший известным во всем мире, касался кандидата в президенты Украины, у которого появились выраженный угревидный дерматоз и системные симптомы в результате употребления предложенной одним из его политических «друзей» пищи, содержащей диоксины;

- *минеральная пыль*. Ее вдыхание вызывает хронические неопухольевые заболевания легких, названные пневмокониозами (см. главу 15). Этим термином называют также болезни, вызванные органическими и неорганическими макрочастицами и индуцированные химическим паром и дымом. Наиболее часто пневмокониозы обусловлены вдыханием минеральной пыли: *угольной* (добыча каменного угля), *кварцевой* (пескоструйная очистка, дробление камней), *асбестовой* (горная промышленность, изоляционные работы) и *бериллиевой* (горная промышленность, различные производства). Воздействие этих веществ практически всегда происходит на рабочем месте. Однако повышенный риск развития злокачественных опухолей в результате контакта с асбестом распространяется и на членов семей рабочих и других людей (вне рабочего места);
- *винилхлорид*, используемый при синтезе поливиниловых смол, ассоциируется с развитием ангиосаркомы печени — редкой опухоли данного органа;
- *фталаты*. При воздействии фталатов на лабораторных животных отмечают развитие выраженных эндокринных нарушений и синдрома тестикулярной дисгенезии (проявляется гипоспадией, крипторхизмом и аномалиями тестикулярных клеток неизвестной природы). Фталаты — пластификаторы, широко используемые при производстве гибких пластмасс (например, пищевых оберток) и медицинских контейнеров (например, пакетов для сыворотки и крови). Существует предположение, что новорожденные могут получать большие дозы фталатов из контейнеров с кровью и ее компонентами при переливании крови, однако влияние фталатов на человека точно не установлено.

Воздействие табака

Курение табака — самая распространенная экзогенная причина онкологических заболеваний человека, ассоциированная с раком легких в 90% случаев, но «бездымный» табак (нюхательный, жевательный) также вреден для здоровья и считается фактором риска развития рака полости рта. Вдыхание табака из окружа-

ющего воздуха (пассивное курение) может вызвать рак легкого даже у некурящих лиц [22]. Курение — причина более 5 млн смертей в год во всем мире, курящие индивиды умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, различных злокачественных опухолей и хронических болезней органов дыхания, что в результате приводит к потере 35 млн лет жизни. Ожидают, что в 2020 г. ежегодное количество смертей, связанных с курением, достигнет 8 млн; увеличение произойдет в основном за счет развивающихся стран. Установлено, что из живущих в настоящее время людей ≈ 500 млн умрут от болезней, связанных с курением. Только в США результатом курения становится более 400 тыс. летальных исходов ежегодно, $\approx 30\%$ из которых — от рака легкого. Около 70% курящих живут всего в 10 странах: Китай (30%), Индия (10%), затем следуют Индонезия, Россия, США, Япония, Бразилия, Бангладеш, Германия и Турция.

Курение — самая предотвратимая причина смерти человека — уменьшает длительность жизни, при этом эффект дозозависимый. Например, 80% некурящего населения доживают до 70 лет, но только $\approx 50\%$ курящих лиц достигают этого возраста (рис. 9.8). К счастью, распространенность курения среди американских подростков снижается. Однако последние опросы показывают, что 7, 14 и 22% учащихся 8, 10 и 12-х классов соответственно использовали табачные изделия в течение месяца до анкетирования. Увеличение возраста начала курения снижает риск рака легких и других видов злокачественных опухолей в будущем. Прекращение курения значительно уменьшает общую смертность и риск смерти от сердечно-сосудистых заболева-

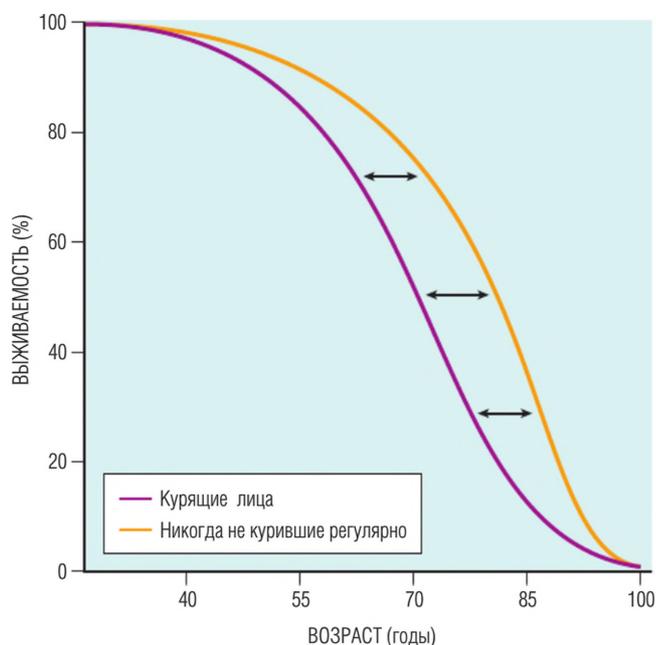


РИС. 9.8 Влияние курения на выживаемость. Исследование, посвященное сравнению смертности по возрастам среди курящих и некурящих лиц (British Doctors Study). В возрасте 75 лет разница в выживаемости среди курящих и некурящих составила 7,5 года [Stewart BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003].

ний через 5 лет. Показатели смертности от рака легких снижаются через 5 лет на 21%, но повышенный риск сохраняется еще 30 лет [22].

В табачном дыме содержится большое количество потенциально вредных компонентов, а в самом табаке — от 2000 до 4000 веществ, более 60 из которых канцерогены. В табл. 9.3 перечислена лишь часть их и отражены различные виды повреждений, вызываемых этими веществами. Никотин — алкалоид, присутствующий в листьях табака, — не является прямой причиной связанных с табаком болезней, но именно он обуславливает привыкание. Без него прекратить курить было бы просто. Никотин связывается с рецепторами в головном мозге и за счет высвобождения катехоламинов вызывает быстрые эффекты курения, например учащение сердечных сокращений и повышение артериального давления, увеличение силы сердечного сокращения и сердечного выброса. Самые частые заболевания, связанные с курением сигарет, — это заболевания легких, включающие эмфизему, хронический бронхит и рак легкого (см. главу 15). Курение сигарет также ассоциируется с развитием атеросклероза, инфаркта миокарда и рака губы, полости рта, глотки, пищевода, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почек и шейки матки. Побочные эффекты курения для различных систем органов показаны на рис. 9.9.

Курение и рак легких. Компоненты табачного дыма оказывают прямое раздражающее действие на слизистую оболочку трахеи и бронхов, приводя к развитию воспаления и повышенной секреции слизи (бронхиту). Сигаретный дым также вызывает миграцию лейкоцитов в легкие и увеличение местной продукции эластазы с последующим повреждением легочной тка-

ТАБЛИЦА 9.3 Эффекты отдельных компонентов табачного дыма

Вещества	Эффекты
Смола	Канцерогенез
Полициклические ароматические углеводороды	Канцерогенез
Никотин	Стимуляция и депрессия ганглиев, промоция опухолей
Фенол	Промоция опухолей, раздражение слизистых оболочек
Бензопирен	Канцерогенез
Монооксид углерода	Нарушение транспорта и поглощения кислорода
Формальдегид	Токсическое действие на реснички, раздражение слизистых оболочек
Оксиды азота	Токсическое действие на реснички, раздражение слизистых оболочек
Нитрозамин	Канцерогенез

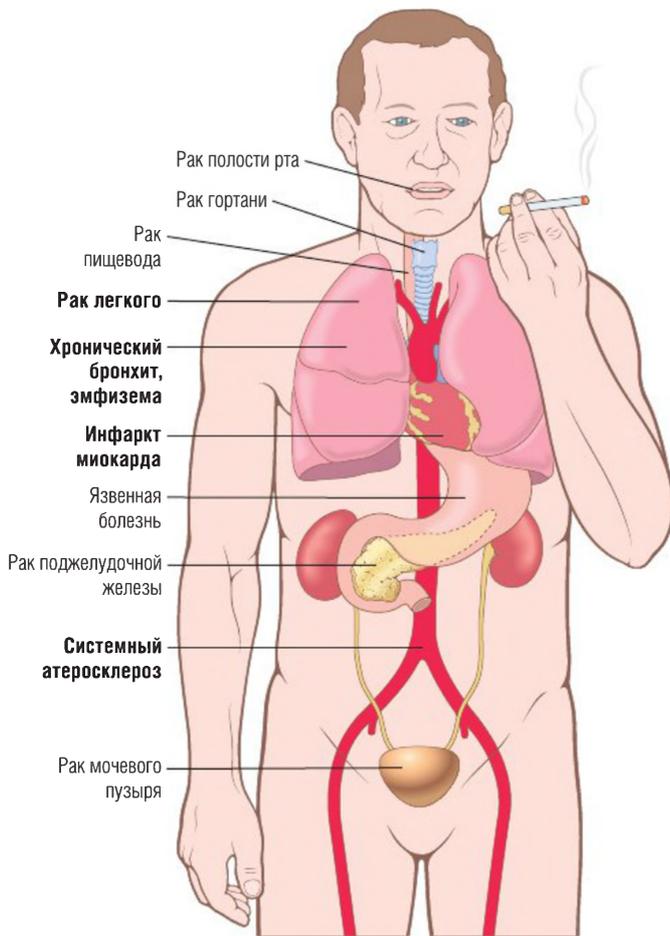


РИС. 9.9 Неблагоприятные последствия курения (наиболее распространенные выделены жирным шрифтом).

ни, что приводит к эмфиземе. Компоненты табачного дыма, в частности полициклические углеводороды и нитрозамины (табл. 9.4), являются сильными канцерогенами для животных и, вероятно, принимают непосредственное участие в развитии рака легкого у человека (см. главу 15). Ферменты системы СУР фазы I и фазы II повышают растворимость в воде канцерогенных веществ, способствуя их выделению. Однако некоторые промежуточные вещества СУР являются электрофильными и образуют ДНК-аддукты. Если такие аддукты сохраняются, они могут вызвать мутации в онкогенах и генах-супрессорах опухолей, таких как *K-Ras* и *p53* [23] соответственно. Риск развития рака легких связан с интенсивностью курения, измеряемой в единицах пачка/лет (например, выкуривание одной пачки сигарет в день в течение 20 лет составляет 20 пачка/лет) или в количестве выкуриваемых в день сигарет (рис. 9.10). Кроме того, курение увеличивает опасность других канцерогенных воздействий. Например, у курящих рабочих асбестовых и урановых рудников риск заболевания карциномой легких в 10 раз выше, чем у некурящих; подобное взаимодействие существует между потреблением табака и алкоголя при развитии рака полости рта (см. далее).

ТАБЛИЦА 9.4 Органоспецифические канцерогены табачного дыма

Орган	Канцероген
Легкие, гортань	Полициклические ароматические углеводороды, NNK, полоний-210
Пищевод	NNN
Поджелудочная железа	NNK (?)
Мочевой пузырь	4-аминобифенил, 2-нафтамин
Полость рта (курение)	Полициклические ароматические углеводороды, NNK, NNN
Полость рта (жевательный табак)	NNK, NNN, полоний-210

NNK — 4-(метилнитрозоамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон; NNN — *N*-нитрозонорникотин.

[Szczesny LB, Holbrook JH: Cigarette smoking. In Rom WH (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1211.]

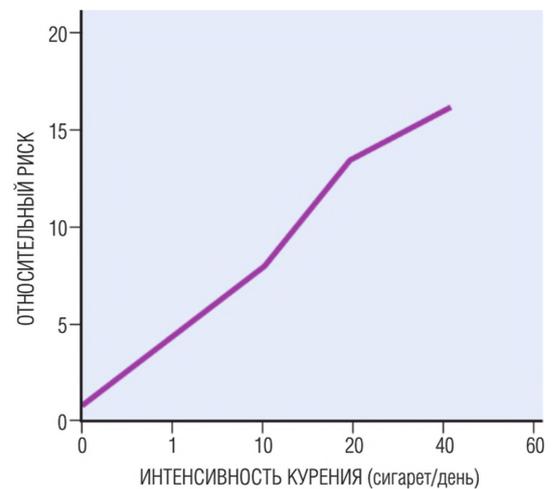


РИС. 9.10 Риск развития рака легкого в зависимости от количества выкуриваемых сигарет [Stewart BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003].

Курение и другие заболевания. Помимо рака легких употребление табака является фактором риска развития рака полости рта, пищевода, поджелудочной железы и мочевого пузыря. В развитии рака гортани происходит взаимодействие табачного дыма и бездымного табака с алкоголем. Сочетание этих агентов оказывает мультипликативный эффект на риск развития данной опухоли (рис. 9.11).

Курение сигарет тесно связано с развитием атеросклероза и его основного осложнения — инфаркта миокарда. Механизмы, вероятно, включают повышенную агрегацию тромбоцитов и сниженное обеспечение миокарда кислородом (из-за заболевания легких в сочетании с гипоксией, обусловленной наличием СО в сигаретном дыме), сопровождающиеся увеличением потребления кислорода и снижением порога фибрилляции желудочков. Курение мультипликативно повы-

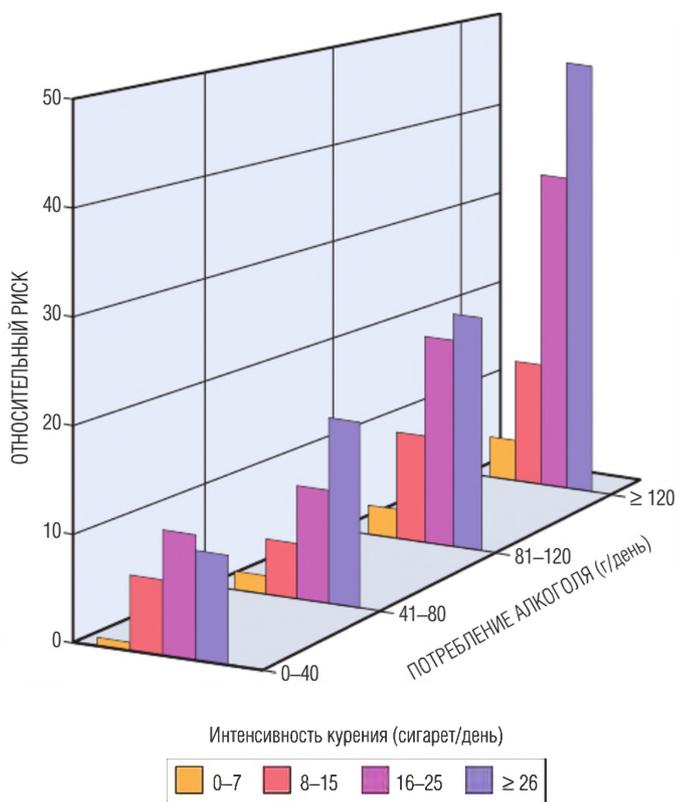


РИС. 9.11 Многократное увеличение риска развития рака гортани при взаимодействии табачного дыма и алкоголя [Stewart BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003].

шает частоту развития инфаркта миокарда при сочетании с артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией.

У беременных женщин курение повышает риск самопроизвольных аборт и преждевременных родов и приводит к внутриутробной задержке роста плода (см. главу 10), однако если женщина бросает курить до беременности, масса тела ребенка при рождении соответствует норме.

Воздействие табачного дыма приводит к таким же пагубным последствиям, как и при активном курении. Предполагают, что относительный риск развития рака легких у некурящих, на которых воздействует сигаретный дым, примерно в 1,3 раза выше, чем у некурящих, не подвергающихся такому воздействию. Ежегодно в США ≈ 3000 некурящих в возрасте старше 35 лет умирают от рака легких в результате пассивного курения. Еще более значительным является повышение риска развития коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда. Исследования показывают, что в США 30–60 тыс. случаев сердечной смерти в год связаны с пассивным курением. Вдыхание дыма некурящими можно определить по уровню котинина (метаболита никотина) в крови. Средний уровень котинина у некурящих снизился в течение последних 10 лет более чем на 60%, но воздействие табачного дыма в доме, особенно на детей, остается серьезной проблемой общественного здравоохранения.

Воздействие алкоголя

Потребление алкоголя в умеренных количествах, как правило, безвредно, но злоупотребление приводит к серьезным физическим и психологическим нарушениям. В этом разделе описаны этапы метаболизма этанола и основные последствия злоупотребления им.

Злоупотребление алкогольными напитками — наиболее распространенная проблема, которая отнимает намного больше жизней, чем кокаин и героин. Около 50% взрослых в западном мире употребляют спиртное, и от 5 до 10% страдают хроническим алкоголизмом. В США более 10 млн больных хроническим алкоголизмом, что приводит к более чем 100 тыс. смертей ежегодно. Свыше 50% из них наступают в результате несчастных случаев, вызванных управлением автомобилем в состоянии опьянения, или убийств и самоубийств. Ежегодно от цирроза печени умирают ≈ 15 тыс. человек. Во всем мире алкоголь является причиной $\approx 1,8$ млн смертей в год (3,2% всех смертей). После употребления этанол всасывается в неизменном виде в желудке и тонкой кишке, затем распределяется по всем тканям и жидкостям тела. Менее 10% этанола выводится в неизменном виде с мочой, потом и при дыхании. Количество выдыхаемого этанола пропорционально его содержанию в крови, что лежит в основе *дыхательной пробы*, используемой правоохранительными службами. Концентрация этанола в крови, равная 80 мг/дл, — порог, соответствующий определению вождения в нетрезвом виде (в США). Для среднего человека этой концентрации можно достичь после потребления трех стандартных напитков: ≈ 1 л пива, 0,443 л вина или 0,118–0,148 л крепких спиртных напитков. При достижении концентрации 200 мг/дл возникает сонливость, 300 мг/дл — ступор, а при более высокой — кома с возможной остановкой дыхания. Лица, страдающие хроническим алкоголизмом, могут переносить концентрацию порядка 700 мг/дл. Такая устойчивость частично объясняется ускоренным метаболизмом этанола за счет 5–10-кратной индукции СУР в печени (см. далее). Эффекты алкоголя также зависят от возраста, пола и количества жира в организме.

Большая часть этанола в крови биотрансформируется в ацетальдегид тремя ферментными системами в печени: *алкогольдегидрогеназой*, *микросомальной этанолокисляющей системой* и *каталазой* (рис. 9.12). Основной ферментной системой, участвующей в метаболизме этанола, является алкогольдегидрогеназа в цитозоле гепатоцитов. При высоком уровне этанола в крови в его метаболизм включается микросомальная этанолокисляющая система. Каталаза, использующая перекись водорода в качестве субстрата, имеет второстепенное значение, т.к. с ее помощью в печени метаболизируется не более 5% этанола. Ацетальдегид, образованный при участии алкогольдегидрогеназы или микросомальной этанолокисляющей системы, преобразуется в *ацетат* с помощью ацетальдегиддегидрогеназы (ALDH), используемой затем в дыхательной цепи митохондрий.

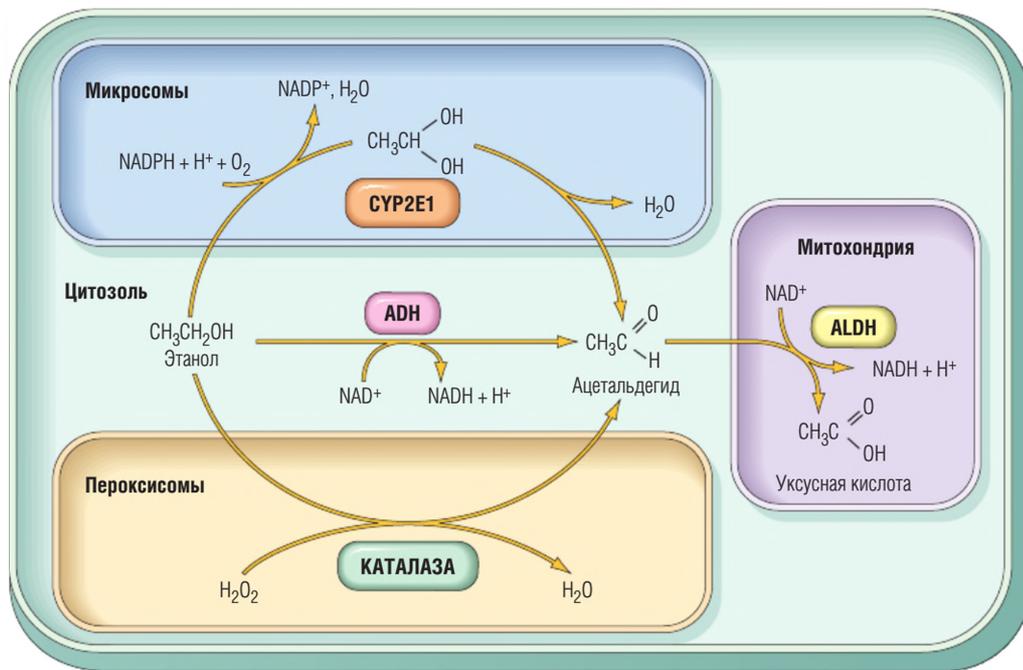


РИС. 9.12 Метаболизм этанола: окисление этанола до ацетальдегида тремя различными путями и образование уксусной кислоты. Обратите внимание, что окисление алкогольдегидрогеназой (ADH) происходит в цитозоле гепатоцита; система цитохрома P450 и его изоформа CYP2E1 находятся в эндоплазматическом ретикулуме (микросомах), а каталаза локализована в пероксисомах. Окисление ацетальдегида ацетальдегиддегидрогеназой (ALDH) происходит в митохондриях. Окисление ADH — самый главный путь; каталаза участвует в метаболизме лишь 5% этанола. Окисление при участии CYP также может приводить к образованию активных форм кислорода (не показано). H_2O_2 — пероксид водорода; NAD — никотинамидадениндинуклеотид; NADH — восстановленный никотинамидадениндинуклеотид; NADP — никотинамидадениндинуклеотидфосфат; NADPH — восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат [Parkinson A: Biotransformation of xenobiotics. In Klassen CD (ed): Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, p 133].

Микросомальная система окисления включает CYP, в частности CYP2E1, локализованный в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Индукция ферментов CYP этанолом объясняет повышенную восприимчивость алкоголиков к другим веществам, метаболизируемым той же ферментной системой, в т.ч. лекарственным препаратам, средствам для наркоза, канцерогенным веществам и промышленным растворителям. Кроме того, когда алкоголь присутствует в крови в высоких концентрациях, он конкурирует с другими субстратами CYP2E1 и может замедлять катаболизм лекарственных веществ, таким образом потенцируя воздействие наркотических, седативных и психоактивных препаратов на ЦНС. Метаболизм этанола имеет ряд токсических эффектов (здесь будут упомянуты лишь главные):

- *ацетальдегид* обладает множеством токсических эффектов, что приводит к острому отравлению алкоголем и развитию рака полости рта. Эффективность метаболизма этанола в популяциях различается в зависимости от уровня экспрессии изоферментов алкогольдегидрогеназы и ALDH и наличия генетических особенностей, изменяющих их активность. Около 50% азиатов имеют очень низкую активность ALDH в связи с заменой лизина на глутамин в остатке 487 (нормальный аллель — ALDH2*1, а неактивный вариант — ALDH2*2). ALDH2*2 является до-

минантным аллелем, т.е. наличие даже одного аллеля ALDH2*2 значительно снижает активность ALDH. Организм лиц, гомозиготных по аллелю ALDH2*2, совершенно не может окислять ацетальдегид, поэтому эти индивиды не переносят алкоголь, испытывая тошноту, приливы, тахикардию и гипервентиляцию после его приема [24];

- окисление этанола алкогольдегидрогеназой снижает количество *никотинамидадениндинуклеотида* (NAD) и увеличивает содержание его восстановленной формы — NADH. NAD необходим для окисления жирных кислот в печени. Его дефицит — главная причина накопления жира в печени алкоголиков. NAD также нужен для преобразования лактата в пируват, а увеличение отношения NADH/NAD у алкоголиков вызывает *метаболический ацидоз* в результате накопления молочной кислоты;
- при метаболизме этанола в печени системой CYP2E1 образуются АФК и вызывается перекисное окисление липидов клеточных мембран. Однако точные механизмы, лежащие в основе клеточного повреждения печени этанолом, до конца не определены. Этанол может вызвать высвобождение эндотоксина (липополисахарида) — продукта грамотрицательных бактерий кишечной флоры. Эндотоксин стимулирует вы-

работку TNF и других цитокинов из циркулирующих макрофагов и клеток Купфера, что приводит к повреждению печени.

Негативным последствием воздействия этанола может быть состояние острого или хронического алкогольного отравления.

Состояние *острого алкогольного отравления* связано с повреждением ЦНС и патологическими изменениями в печени и желудке, обратимыми при длительном воздержании от потребления алкоголя. Даже при умеренном употреблении алкоголя в цитоплазме гепатоцитов накапливаются множественные жировые капли (*жировая дистрофия печени*, или *стеатоз*). Поражения желудка представлены *острым гастритом* и *язвлением*.

На ЦНС этанол действует угнетающе, первоначально поражаются подкорковые структуры (вероятно, ретикулярная формация на вершине ствола мозга), регулирующие активность коры мозга. Затем стимулируется и нарушается корковое, моторное и интеллектуальное поведение. При увеличении уровня этанола в крови угнетаются корковые нейроны, а затем нижележащие мозговые ствольные центры, включая дыхательный центр, тогда происходит остановка дыхания.

Хроническое алкогольное отравление (хронический алкоголизм) вызывает поражение прежде всего печени и желудка, но могут вовлекаться любые органы и ткани. Среди хронических алкоголиков наблюдаются значительная заболеваемость и сокращение продолжительности жизни, преимущественно в связи с повреждением печени, ЖКТ, ЦНС, сердечно-сосудистой системы и поджелудочной железы:

- *печень* — основная мишень при хроническом алкогольном отравлении. Кроме жировой дистрофии печени развиваются алкогольный гепатит и цирроз печени (см. главу 18). Цирроз печени приводит к портальной гипертензии и увеличению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы;
- в *ЖКТ* может начаться массивное кровотечение вследствие гастрита, язвы желудка или варикозного расширения вен пищевода (связанного с циррозом печени), которое может оказаться фатальным;
- у пациентов с хроническим алкоголизмом распространен *дефицит тиамина* (витамина В₁); основные проявления дефицита тиамин — периферическая нейропатия и синдром Вернике–Корсакова (см. табл. 9.9; см. главу 28). Иногда диагностируют атрофию мозга, дегенерацию мозжечка и нейропатию зрительного нерва;
- этанол оказывает также разнообразные воздействия на *сердечно-сосудистую систему*. Поражение миокарда может привести к развитию хронической дилатационной кардиомиопатии, называемой также алкогольной кардиомиопатией (см. главу 12). Хронический алкоголизм также связан с повышенным риском развития артериальной гипертензии. По некоторым данным,

умеренное количество алкоголя ($\approx 20\text{--}30$ г в день, соответствующее ≈ 250 мл вина) увеличивает уровень ЛПВП в сыворотке крови и ингибирует агрегацию тромбоцитов, что предотвращает ишемическую болезнь сердца. Однако чрезмерное употребление спиртного при сопутствующем поражении печени приводит к уменьшению содержания ЛПВП, увеличивая вероятность ишемической болезни сердца;

- избыточное употребление алкоголя увеличивает риск возникновения *острого* и *хронического панкреатита* (см. главу 19);
- употребление алкоголя во время беременности (даже в небольшом количестве) может вызвать *алкогольный синдром плода* [25], микроцефалию, задержку роста, аномалии лицевого черепа, а также снижение умственных способностей, что проявляется в старшем возрасте. Трудно установить минимальное количество алкоголя, способное вызвать развитие данного синдрома, но особый вред наносит употребление спиртного в течение I триместра беременности. Было подсчитано, что распространенность частого и связанного с праздниками употребления алкоголя среди беременных женщин в США составляет $\approx 6\%$, а алкогольный синдром плода диагностируют у 1–4,8 детей на 1000;
- хронический алкоголизм связан с *увеличением заболеваемости раком полости рта, пищевода, печени* и, возможно, *молочной железы* у женщин. Ацетальдегид считается основным агентом, ассоциированным с алкоголь-индуцированным раком гортани и пищевода, т.к. аддукты ацетальдегид-ДНК были обнаружены в некоторых опухолях этих тканей. Злоупотребляющие алкоголем лица с одним аллелем ALDH2*2 имеют больший риск развития рака пищевода;
- *этанол* — существенный источник энергии, так называемых пустых калорий. Хронический алкоголизм приводит к недоеданию и дефициту витаминов, особенно витаминов группы В.

Однако алкоголь имеет и положительные эффекты. Так, красное вино содержит *ресвератрол* — полифенольное соединение, увеличивающее в эксперименте продолжительность жизни червей, мух и мышей, а также защищающее мышей от диет-индуцированного ожирения и резистентности к инсулину. Ресвератрол способствует предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний у умеренно пьющих вино. Этим, вероятно, можно объяснить «французский парадокс»: французы любят вино и вкусную еду, но при этом имеют низкий уровень ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние ресвератрола на продолжительность жизни связано с активацией им белка деацетилазы из семейства ферментов *Sirt2* (сиртуин), включающего деацетилазы гистонов (см. главу 1). Ресвератрол также взаимодействует с другими белками, поэтому целью текущих исследований стало выявление точных механизмов его защитного действия [26, 27].

Повреждения лекарственными средствами и наркотическая зависимость

ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Побочные лекарственные реакции относят к нежелательным эффектам препаратов, назначаемых в обычных терапевтических дозах. Эти реакции чрезвычайно распространены в практике (рис. 9.13) и развиваются почти у 10% пациентов. По оценкам, для 10% из этих пациентов нежелательные эффекты препаратов заканчиваются фатально. В табл. 9.5 перечислены распространенные патологические состояния и лекарственные средства, наиболее часто их вызывающие. Многие препараты, приводящие к нежелательным реакциям, например противоопухолевые препараты, представляют собой сильнодействующие средства, поэтому побочные явления терапии обычно ожидаемы. В данном разделе будут рассмотрены нежелательные реакции некоторых часто используемых лекарств. Вначале обсудим нежелательные ре-



РИС. 9.13 Побочные лекарственные реакции. Пигментация кожи, вызванная миноциклином, длительно действующим производным тетрациклина. (А) Диффузная сине-серая пигментация предплечья. (Б) Отложение пигментных частиц лекарственного метаболита/железа/меланина в дерме [предоставлено Dr. Zsolt Argenyi, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA].

акции заместительной гормональной терапии (ЗГТ), оральных контрацептивов и анаболических стероидов. Затем перейдем к действию парацетамола и аспирина.

Заместительная гормональная терапия

Наиболее распространенный тип ЗГТ — комбинация эстрогенов с прогестероном. Из-за риска развития рака матки терапию эстрогенами используют только у женщин после гистерэктомии. После начала использования при проявлениях менопаузы (например, приливов) ЗГТ стали широко применять у женщин в постменопаузе для предотвращения или замедления развития остеопороза (см. главу 26) и уменьшения вероятности инфаркта миокарда. Однако результаты Women's Health Initiative, опубликованные в 2002 г., потрясли научное сообщество, не подтвердив предполагаемые полезные эффекты такой терапии. Это большое эпидемиологическое исследование включало ≈ 17 тыс. женщин, которые принимали комбинацию эстрогена (лошадиного эстрогена) и прогестерона (медроксипрогестерона ацетата). Хотя ЗГТ привела к снижению числа переломов, но после 5 лет лечения ЗГТ увеличился риск рака молочной железы (см. главу 23) и тромбоэмболии, а риск сердечно-сосудистых заболеваний не изменился. В результате резко снизилось назначение ЗГТ — с 16 млн назначений в 2001 г. до 6 млн в 2006 г., что сопровождалось очевидным снижением заболеваемости впервые выявленным раком молочной железы. В течение последних нескольких лет происходит переоценка рисков и пользы ЗГТ [28]. Новые исследования показали, что ее эффекты зависят от типа используемых эстрогена и прогестерона, режима введения препарата, возраста пациентки на начало терапии, продолжительности лечения, а также наличия сопутствующих заболеваний.

Итак, заместительная гормональная терапия:

- *увеличивает риск рака молочной железы в среднем через 5–8 лет.* Наибольший риск и короткий латентный период характерны для лобулярной карциномы и дуктального лобулярного рака [29];
- *оказывает превентивное действие на развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца у женщин, начавших терапию в возрасте до 60 лет, но не у женщин, начавших ЗГТ позднее [30].* Эти данные подтверждают мнение о наличии терапевтического «окна» для влияния ЗГТ на сердечно-сосудистую систему. Защитные эффекты у молодых женщин отчасти зависят от ответа рецепторов эстрогенов, которые регулируют гомеостаз кальция в кровеносных сосудах;
- *увеличивает риск развития венозной тромбоэмболии, включая тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии и инсульт.* Увеличение риска наибольшее в течение первых 2 лет лечения и у женщин, имеющих другие факторы риска, например иммобилизацию, состояние гиперкоагуляции, вызванное мутацией протромбина или фактора V (мутацией Лейдена) (см. главу 4).

ТАБЛИЦА 9.5 Частые нежелательные эффекты лекарственных препаратов

Эффекты	Основные агенты
Костный мозг и клетки крови* Гранулоцитопения, апластическая анемия, панцитопения Гемолитическая анемия, тромбоцитопения	Противоопухолевые препараты, иммуносупрессанты, хлорамфеникол Пенициллин, метилдопа, хинидин, гепарин
Кожные покровы Крапивница, пятна, папулы, везикулы, петехии, эксфолиативный дерматит, фиксированные высыпания, нарушения пигментации	Противоопухолевые препараты, сульфаниламиды, гидантоины, некоторые антибиотики и множество других лекарственных средств
Сердечно-сосудистая система Аритмии Кардиомиопатии	Теofilлин, гидантоины, дигоксин Доксорубин, данорубин
Почки Гломерулонефрит Острый канальцевый некроз Тубулоинтерстициальное поражение с некрозом сосочков	Пенициллинамин Аминогликозидные антибиотики, циклоспорин, амфотерицин В Фенацитин, салицилаты
Легкие Астма Острый пневмонит Интерстициальный фиброз	Салицилаты Нитрофураны Бусульфан, нитрофураны, блеомицин
Печень Жировое перерождение Диффузное повреждение гепатоцитов Холестаз	Тетрациклин Галотан, изониазид, парацетамол Хлорпромазин, эстрогены, контрацептивы
Системные реакции Анафилаксия Системная красная волчанка (лекарственно-индуцированная волчанка)	Пенициллин Гидралазин, прокаинамид
Центральная нервная система Шум в ушах и головокружение Острая дистония и паркинсонизм Угнетение дыхания	Салицилаты Нейролептики фенотиазинового ряда Седативные препараты

* Поражены почти в 50% случаев летальных исходов, вызванных лекарственными препаратами.

Оральные контрацептивы

Во всем мире более 100 млн женщин используют гормональную контрацепцию. Оральные контрацептивы почти всегда содержат синтетический эстрадиол и различное количество прогестина, но некоторые препараты состоят только из гестагенов, которые ингибируют овуляцию или предотвращают имплантацию. Назначаемые в настоящее время оральные контрацептивы, вызывающие меньше побочных эффектов, содержат небольшое количество эстрогенов (всего 20 мкг этинилэстрадиола) по сравнению с более ранними препаратами, одобренными для использования в США в 1960 г. Также стали доступны трансдермальные и имплантируемые формы. Таким образом, результаты эпидемиологических исследований следует интерпретировать с учетом дозы и способа доставки препарата. Тем не менее есть доказательства, что использование оральных контрацептивов связано с некоторыми осложнениями [31].

Тромбоэмболии. В большинстве исследований указано, что применение контрацептивов ассоциируется

примерно с трехкратным увеличением риска венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии. Этот риск, возможно, еще выше у женщин — носительниц мутации протромбина или фактора V (мутации Лейдена). Увеличение риска тромбозов при приеме таких препаратов, вероятно, происходит вследствие развития ответа острой фазы, который сопровождается увеличением содержания С-реактивного белка и факторов свертывания (факторы VII, IX, X, XII и XIII), а также снижением антикоагулянтов (S-белка и антитромбина III).

Сердечно-сосудистые заболевания. Использование оральных контрацептивов увеличивает риск инфаркта миокарда у курящих женщин в любом возрасте и у некурящих женщин старше 35 лет. Причем среди женщин после 35 лет риск более чем в 10 раз выше у курящих, чем у некурящих.

Злокачественные опухоли. Оральные контрацептивы уменьшают заболеваемость раком эндометрия и яичников и не увеличивают риск развития рака молочной железы в течение всей жизни (хотя небольшой

рост заболеваемости выявлен в течение первых 5 лет использования контрацептивов).

Аденома печени. Существует четкая ассоциация между использованием оральных контрацептивов и опухолью печени (см. главу 18), особенно у женщин старшего возраста, использовавших контрацептивы в течение длительного времени. Опухоль представляет собой крупное солитарное образование с хорошо выраженной капсулой.

Анаболические стероиды

Использование стероидов спортсменами для увеличения работоспособности получило широкую огласку в течение последних нескольких лет. Анаболические стероиды являются синтетическими аналогами тестостерона, и для повышения работоспособности их используют в дозах, в 10–100 раз превышающих терапевтические. Высокий уровень тестостерона и его производных подавляет синтез и секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов по механизму отрицательной обратной связи и увеличивает количество эстрогенов, синтезируемых из анаболических стероидов. Анаболические стероиды имеют множество побочных эффектов, включая задержку роста у подростков, акне, гинекомастию и атрофию яичек у мужчин, рост волос на лице и менструальные нарушения у женщин. Другими эффектами являются психиатрические проблемы и ранние инфаркты. При пероральном применении анаболических стероидов может развиваться печеночный холестаз.

Ацетаминофен

Ацетаминофен (парацетамол) — наиболее часто используемый в США анальгетик. Он присутствует в более чем 300 фармацевтических средствах отдельно или в комбинации с другими агентами. Токсические эффекты ацетаминофена довольно распространены, обуславливают более чем 50 тыс. обращений за скорой медицинской помощью в год в США и являются причиной ≈ 50% наблюдений острой печеночной недостаточности (с летальным исходом в 30% случаев). Преднамеренные передозировки (при попытках самоубийства) — наиболее распространенная причина отравления ацетаминофеном в Великобритании, но в США наиболее частой причиной является непреднамеренная передозировка (≈ 50% общего числа случаев интоксикации).

В терапевтических дозах ≈ 95% ацетаминофена детоксицируется в печени ферментами фазы II и выводится с мочой в виде конъюгатов сульфата или глюкуроната (рис. 9.14). Около 5% или менее метаболизируется с помощью CYP (в первую очередь CYP2E) в *N*-ацетил-*p*-бензохинонимин (NAPQI), высокоактивный метаболит [32, 33]. NAPQI, как правило, конъюгируется с глутатионом, но при большой дозе лекарства неконъюгированный NAPQI накапливается и вызывает повреждение клеток печени, приводящее к центрлобулярному некрозу печени и печеночной недостаточности. Повреждение, вызванное NAPQI, опосредуют два механизма: (1) ковалентное связывание с

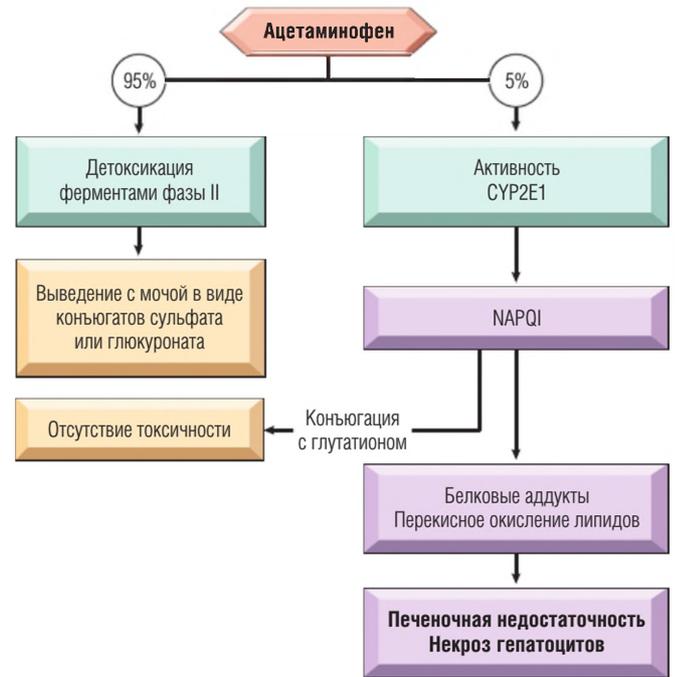


РИС. 9.14 Метаболизм и токсичность ацетаминофена. CYP2E1 — изоформа цитохрома P450; NAPQI — *N*-ацетил-*p*-бензохинонимин [предоставлено Dr. Xavier Vaquero, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA].

печеночными белками, приводящее к повреждению клеточных мембран и митохондриальной дисфункции; (2) истощение запасов глутатиона, повышающее восприимчивость гепатоцитов к повреждению АФК. Следует напомнить, что, поскольку этанол индуцирует CYP2E в печени, у хронических алкоголиков отравление может произойти при более низких дозах.

«Окно» между среднетерапевтической (0,5 г) и токсической (15–25 г) дозами большое, и обычно препарат достаточно безопасен. Отравление проявляется тошнотой, рвотой, диареей, иногда наступает шок, затем в течение нескольких дней появляется желтуха. Передозировку ацетаминофена на ранней стадии (в течение 12 час) можно купировать введением *N*-ацетилцистеина, который восстанавливает глутатион. При серьезной передозировке развивается печеночная недостаточность, начинающаяся с центрлобулярного некроза, который может распространиться на всю долю, и для выживания понадобится трансплантация печени. У некоторых пациентов одновременно поражаются почки.

Аспирин

Передозировка аспирина (ацетилсалициловой кислоты) может произойти при случайном приеме большого количества таблеток маленькими детьми; у взрослых передозировка часто объясняется попыткой самоубийства. Также причиной отравления салицилатами является избыточное использование мазей, содержащих масло грушанки (метилсалицилат). Острая передозировка салицилатов вызывает алкалоз вследствие стимуляции дыхательного центра в мозге, что сопрово-

ждается метаболическим ацидозом и накоплением пирувата и лактата в результате разобщения окислительного фосфорилирования и ингибирования цикла Кребса. Метаболический ацидоз увеличивает образование неионизированной формы салицилатов, которые диффундируют в мозг, приводя к различным последствиям (от тошноты до комы). К смерти может привести прием всего 2–4 г детьми и 10–30 г взрослыми, но есть сообщения о выживших после употребления доз, превышающих указанные в 5 раз.

Хроническая интоксикация аспирином (*салицилизм*) может развиваться при ежедневном применении 3 г и более (доза, необходимая для лечения хронических воспалительных заболеваний или прекращения боли). Хронический салицилизм проявляется головной болью, головокружением, шумом (звоном) в ушах, снижением слуха, спутанностью сознания, сонливостью, тошнотой, рвотой и диареей. Изменения ЦНС могут прогрессировать до судорог и комы. Морфологические признаки хронического салицилизма различны. Чаще всего развивается острый эрозивный гастрит (см. главу 17), при котором может начаться скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, а также формирование язвы желудка. Склонность к кровотечениям может развиваться одновременно с хронической интоксикацией, т.к. аспирин ацетирует циклооксигеназу тромбоцитов и блокирует синтез тромбоксана A_2 , активатора агрегации тромбоцитов. Нередко обнаруживают петехиальные кровоизлияния на кожных покровах и во внутренних органах, а кровотечение из язв желудка может усиливаться. После

признания язвы желудка и кровотечения в качестве серьезных осложнений после приема внутрь больших доз аспирина хроническая интоксикация им в настоящее время наблюдается довольно редко.

Болеутоляющий препарат, состоящий из аспирина и фенацетина или его активного метаболита ацетаминофена, при длительном приеме (в течение нескольких лет) может привести к тубулоинтерстициальному нефриту с папиллярным некрозом почки, называемому *анальгетической нефропатией* (см. главу 20).

ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕЛЕКАРСТВЕННЫМИ ТОКСИЧНЫМИ СРЕДСТВАМИ

Под злоупотреблением наркотиками понимают использование веществ, влияющих на сознание, с нетерапевтическими целями. Наркомания и передозировка наркотиков — серьезные проблемы для здравоохранения. Наиболее распространенные наркотики перечислены в табл. 9.6.

Кокаин

Употребление кокаина и крэка продолжает увеличиваться. По данным опроса 2006 г., ≈ 35,3 млн американцев в возрасте 12 лет и старше пробовали кокаин, а 6,1 млн употребляли его в течение последнего года. Экстрагированный из листьев кокаинового куста кокаин обычно готовят в виде водорастворимого порошка (гидрохлорида кокаина), но при продаже на улицах его смешивают с тальком, лактозой или другими похожими веществами. Кокаин можно вдыхать, вводить

ТАБЛИЦА 9.6 Распространенные наркотики

Класс	Молекулярная мишень	Пример
Опиаты	μ -Опиоидные рецепторы (агонисты)	Героин, гидроморфон (дилаудид) Оксидон (перкодан, пероцет, оксиконтин) Метадон (долофин) Меперидин (демерол)
Седативные и снотворные средства	GABA _A -рецепторы (агонисты)	Барбитураты Этанол Метакалон (каалуд) Глутетимид (дориден) Этхлорвинол (плацидил)
Психомоторные стимуляторы	Переносчики допамина (антагонисты) Серотониновые рецепторы (токсичность)	Кокаин Амфетамин МДМА (экстази)
Фенциклидинподобные препараты	НМДА-глутаматный рецептор каналов (антагонист)	Фенциклидин («ангельская пыль») Кетамин
Каннабиноиды	Каннабиноидные CB1-рецепторы (агонисты)	Марихуана Гашиш
Галлюциногены	Серотониновые 5-HT ₂ -рецепторы (агонисты)	ЛСД Мескалин Псилоцибин

5-HT — 5-гидрокситриптамин; GABA — γ -аминомасляная кислота; ЛСД — диэтиламид лизергиновой кислоты; МДМА — 3,4-метилendioксиметамфетамин; НМДА — *N*-метил-D-аспартат.

[Nyman SE: A 28-year-old man addicted to cocaine. JAMA 286:2586, 2001.]

подкожно или внутривенно растворенным в воде. При кристаллизации чистого алкалоида из гидрохлорида кокаина образуется крэк (названный так из-за своеобразного звука растрескивания при нагревании вещества с целью получения паров для вдыхания). Фармакологические эффекты кокаина и крэка идентичны, но крэк — более мощное вещество.

Кокаин вызывает интенсивную эйфорию и возбуждение, что делает его одним из наркотиков с наибольшим привыканием. В опытах животные нажимают рычаг больше 1000 раз и воздерживаются от пищи и воды, только чтобы получить препарат. Хотя физическая зависимость у кокаиновых наркоманов, по видимому, не развивается, психологически отмену препарата наркоманы переносят очень тяжело, что чрезвычайно затрудняет лечение. Тяга к наркотику особенно выражена в первые несколько месяцев после отмены и может вернуться через многие годы. Острая передозировка наркотика вызывает судороги, аритмии сердца и остановку дыхания.

Кокаин оказывает влияние на:

- **сердечно-сосудистую систему.** Самые значительные физиологические эффекты кокаина связаны с мгновенным его влиянием на сердечно-сосудистую систему как симпатомиметика (рис. 9.15). Кокаин облегчает нейротрансмиссию в ЦНС, блокируя обратный захват допамина, и в адренергических нервных окончаниях, блокируя обратный захват как адреналина, так и норадреналина, стимулируя пресинаптическое высвобождение последнего. Суммарный эффект — накопление этих двух медиаторов в синапсах и, следовательно, чрезмерная стимуляция, проявляющиеся тахикардией, гипертензией и периферической вазоконстрикцией. Кокаин также ассоциируется с ишемией миокарда вследствие констрикции коронарных артерий, стимуляции агрегации тромбоцитов и образования тромбов. Курение сигарет потенцирует спазм коронарных

сосудов, вызванный кокаином. Таким образом, кокаин оказывает двойной эффект, увеличивая потребность миокарда в кислороде за счет симпатомиметического действия и одновременно снижая коронарный кровоток, что создает основу для ишемии и инфаркта миокарда. Кокаин также может вызывать фатальные аритмии, увеличивая симпатическую активность и нарушая нормальный транспорт ионов K^+ , Ca^{2+} , Na^+ в миокарде. Эти токсические проявления необязательно носят дозозависимый характер, и смерть может наступить даже при единственном употреблении наркотика;

- **ЦНС.** Наиболее распространенными эффектами являются гипертермия (считается, что она вызвана нарушением допаминергической регуляции, контролирующей температуру тела) и судороги;
- **плод.** У беременных кокаин может снижать плацентарный кровоток, приводя к гипоксии плода и самопроизвольному аборт. Возможно нарушение развития нервной системы у плода, если беременная постоянно употребляет наркотик.

Постоянное употребление кокаина может вызвать другие эффекты: (1) перфорацию носовой перегородки при вдыхании наркотика через нос; (2) уменьшение диффузионной способности легких у вдыхающих наркотик; (3) развитие дилатационной кардиомиопатии.

Героин

Героин — получаемый из опийного мака опиат, близкий к морфину; вызывает сильное привыкание. Действие героина еще более вредное, чем у кокаина. Обычно при продаже на улицах героин разбавляют другими веществами (как правило, тальком или хинином); таким образом, содержание наркотика в дозе различается, что остается неизвестным для покупателя. Героин обычно самостоятельно вводят внутривенно или подкожно. Его эффекты различны: эйфория,

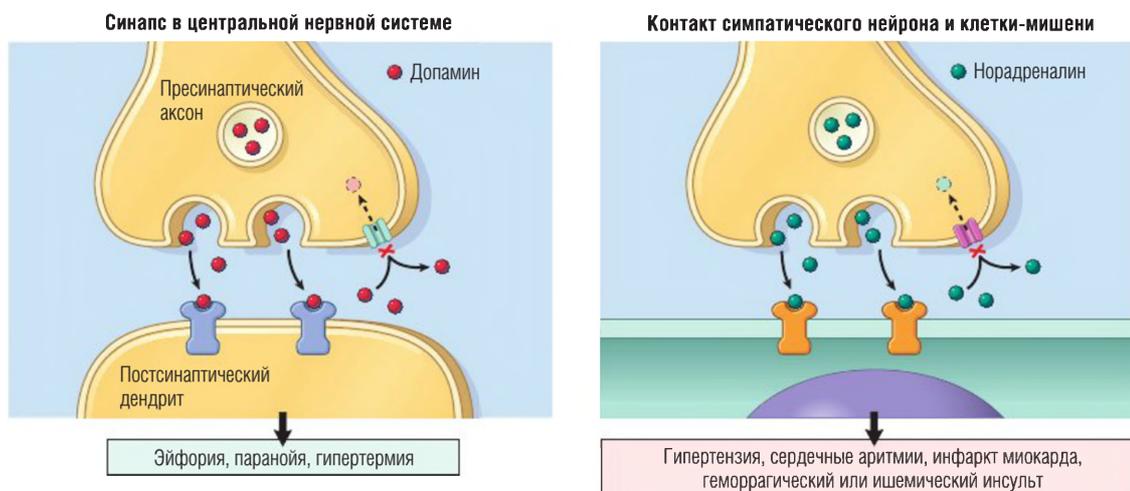


РИС. 9.15 Влияние кокаина на нейротрансмиссию. Наркотик блокирует обратный захват нейромедиаторов допамина и норадреналина в центральной и периферической нервной системе.

галлюцинации, сонливость и седация. Героин обладает широким диапазоном неблагоприятных соматических последствий, связанных с: (1) фармакологическим действием вещества; (2) реакциями на примеси или побочные вещества; (3) реакциями гиперчувствительности на препарат или примеси (хинин обладает невро-, нефро- и ототоксичностью); (4) заболеваниями, вызванными использованием инфицированных игл. Рассмотрим некоторые наиболее важные вредные последствия злоупотребления героином:

- **внезапная смерть**, обычно связанная с передозировкой, — постоянный риск, т.к. количество препарата в дозе неизвестно (может варьировать от 2 до 90%). По некоторым данным, в США ежегодная смертность среди героинового наркоманов составляет от 1 до 3%. Внезапная смерть также может наступить, если переносимость препарата, приобретенная в течение долгого времени, утрачена (например, после лишения свободы). Механизмы внезапной смерти — глубокое угнетение дыхания, аритмия, остановка сердца и тяжелый отек легких;
- **поражение легких**. Легочными осложнениями могут быть умеренный и выраженный отек, септическая эмболия, абсцесс легкого, оппортунистические инфекции, гранулемы инородного тела (из-за талька и других примесей). Гранулемы формируются преимущественно в легких, но иногда гранулемы из мононуклеарных фагоцитов обнаруживают в селезенке, печени и лимфатических узлах, через которые лимфа оттекает от верхних конечностей. При исследовании под поляризованным светом часто визуализируют замурованные в гранулемах кристаллы талька с прилежащими к ним гигантскими клетками инородных тел;
- **инфекции**. Инфекционные осложнения очень распространены. Наиболее поражаемые органы — кожа и подкожная клетчатка, клапаны сердца, печень и легкие. Среди госпитализированных пациентов с героиновой зависимостью более чем у 10% обнаружен эндокардит, часто имеющий отличительные особенности — поражение клапанов правой половины сердца, особенно трикуспидального. Большинство случаев вызвано инфицированием *S. aureus*, но также возможно поражение грибами и различными другими микроорганизмами. Вирусный гепатит — самая распространенная среди людей с наркотической зависимостью инфекция из-за совместного использования загрязненных игл для инъекций. В США такое поведение привело также к очень высокой заболеваемости СПИДом среди инъекционных наркоманов;
- **кожа**. Повреждения кожи, вероятно, самый распространенный характерный признак героино-мании. Это могут быть абсцессы, целлюлит и изъязвления, вызванные подкожными инъекциями. Обычные последствия повторных внутривенных инъекций: рубцевание мест введения,

гиперпигментация в области часто травмируемых вен и венозные тромбозы;

- **поражение почек**. Два наиболее часто встречающихся заболевания почек: амилоидоз (обычно вторичный по отношению к инфекциям кожи) и фокальный гломерулосклероз. Оба состояния ассоциируются с выраженной протеинурией и нефротическим синдромом.

Метадон, первоначально использовавшийся в лечении героиновой зависимости, все чаще назначают в качестве болеутоляющего. К сожалению, его неосторожное потребление вызывает в США свыше 800 летальных исходов в год.

Амфетамины

Метамфетамин — наркотик, называемый «спид» (скорость) или «мет», — похож на амфетамин, но сильнее действует на ЦНС. В США в настоящее время его употребляют ≈ 500 тыс. человек. Примерно 2,5% молодых людей в 8-м классе и 6,5% в 12-м классе пробовали метамфетамин по крайней мере один раз. Действие метамфетамина осуществляется путем высвобождения допамина в мозге, тормозящего пресинаптическую нейротрансмиссию в кортикостриарных синапсах, замедляя высвобождение глутамата [34]. Прием метамфетамина дает чувство эйфории, но длительное использование приводит к агрессивному поведению или растерянности и психическим симптомам, включающим паранойю и галлюцинации.

МДМА (3,4-метилendioксиметамфетамин), известный как **экстази**, как правило, принимают внутрь. Его эффекты, включающие эйфорию и галлюцинации (длящиеся 4–6 час), вызваны в основном увеличением высвобождения серотонина в ЦНС. Это связано с уменьшением синтеза серотонина, причем восстановление происходит медленно. МДМА также снижает число серотонинергических аксональных терминалей в полосатом теле и коре головного мозга, что может усиливать периферические эффекты допамина и адренергических агентов. В таблетки МДМА добавляют и другие вещества, в т.ч. метамфетамин и кокаин, которые значительно усиливают влияние на ЦНС.

Марихуана

Марихуану, или «травку», получают из листьев растения *Cannabis sativa*, содержащих психоактивное вещество Δ^9 -тетрагидроканнабинол. При курении самостоятельно закрученной сигареты (косяка) абсорбируется ≈ 5–10% вещества. Несмотря на многочисленные исследования, главный вопрос — имеет ли препарат постоянные неблагоприятные физические и функциональные эффекты — остается нерешенным [35]. Редкими неблагоприятными эффектами являются аллергические или идиосинкразические реакции, возможно вызванные наличием примесей, а не связанные с фармакологическими свойствами марихуаны. Марихуана также обладает полезным действием: способностью подавлять тяжелую тошноту при химиотерапии и уменьшать интенсивность боли при некоторых хронических заболеваниях, трудно поддающихся лече-

нию. Функциональные и органические последствия курения марихуаны для ЦНС заслуживают особого внимания. Ее использование искажает сенсорное восприятие и ослабляет координацию движений, но эти острые эффекты полностью исчезают через 4–5 час. При длительном использовании эти изменения могут прогрессировать до ухудшения познавательных и психомоторных функций, иногда возникает неспособность оценивать время, скорость или расстояние, что является частой причиной автомобильных аварий. Марихуана увеличивает частоту сердечных сокращений и иногда артериальное давление, что может спровоцировать приступ стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Постоянное курение марихуаны поражает дыхательную систему; описаны ларингит, фарингит, бронхит, кашель и осиплость голоса, а также астмоподобные симптомы наряду с небольшой, но значимой обструкцией дыхательных путей. Сигареты с марихуаной, как и с табаком, содержат множество канцерогенов. По сравнению с обычными сигаретами, содержащими табак, курение сигарет с марихуаной связывают с трехкратным увеличением количества смолы, вдыхаемой и задерживаемой в легких. По-видимому, это вызвано большим объемом затяжки, более глубоким вдохом и длительной задержкой дыхания.

В большом количестве исследований также была описана эндогенная каннабиноидная система, состоящая из каннабиноидных рецепторов CB1 и CB2 и эндогенных липидных лигандов, известных как эндоканнабиноиды [36]. Эта система участвует в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, регулирует аппетит, прием пищи и энергетический баланс, а также фертильность и сексуальное поведение [37].

Другие наркотики

Разнообразие наркотиков, испробованных искателями новых ощущений, поражает. В целом наблюдается снижение употребления запрещенных наркотиков, однако отмечается большой рост злоупотребления рецептурными и безрецептурными лекарствами и вдыхания потенциально токсичных бытовых веществ. Из лекарственных препаратов часто используют различные стимуляторы, успокоительные средства, анальгетики и галлюциногены (см. табл. 9.6). Среди них можно выделить фенциклидин (средство для наркоза), оксидон, викодин (анальгетики) и кетамин (средство для наркоза в ветеринарии). Длительное вдыхание паров распыляемых красок, растворителей и некоторых клеев с толуолом (токсикомания) может стать причиной когнитивных нарушений, а на магнитно-резонансной томограмме обнаруживают повреждение головного мозга, проявляющееся деменцией от легкой до тяжелой степени. Поскольку эти вещества используют и отдельно, и в различных комбинациях, их долгосрочные неблагоприятные эффекты изучены недостаточно. Однако острые последствия очевидны: агрессивное поведение, приводящее к преступлениям, связанным с насилием, или подавленное настроение с суицидальными мыслями.

Физические повреждения

Физические повреждения разделяют на следующие категории: механическая травма, термические повреждения, электротравма и повреждения ионизирующей радиацией.

МЕХАНИЧЕСКАЯ ТРАВМА

Механические силы могут наносить различные повреждения. Тип раны зависит от формы объекта, наносящего повреждение, приложенной энергии и поражаемых тканей или органов. Поражения костей и головы представляют особый вид травмы и будут обсуждены отдельно (см. главу 28). Мягкие ткани одинаково реагируют на приложенные механические силы. Все повреждения можно разделить на ссадины, ушибы, рваные, резаные и колотые раны. Это лишь небольшая часть различных видов травм, с которыми сталкиваются судмедэксперты, имеющие дело с огнестрельными ранами, ранами тупым или острым предметом, автомобильными травмами и другими. В дополнение к морфологическому анализу судебная патология в настоящее время использует молекулярные методы идентификации личности и современные методы обнаружения посторонних веществ. Подробную информацию по судебно-медицинской патологии можно найти в специализированных изданиях.

Морфология. При *ссадинах* (в результате удара или натирания) удаляется только эпидермальный слой. *Ушиб*, или *кровоподтек*, обычно возникает в результате травмирования тупыми предметами и характеризуется повреждением кровеносных сосудов и пропитыванием тканей кровью (рис. 9.16А). *Рваная рана* — это разрыв или разрывающее натяжение тканей, вызванное действием тупого предмета (см. рис. 9.16Б). В отличие от резаных ран при большинстве рваных ран кровеносные сосуды остаются неповрежденными, края раны неровные и зазубренные. *Резаные раны* — раны, нанесенные острыми предметами. Кровеносные сосуды перерезаны. *Колотые раны* — раны, нанесенные длинными узкими предметами. При проникновении в глубь ткани их называют *проникающими*, а при наличии выходного отверстия — *перфорированными*¹. Огнестрельные ранения — особая форма колотых ран с отличительными признаками, важными для судебной медицины. Так, например, при пулевом ранении с близкого расстояния остаются пороховые ожоги, которых не бывает при ранении с расстояния 1–1,5 м.

Одна из самых распространенных причин механической травмы — автомобильные аварии. Обычно эти повреждения вызваны: (1) ударом частями салона автомобиля или другими объектами, попадающими в салон при аварии (например, частями двигателя); (2) выпадением из транспортного средства; (3) сдавливанием тела в автомобиле. Вариант поражения зависит от сочетания этих трех механизмов. Например, при лобовом столкновении, если водитель не пристегнут, возможны травмы головы (воздействие ветрового стекла),

¹ В отечественной медицине к проникающим ранам относят повреждения, нарушающие герметичность полостей и целостность находящихся там органов и крупных сосудов. — *Прим. перев.*

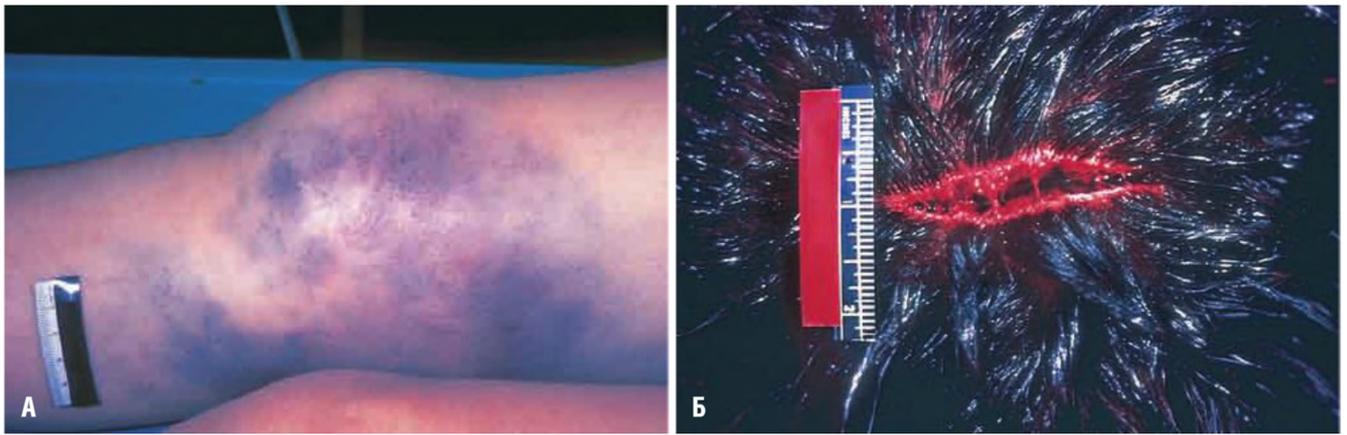


РИС. 9.16 (А) Ушиб при травме тупым предметом. Кожа не повреждена, но кровоизлияния из подкожных сосудов приводят к изменению цвета кожных покровов. (Б) Рваная рана волосистой части головы. Признаки рваной раны — перемычки между соседними фиброзными тканями [Department of Pathology, Southwestern Medical School, Dallas, TX].

грудной клетки (воздействие рулевой колонки) и колен (воздействие приборной панели). В этой ситуации возможны переломы ребер и грудины, сотрясение сердца, разрыв аорты и даже размоложение печени и селезенки. Таким образом, при работе с жертвой автомобильной аварии следует помнить, что поверхностные ссадины, ушибы и рваные раны часто сопровождаются тяжелыми внутренними повреждениями, внешние признаки которых полностью отсутствуют.

ТЕРМИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Термические повреждения возникают в результате воздействия как чрезвычайно высокой, так и чрезвычайно низкой температуры. Ожоги — наиболее распространенная термическая травма, гипертермия и гипотермия встречаются реже.

Термические ожоги

Ежегодно в США \approx 500 тыс. человек получают ожоги. Каждый год \approx 4 тыс. человек умирают от травм, вызванных воздействием огня и вдыханием дыма, в большинстве случаев в быту. К счастью, начиная с 1970-х гг. наблюдается значительное снижение уровня смертности и длительности госпитализаций таких пациентов. В 2007 г. в специализированных ожоговых центрах было зарегистрировано 40 тыс. госпитализаций с 90% выживаемостью. 80% ожогов были вызваны огнем либо горячей жидкостью, причем последнее — основная травма у детей. Успехи в лечении ожогов связаны с более полным пониманием системных воздействий массивных ожогов и появлением новых средств, предотвращающих раневую инфекцию и облегчающих заживление кожного покрова.

Клинические последствия ожогов зависят от:

- глубины ожога;
- площади пораженной поверхности тела;
- внутренних повреждений, вызванных вдыханием горячих и ядовитых паров;
- скорости и эффективности терапии, особенно инфузии жидкостей и растворов электролитов, а также предупреждения и лечения раневой инфекции.

Ожоги классифицируют по четырем степеням в зависимости от глубины поражения (ожог I степени является самым поверхностным). Эта классификация была заменена на термины «поверхностные ожоги», «частичные ожоги» и «полные ожоги»:

- *поверхностные ожоги* (ранее — ожоги I степени) повреждают эпидермис;
- *частичные ожоги* (ранее — ожоги II степени) поражают дерму;
- *полные ожоги* (ранее — ожоги III степени) захватывают и подкожную клетчатку. При полных ожогах в поражение может вовлекаться и мышечная ткань глубже подкожной клетчатки (ранее — ожог IV степени).

Шок, сепсис и дыхательная недостаточность — самые опасные состояния, угрожающие жизни ожоговых больных. В частности, при ожогах $> 20\%$ поверхности тела происходит быстрое (в течение нескольких часов) перемещение жидкостей организма в интерстициальное пространство как в месте ожога, так и системно, что может привести к *гиповолемическому шоку* (см. главу 4). Поскольку белок из крови переходит в интерстиций, генерализованный отек, включая отек легких, может стать очень тяжелым. Важное патофизиологическое последствие ожогов — *состояние повышенного обмена веществ (гиперметаболизма)*, связанное с избыточной потерей тепла и повышенной потребностью в питательных веществах. Считается, что при поражении $> 40\%$ поверхности тела уровень метаболизма может увеличиться в 2 раза.

Обожженный участок представляет собой идеальную среду для роста микроорганизмов: сыворотка и тканевый детрит обеспечивают им питательные вещества, а ожоговая рана, нарушая кровоток, блокирует развитие эффективного воспалительного ответа. Наиболее частый возбудитель — оппортунистическая палочка *P. aeruginosa*, но также возбудителями могут стать антибиотикорезистентные штаммы распространенных внутрибольничных инфекций, например *S. aureus* и грибов, особенно рода *Candida*. Кроме того, в организме ожогового больного ослаблены клеточный

и гуморальный ответ на инфекцию, нарушены функции как лимфоцитов, так и фагоцитов. Непосредственно бактериемия и выброс токсических веществ, например эндотоксина, в месте ожога приводят к серьезным последствиям, наиболее тяжелыми из которых являются пневмония, септический шок с почечной недостаточностью и/или острый респираторный дистресс-синдром (см. главу 15).

Частота полиорганной недостаточности в результате ожогового сепсиса значительно уменьшилась за последние 30 лет благодаря внедрению технологий раннего иссечения и пересадки кожи в ожоговой ране. Отсутствие ожоговой раны снижает риск инфекции и уменьшает потребность в реконструктивных операциях [38]. Пересадку осуществляют с использованием расщепленного кожного лоскута; при обширных глубоких ожогах возможно использование заменителей живой кожи, служащих основой для вторичного заселения клетками.

В течение 24–48 час после ожога может проявиться повреждение дыхательных путей и легких в результате прямого воздействия тепла в полости рта, носу и верхних дыхательных путях или вдыхания горячего воздуха и вредных газов. Водорастворимые газы, например хлор, оксиды серы и аммиак, реагируя с водой, образуют кислоты или щелочи, что вызывает воспаление и отек, способные привести к частичной или полной обструкции дыхательных путей. Жирорастворимые газы, например закись азота и продукты горения пластмассы, проникают глубже по дыхательным путям и вызывают пневмонит.

У выживших после ожога гипертрофические рубцы (как в месте первичного повреждения, так и в местах трансплантации) и зуд могут быть длительными и трудно поддающимися лечению. Послеожоговые гипертрофические рубцы формируются вследствие непрерывного ангиогенеза в ране, вызванного избытком нейропептидов, таких как субстанция P, выделяемая поврежденными нервными окончаниями [39].

Морфология. При макроскопическом исследовании глубокие ожоги — белые или обугленные, сухие и безболезненные (анестезия обусловлена разрушением нервных окончаний), тогда как поверхностные ожоги имеют розовый цвет (или пятнистые), с пузырьками и очень болезненны. При гистологическом исследовании в тканях, лишенных жизнеспособности, обнаруживают коагуляционный некроз, а в жизнеспособных тканях кумулируются клетки воспаления и отмечается выраженная экссудация.

Гипертермия

Длительное воздействие высокой температуры окружающей среды может приводить к:

- *тепловым судорогам*, которые возникают в результате потери электролитов с потом. Основным признаком — судороги мышц, отвечающих за произвольные движения (обычно при интенсивной нагрузке). Однако механизмы теплоотдачи способны поддерживать нормальную температуру «сердцевины» тела;

- *тепловому истощению*, вероятно, самому частому синдрому гипертермии. Тепловое истощение манифестирует внезапно, с протрации и коллапса в результате неспособности сердечно-сосудистой системы компенсировать гиповолемию, связанную с потерей воды. После коллапса, обычно непродолжительного, происходит спонтанное восстановление;
- *тепловому удару*, возникающему при воздействии на человека высокой температуры окружающей среды и высокой влажности. Отмечается недостаточность терморегуляции, прекращается потоотделение, а температура «сердцевины» тела поднимается выше 40°C. Механизм, лежащий в основе этой реакции, заключается в генерализованной вазодилатации с депонированием крови на периферии и в уменьшении эффективного объема циркулирующей крови. Часто наблюдаются гиперкалиемия, тахикардия, аритмии и другие системные реакции. Возможен некроз скелетных мышц (рабдомиолиз) и миокарда вследствие нитрозилирования рианоидинового рецептора типа 1 (RYR1) [40]. RYR1 находится в саркоплазматическом ретикулуме и регулирует высвобождение кальция в цитоплазму. Наследственные мутации RYR1 обнаруживаются при состоянии, называемом *злокачественной гипертермией* и характеризующемся повышением температуры «сердцевины» тела и контрактурами мышц в ответ на анестетики. Мутации RYR1 также могут повысить восприимчивость человека к тепловому удару. Пожилые люди, лица, выполняющие интенсивную физическую работу (в т.ч. молодые спортсмены и призывники), а также пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются потенциальными «жертвами» теплового удара.

Гипотермия

Длительное воздействие низкой температуры окружающей среды приводит к гипотермии — состоянию, часто наблюдаемому среди бездомных людей. Мокрая одежда и дилатация поверхностных сосудов из-за приема алкоголя ускоряют снижение температуры тела. При температуре тела $\approx 32,2^\circ\text{C}$ происходит потеря сознания, а при более низких значениях возникают брадикардия и фибрилляция желудочков.

Существует два механизма повреждений при гипотермии:

- *непосредственное действие*, вероятно, обусловлено физическим разрушением клеток и кристаллизацией внутри- и внеклеточной жидкости с высоким содержанием соли;
- *опосредованное действие* — результат нарушения кровообращения, меняющегося в зависимости от скорости снижения температуры и разницы падения температур. Медленное охлаждение вызывает сужение сосудов и увеличение их проницаемости, приводя к отеку и гипоксии. Такие изменения типичны для *траншейной стопы*, ко-

торая развивалась у солдат, проводивших длительное время в заболоченных окопах во время Первой мировой войны (1914–1918 гг.), и часто заканчивалась гангреной с необходимостью ампутации. Единственным профилактическим средством было обмазывание ноги китовым жиром в качестве изолятора. При внезапном резком (и продолжительном) падении температуры окружающей среды локальное сужение сосудов и увеличение вязкости крови могут вызвать ишемическое повреждение и дегенеративные изменения периферических нервов. В этой ситуации повреждение сосудов и увеличенная проницаемость с отеком становятся заметными только после повышения температуры до нормальных значений. Однако во время периода ишемизации могут произойти необратимые гипоксические изменения и инфаркты пораженных тканей (например, гангрена пальцев или стоп).

ЭЛЕКТРОТРАВМА

Электротравмы, нередко приводящие к смерти, происходят в результате действия токов низкого напряжения (дома или на рабочем месте) или токов высокого напряжения (высоковольтные линии электропередачи или удар молнии). Существует два типа поражений: (1) ожоги; (2) фибрилляция желудочков или коллапс дыхательного и сердечно-сосудистого центров в результате нарушения нормальных электрических импульсов. Тип поражения и его тяжесть, а также площадь ожогов зависят от силы тока и пути прохождения электрического тока по организму.

Напряжение электричества дома или на производстве (120 или 220 В) достаточно, чтобы при низком сопротивлении (например, при влажной коже) через организм прошел ток, способный вызвать серьезные повреждения, включая *фибрилляцию желудочков*. Если воздействие электрического тока продолжается довольно долго, повышается температура и возникают ожоги на участках входа и выхода электрического тока, а также во внутренних органах. Особенность переменного тока, используемого в жилых домах, — способность вызывать тетанические сокращения мышц, т.е. если схватиться рукой за оголенный провод или дотронуться до плохо изолированного выключателя, начинаются необратимые сокращения мышц и человек не может сам отпустить или отойти от источника электрического тока, что увеличивает длительность прохождения тока. Это приводит к обширным электрическим ожогам, а в некоторых случаях сокращения мышц грудной клетки вызывают смерть вследствие асфиксии. Ток высокого напряжения также способен вызвать подобное повреждение, однако из-за большой силы тока, как правило, наблюдаются паралич центров продолговатого мозга и обширные ожоги. Классический пример поражения током высокого напряжения — удар молнии.

В ранних исследованиях воздействие электромагнитных полей связывали с увеличением риска развития злокачественных образований, в первую очередь

лейкемии у рабочих, чей труд связан с высоковольтными линиями электропередачи, и у детей, живущих около линий электропередачи. Однако дальнейшие исследования не подтвердили эти результаты. Электромагнитные поля и микроволновое излучение достаточной интенсивности могут вызвать ожоги кожи и подлежащей соединительной ткани; оба вида излучения способны влиять на работу искусственных водителей ритма (кардиостимуляторов).

ПОВРЕЖДЕНИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИЕЙ

Радиация — это энергия, которая движется в форме волн или высокоскоростных частиц. У радиации широкий диапазон энергий, в рамках электромагнитного спектра. Выделяют неионизирующую и ионизирующую радиацию. Энергия *неионизирующей радиации* (ультрафиолетовое и инфракрасное излучение, микроволны и звуковые волны) может перемещать атомы в молекулах или заставить их колебаться, но ее недостаточно, чтобы оторвать электрон от атома. Напротив, *ионизирующая радиация* обладает достаточной энергией, чтобы оторвать электрон. Столкновение электронов с другими молекулами запускает каскад реакций, называемых *ионизацией*. Основные источники ионизирующей радиации: *рентгеновские лучи* и *γ-лучи* (электромагнитные волны высоких частот), *высокоэнергетические нейтроны*, *α-частицы* (состоят из двух протонов и двух нейтронов) и *β-частицы* (являются по существу электронами). Около 25% суммарной дозы ионизирующей радиации, получаемой населением США, можно считать рукотворной, большей частью возникающей при использовании медицинского оборудования и радиоизотопов.

Ионизирующее излучение незаменимо в медицинской практике при лечении злокачественных опухолей, диагностической визуализации и в качестве терапевтических или диагностических радиоизотопов. Но оно также обладает неблагоприятными краткими и долгосрочными эффектами, такими как фиброз, мутагенез, канцерогенез и тератогенез [41].

Единицы измерения радиации. Для описания дозы излучения используют три термина в зависимости от того, что измеряют (*см. далее*):

- количество излучения, испускаемого источником, измеряют в *кюри* (Кю). Эта единица измерения определяет количество распадов в секунду самостоятельно распадающихся радиоизотопов. 1 Кю = $3,7 \times 10^{10}$ распадов в секунду;
- дозу облучения, поглощенную телом человека, измеряют в *греях* (Гр). Эта единица отражает количество поглощенной тканью энергии на единицу ее массы. 1 Гр соответствует поглощению 10^4 эрг/г ткани. Сантигрей (сГр) — поглощение 100 эрг/г ткани — эквивалентен воздействию на ткань 100 рад, сокращенно R. В настоящее время единицу измерения сГр используют чаще всего;
- биологический эффект излучения измеряют в *зивертах* (Зв). Это единица эквивалентной до-

зы, зависящая от биологических, а не физических свойств облучения (заменяла единицу измерения рем). При одинаковой поглощенной дозе разные типы облучения различаются по степени повреждения, которое они вызывают. Эквивалентная доза уравнивает это различие и обеспечивает однородность измерения. Эквивалентная доза (выраженная в Зв) соответствует поглощенной дозе (выраженной в Гр), умноженной на относительную биологическую эффективность радиации. Относительная биологическая эффективность зависит от вида излучения, типа и объема ткани, подвергнутой воздействию, продолжительности воздействия и некоторых других биологических факторов (см. далее). Эффективную дозу рентгеновских лучей при компьютерной томографии и других визуализирующих исследованиях обычно выражают в миллизивертах (мЗв). Для рентгеновского излучения $1 \text{ мЗв} = 1 \text{ мГр}$.

Основные факторы, определяющие биологическое действие ионизирующей радиации. Помимо к физическим свойствам излучения биологические эффекты сильно зависят от:

- **времени воздействия.** Воздействие радиации кумулятивно, однако в промежутках между облучением фракционными дозами клетки могут устранить некоторые повреждения. Иначе говоря, фракционные дозы лучевой энергии обладают кумулятивным эффектом только в том случае, когда репарация между воздействиями неполная. При радиотерапии опухолей используют способность нормальных клеток к быстрой репарации (более быстрой, чем у опухолевых клеток), избегая большого кумулятивного радиационного поражения;
- **площади облучения.** Размер облученной области тела значительно влияет на последствия. Организм может переносить относительно высокие дозы облучения при поражении небольших, хорошо отграниченных областей, тогда как меньшие дозы, но действующие на большую площадь, могут привести к летальному исходу;
- **клеточной пролиферации.** Поскольку ионизирующая радиация повреждает ДНК, быстро делящиеся клетки более уязвимы для повреждения, чем неделящиеся (рис. 9.17). За исключением чрезвычайно высоких доз, ослабляющих транскрипцию ДНК, повреждение ДНК совместно с выживанием неделящихся клеток. Однако после нанесения непоправимого ущерба ДНК во время митоза клетки умирают, т.к. хромосомные аномалии останавливают процесс деления. Именно поэтому ткани с высокой скоростью обмена клеток (гонады, костный мозг, лимфатическая ткань и слизистая оболочка ЖКТ) чрезвычайно уязвимы для радиации и повреждение их проявляется раньше других;
- **эффектов кислорода и гипоксии.** Важнейшим механизмом повреждения ДНК ионизирующей

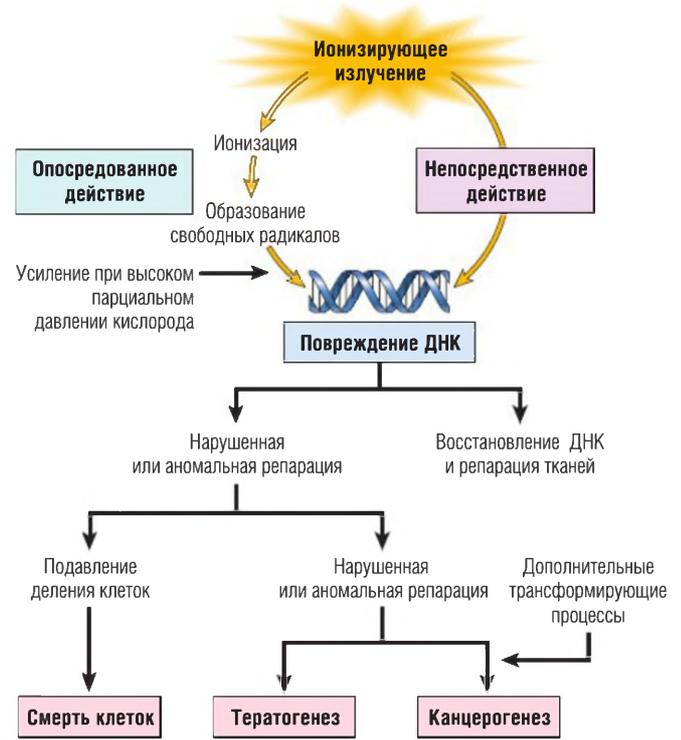


РИС. 9.17 Действие ионизирующей радиации на ДНК и его последствия. Воздействие на ДНК может быть непосредственным и опосредованным (за счет образования свободных радикалов). ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

радиацией является образование АФК при радиоллизе воды или взаимодействию с молекулярным кислородом (*теория косвенной мишени*). Плохо васкуляризованные ткани, находящиеся в состоянии гипоксии, например центральная часть быстрорастущих опухолей, менее устойчивы к лучевой терапии;

- **повреждения сосудов.** Повреждение эндотелиальных клеток, умеренно чувствительных к радиации, может вызвать сужение или окклюзию кровеносных сосудов, привести к нарушению репаративных процессов, фиброзу и хронической ишемической атрофии. Эти изменения могут наблюдаться спустя месяцы или даже годы после воздействия (рис. 9.18). Поздними изменениями тканей с низким уровнем пролиферации, таких как мозг, почки, печень, мышцы и подкожная жировая клетчатка, могут быть смерть клеток, атрофия и фиброз. Эти эффекты связаны с поражением сосудов и высвобождением провоспалительных цитокинов в облученных областях тела.

На рис. 9.19 перечислены общие последствия радиационного облучения, варьирующие в зависимости от дозы излучения и вида воздействия. В табл. 9.7 указаны приблизительные пороговые дозы для развития признаков острого воздействия облучения определенных органов; в табл. 9.8 перечислены эффекты, вызванные воздействием различных доз облучения на весь организм.

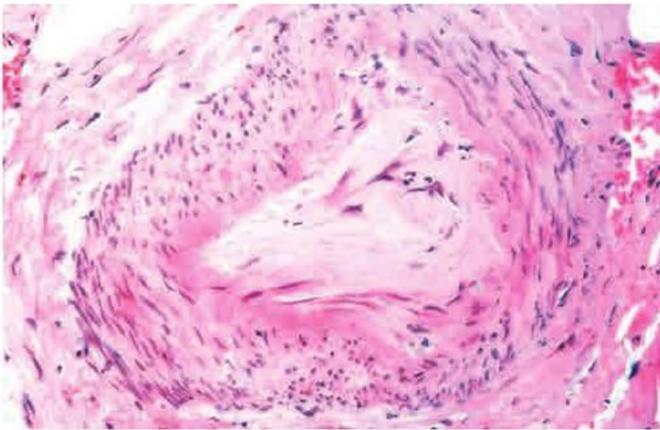


РИС. 9.18 Хроническая травма сосудов с развитием фиброза под интимой, окклюзирующего просвет [American Registry of Pathology].

Морфология. В клетках, выживших после поражения радиацией, происходят различные структурные изменения хромосом, включая делеции, разрывы, транслокации и фрагментации. Митотическое веретено часто становится беспорядочным, возможны полиплоидия и анеуплоидия. Нередко наблюдают отек ядра и конденсацию с группированием хроматина, иногда разрушается ядерная мембрана, может происходить апоптоз. Возможны все формы аномалий ядра. После воздействия радиации нередко появляются и существуют в течение длительного времени (годы) гигантские клетки с плеоморфными ядрами. При чрезвычайно высоких дозах радиации быстро начинается кариопикноз или лизис клетки (как показатели смерти клетки).

Кроме воздействия на ДНК и ядро радиация может вызвать множество *изменений цитоплазмы*, включая отек, разрушение митохондрий (дисторсию) и дегенерацию эндоплазматического ретикулума. Иногда происходят разрывы плазматической мембраны и возникают очаговые дефекты. Гистологическое сочетание клеточного плеоморфизма, образования гигантских клеток, изменений ядер и фигур митоза создает схожую картину между клетками, поврежденными радиацией, и опухолевыми клетками. Это представляет серьезную проблему для патологоанатомов, оценивающих ткани после облучения для исключения наличия в них клеток опухоли.

При световой микроскопии в облученных тканях заметны сосудистые изменения и интерстициальный фиброз (рис. 9.20). Непосредственно после облучения наблюдается только дилатация сосудов. Позже или при воздействии более высоких доз появляется множество дегенеративных изменений, включая отек клеток эндотелия и вакуолизацию или даже диссолюцию (растворение) с тотальным некрозом стенок мелких сосудов, таких как капилляры и вены. Пораженные сосуды иногда разрываются или тромбируются. Еще позднее в облученных сосудах происходят пролиферация клеток эндотелия и гиалинизация коллагена с утолщением меди, приводя к значительному сужению или даже облитерации просвета сосуда. К этому моменту обычно становится очевидным увеличение интерстициального коллагена в области облучения, приводящее к рубцеванию и контрактурам.

Облучение всего тела (см. табл. 9.8). Облучение больших участков тела даже очень маленькими до-

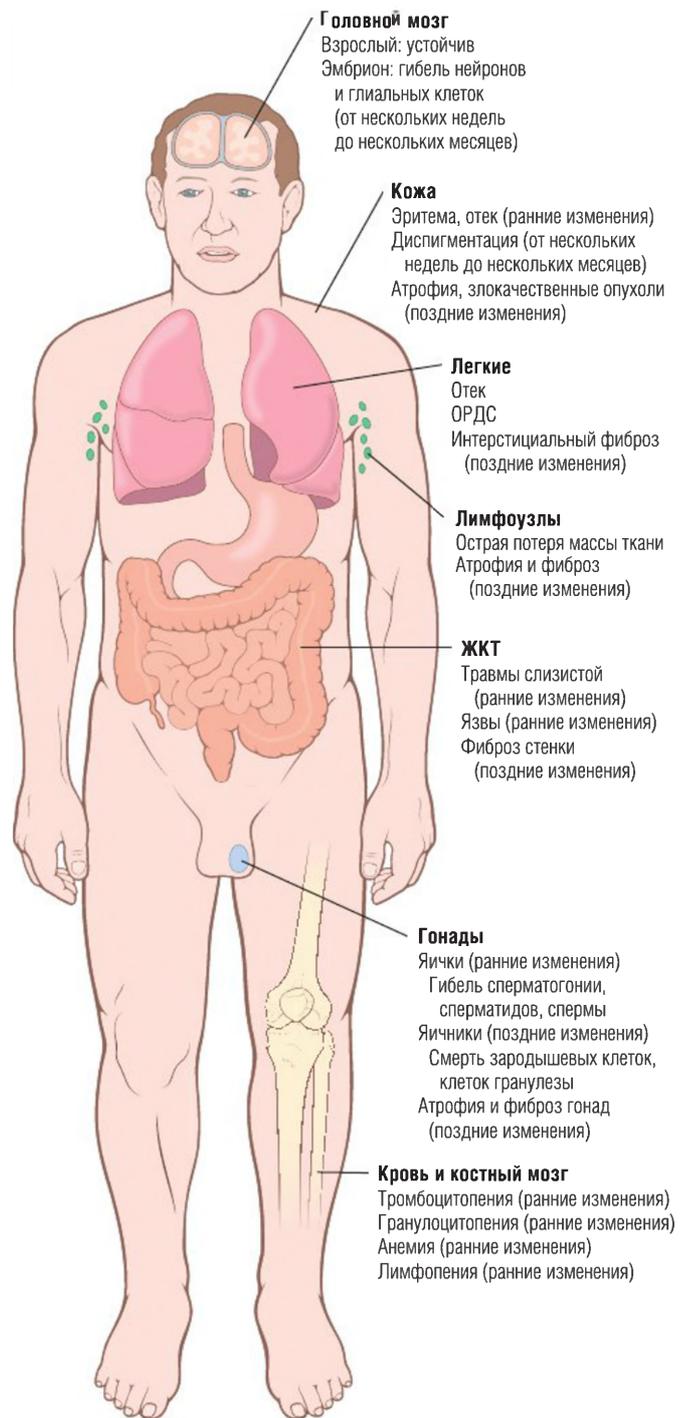


РИС. 9.19 Основные морфологические проявления радиационного поражения. Ранние изменения отмечаются через несколько часов или недель, поздние развиваются в течение нескольких месяцев или лет. Некоторые изменения могут возникать в период от нескольких недель до нескольких месяцев. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром.

зами радиации может иметь разрушительные последствия. После облучения дозами менее 1 Зв симптомов поражения может не быть или они будут минимальными. Однако более высокие уровни радиации оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье. Эти нарушения называют *острыми лучевыми синдро-*

ТАБЛИЦА 9.7 Пороговая доза для развития признаков острого воздействия облучения определенных органов

Влияние на организм	Орган	Доза, Зв
Временное бесплодие	Яички	0,15
Подавление гемопоэза	Костный мозг	0,50
Обратимое поражение кожи (например, эритема)	Кожа	1,0–2,0
Временная потеря волосяного покрова	Кожа	3,0–5,0
Бесплодие	Яичники	2,5–6,0
	Яички	3,5
Катаракта	Хрусталик	5,0

мами (прогрессирующее поражение системы кроветворения, ЖКТ и ЦНС при увеличении дозы облучения).

Острое воздействие на систему кроветворения и лимфатическую систему. Система кроветворения и лимфатическая система чрезвычайно восприимчивы к лучевому поражению и заслуживают специального упоминания. При высоких дозах и облучении большой площади через несколько часов после облучения может развиваться тяжелая лимфопения наряду с уменьшением размеров лимфатических узлов и селезенки. Радиация непосредственно разрушает *лимфоциты* как в циркулирующей крови, так и в тканях (лимфатических узлах, селезенке, тимусе, кишечнике). При сублетальных дозах нормальное количество лимфоцитов восстанавливается в течение нескольких недель и месяцев за счет быстрой регенерации жизнеспособных клеток-предшественников.

Кроветворные клетки в костном мозге также весьма чувствительны к радиации, которая может вызвать дозозависимую аплазию костного мозга: высокие дозы радиации обуславливают смерть стволовых клеток и перманентную аплазию (апластическую анемию, в то время как при низких дозах радиации аплазия преходяща). Число циркулирующих *гранулоцитов* первоначально может увеличиться, но к концу первой недели начинает падать. В течение второй недели число гра-

нулоцитов может уменьшиться до нуля. Если пациент выживает, восстановление нормального количества гранулоцитов происходит в течение 2–3 мес. Количество *тромбоцитов* также уменьшается (минимальное их число в циркулирующей крови регистрируют несколько позже, чем у гранулоцитов), и восстановление происходит позднее. Количество *эритроцитов* падает через 2–3 нед, и может развиваться анемия, сохраняющаяся в течение нескольких месяцев.

Фиброз. Частым осложнением лучевой терапии злокачественных опухолей является развитие фиброза в тканях, подвергнутых облучению (см. рис. 9.20). Фиброз может развиваться через несколько недель или месяцев вследствие замещения погибших паренхиматозных клеток соединительной тканью, приводящего к образованию рубцов и спаек (см. главу 3). Повреждение сосудов, смерть стволовых клеток ткани и выделение цитокинов и хемокинов, провоцирующих воспалительные реакции и активирующих фибробласты, — основные компоненты процесса формирования фиброза, вызванного облучением (рис. 9.21, 9.22). Частыми локализациями фиброза после облучения всего тела являются легкие, после лучевой терапии рака головы и шеи — слюнные железы, после лечения рака предстательной железы — колоректальная и тазовая области.

Повреждение ДНК и канцерогенез. Ионизирующее излучение может вызывать различные типы повреждений ДНК, включая нарушение основы, одно- и двухцепочечные разрывы, формирование перекрестного сшивания между ДНК и белками. Несложные дефекты уцелевших клеток могут устраняться различными ферментами системы репарации, локализованными в клетках млекопитающих (см. главу 7). Однако наиболее серьезные повреждения ДНК вызваны двухцепочечными разрывами. Существует два механизма устранения двухцепочечных разрывов в клетках млекопитающих: *гомологичная рекомбинация* и *негомологичное соединение концов* (наиболее распространенный). Восстановление ДНК путем негомологичного соединения концов часто приводит к мутациям, в т.ч. коротким делециям или дупликациям либо грубым хромосомным абберациям, таким как транслокация и инверсия. Если репликация клеток, содержащих двухцепочечные разрывы, не остановлена в точках контроля (см. главу 3), клетки с хромосомными поврежде-

ТАБЛИЦА 9.8 Эфффекты облучения всего тела

	0–1 Зв	1–2 Зв	2–10 Зв	10–20 Зв	Более 50 Зв
Основной очаг поражения	Нет	Лимфоциты	Костный мозг	Тонкая кишка	Головной мозг
Основные симптомы и признаки	Нет	Умеренная лейкопения, лимфопения	Лейкопения, геморрагии, выпадение волос, рвота	Диарея, лихорадка, нарушение электролитного баланса, рвота	Атаксия, кома, судороги, рвота
Время развития	—	От 1 сут до 1 нед	2–6 нед	5–14 сут	1–4 час
Смертность	Нет	Нет	Различная (0–80%)	100%	100%

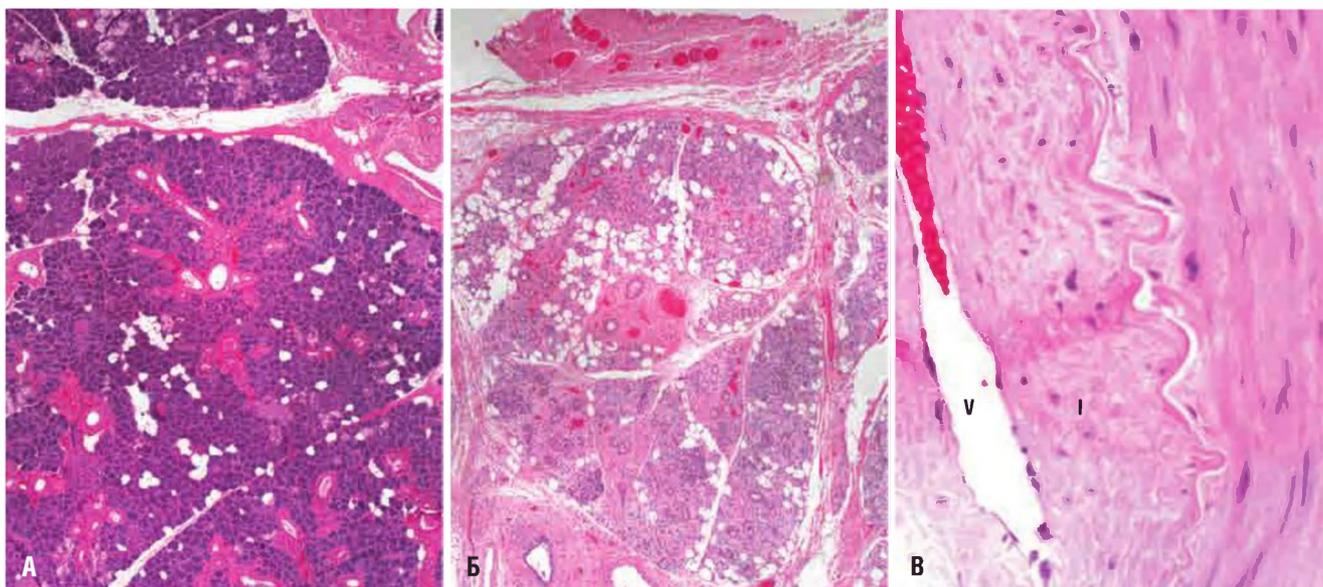


РИС. 9.20 Изменения сосудов и фиброз слюнных желез после лучевой терапии на уровне шеи. (А) Нормальная слюнная железа. (Б) Фиброз, вызванный облучением. (В) Фиброз и сосудистые изменения, представленные фиброинтимальным утолщением и склерозом артериол. I — утолщенная интима; V — просвет сосуда [предоставлено Dr. Melissa Upton, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA].

ниями сохраняются и могут инициировать канцерогенез через много лет. Недавно было обнаружено, что эти аномальные клетки также обеспечивают «эффект свидетеля», т.е. рост необлученных окружающих клеток путем продукции факторов роста и цитокинов [42, 43]. «Эффект свидетеля» еще называют нецеленым воздействием радиации.

Злокачественные опухоли после воздействия низких доз радиации. Любая клетка, способная к делению, после ее мутации может стать опухолевой. Таким образом, после воздействия ионизирующего излучения образование опухоли может произойти в любом органе. Установить уровень излучения, повышающий риск развития злокачественных опухолей, затруднительно, но установлено, что острое или длительное воздействие дозы более 100 мЗв приводит к серьезным

последствиям, включая злокачественные опухоли [44]. Доказательствами этого послужили зафиксированное увеличение заболеваемости лейкемиями и опухолями различной локализации (раком щитовидной железы, молочной железы и легкого) у переживших атомные бомбежки в Хиросиме и Нагасаки, повышение заболеваемости раком щитовидной железы у оставшихся в живых после аварии на атомной электростанции в Чернобыле, у жителей Маршалловых островов, где выпали радиоактивные осадки, а также увеличение частоты вторичного рака (острой миелобластной лейкемии, миелодиспластического синдрома, лимфомы Ходжкина и солидных опухолей) у лиц, получивших лучевую терапию по поводу рака в детском возрасте. Долгосрочный риск развития злокачественных опухолей, вызванный облучением в дозе 5–100 мЗв, го-

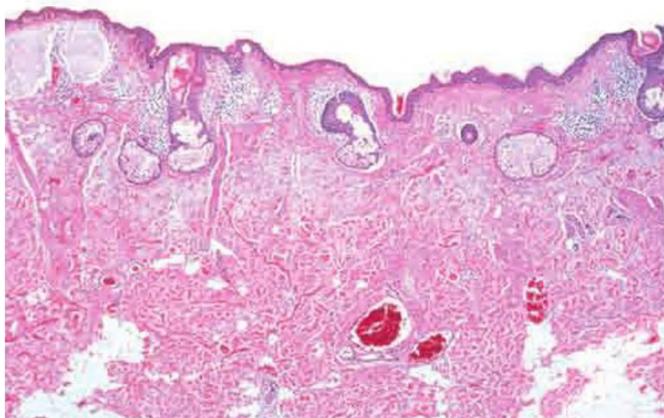


РИС. 9.21 Хронический лучевой дерматит с атрофией эпидермиса, фиброз кожи и телеангиэктазии подкожных кровеносных сосудов [American Registry of Pathology].

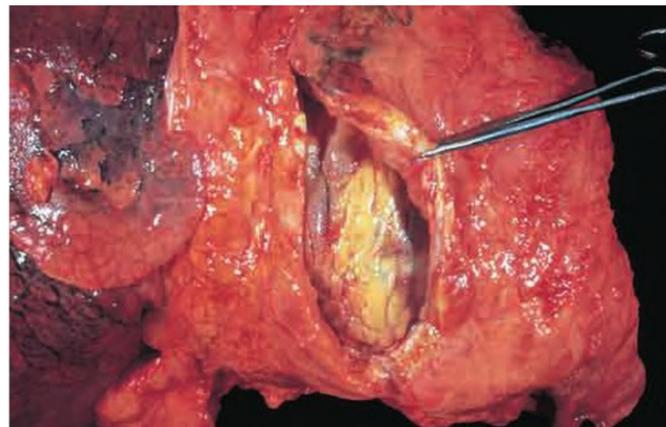


РИС. 9.22 Обширный фиброз средостения после лучевой терапии карциномы легких. Обратите внимание на заметно утолщенную кардию [Department of Pathology, Southwestern Medical School, Dallas, TX].

раздо труднее установить, поскольку необходим анализ больших групп населения — от 50 тыс. до 5 млн человек.

Оценка риска развития злокачественных опухолей при действии низких доз ионизирующего излучения зависит отчасти от моделей оценки риска при более высоких дозах. Для рентгеновских лучей и γ -лучей есть статистически значимые доказательства увеличения риска развития злокачественных опухолей при остром облучении дозой более 50 мЗв и обоснованные доказательства для доз более 5 мЗв. Для длительной экспозиции возможны приближенные значения: более 100 мЗв — статистически значимое увеличение риска, более 50 мЗв — обоснованные доказательства повышенного риска. Для сравнения: при единичной рентгенографии грудной клетки в заднепередней и боковой проекциях, а также компьютерной томографии грудной клетки легкие получают дозу 0,01, 0,15 и 10 мЗв соответственно [45].

Риск развития злокачественных опухолей, ассоциированных с профессиональными вредностями. Радон — продукт самопроизвольного распада урана. Канцерогенными веществами являются два побочных продукта распада радона — *полоний-214* и *полоний-218*, испускающие α -частицы. Полоний-214 и полоний-218 откладываются в легких, и их постоянное воздействие на работников урановых шахт может инициировать развитие карциномы легких. Риски также увеличены у лиц, живущих в домах с уровнем радона, сопоставимым с уровнем в шахтах, однако данных о радоне как виновнике развития рака легкого в домашних условиях мало. Еще один изотоп, *полоний-210*, привлек внимание мировой общественности в ноябре 2006 г. в связи с убийством в Англии, осуществленном с помощью полония-210. Также известны исторические факты развития остеогенной саркомы у химиков и радиологов после воздействия *радия*, а также у художников, наносивших краску на основе радия на циферблат часов, и пациентов, лечившихся радием от различных заболеваний в первой половине XX в.

Болезни, ассоциированные с питанием

Недоедание, или *белково-энергетическая недостаточность* (БЭН), является следствием неадекватного потребления белков и калорий, нарушений переваривания или всасывания белков, что приводит к потере жировой и мышечной ткани, снижению массы тела, к вялости и общей слабости. Миллионы людей в развивающихся странах голодают или живут на грани голода. В то же время в развитых странах (а в последнее время и в развивающихся) большой проблемой для здоровья стало ожирение, способствующее развитию таких заболеваний, как сахарный диабет и атеросклероз.

Здесь болезни, ассоциированные с питанием, рассмотрены поверхностно. Основное внимание уделено таким заболеваниям, как БЭН, нервная анорексия и булимия, дефицит витаминов и минералов, ожирение. Дан краткий обзор влияния диеты на развитие атеро-

склероза и злокачественных опухолей. Подробнее проблемы питания рассмотрены одновременно с обсуждением конкретных заболеваний.

НЕДОСТАТОЧНОЕ ПИТАНИЕ

Адекватная диета должна содержать: (1) достаточное количество белков, жиров и углеводов, необходимых для покрытия ежедневных метаболических потребностей организма; (2) незаменимые и заменимые аминокислоты и жирные кислоты, используемые в качестве строительного материала для синтеза структурных и функциональных белков и липидов; (3) витамины и минералы, функционирующие как коферменты или гормоны метаболических реакций или, в случае кальция и фосфора, как структурные компоненты. При *первичном истощении* с пищей не поступают один, несколько или все перечисленные компоненты. При *вторичном истощении* поступление питательных веществ с пищей адекватно, а состояние истощения возникает из-за недостаточного питания, нарушения процессов мальабсорбции, утилизации или запасаания питательных веществ, а также излишних их потерь или увеличенной потребности в них.

Перечислим некоторые факторы, которые могут приводить к неполноценности диеты:

- *бедность.* Бездомные, люди преклонного возраста и дети из бедных семей часто страдают БЭН и недостаточным поступлением отдельных питательных веществ. В развивающихся странах бедность, засухи, неурожай и гибель домашнего скота, часто во время войн и политических потрясений, создают условия для голодания детей и взрослых;
- *инфекции.* БЭН увеличивает подверженность организма многим распространенным инфекционным заболеваниям. В то же время сами инфекции оказывают отрицательный эффект на питание [46], тем самым замыкая порочный круг;
- *острые и хронические заболевания.* При многих заболеваниях ускоряется основной обмен веществ, приводя к увеличению ежедневных потребностей организма во всех питательных веществах. Непонимание этих процессов может привести к замедлению выздоровления. БЭН часто присутствует у больных с такими изнуряющими болезнями, как злокачественные опухоли на поздних стадиях или СПИД (см. далее);
- *хронический алкоголизм.* Иногда алкоголики могут страдать от БЭН, но наиболее часто у них отмечается дефицит витаминов, особенно тиамина, пиридоксина, фолатов и витамина А, в результате сочетания дефицита пищи, снижения абсорбции в ЖКТ, неправильных утилизации и накопления питательных веществ, повышения метаболических потребностей и увеличения потерь. Невыявленный дефицит тиамина, типичный для лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, может привести к необратимому повреждению головного мозга (например, энцефалопатии Вернике; см. главу 28);

- *отсутствие необходимых знаний и отсутствие пищевых добавок.* Некоторые люди не осознают повышенные пищевые потребности новорожденных, подростков и беременных, что связано с неинформированностью о содержании различных питательных веществ в продуктах питания. Несколько примеров: дефицит железа часто развивается у детей на искусственном питании; при употреблении в пищу только полированного риса может возникнуть дефицит тиамина; в регионах, удаленных от океанов, в воде и пище содержится недостаточное количество йода, что приводит к его недостатку в организме;
- *самостоятельные диетические ограничения.* Анорексия, булимия (см. далее) и менее явные болезни, ассоциированные с питанием, регистрируют у большого количества людей, обеспокоенных поддержанием своей массы тела и формы;
- *другие факторы.* Причиной недоедания также служат заболевания ЖКТ и синдромы мальабсорбции, генетические заболевания, прием определенных лекарственных средств (блокирующих всасывание или переваривание некоторых питательных веществ), а также исключительно парентеральное питание.

БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Тяжелая БЭН является серьезным, часто фатальным заболеванием, поражающим детей. Это распространенное заболевание в бедных странах, где от него могут страдать до 25% детей (основная причина смерти детей до 5 лет). По данным Организации Объединенных Наций, в западноафриканской стране Нигер после тяжелого голода в 2005 г. ≈ 650 тыс. и 150 тыс. детей страдали от умеренного и тяжелого недоедания соответственно. В этой стране недоедание стало прямой или косвенной причиной смерти 60% детей в возрасте до 5 лет. Уменьшение потребления пищи также наблюдается из-за резкого повышения цен, как это произошло в первой половине 2008 г. В развитых странах БЭН отмечается среди пожилых и ослабленных людей в домах престарелых и больницах.

Недоедание определяется по индексу массы тела (ИМТ): массу тела (кг) разделить на рост, возведенный в квадрат (m^2). *ИМТ менее $16 \text{ кг}/m^2$ свидетельствует о недоедании* (норма ИМТ = $18,5\text{--}25 \text{ кг}/m^2$). На практике недоедание определяют по стандартным таблицам, если масса тела ребенка менее 80% нормы. Однако потеря массы тела может быть замаскирована генерализованным отеком (см. далее). Другие значимые параметры: оценка жирового слоя (толщина кожных складок), мышечной массы (уменьшение окружности предплечья) и уровня белков в сыворотке (измерения альбумина и трансферрина позволяют судить о состоянии висцерального белка).

Маразм и квашиоркор. БЭН представлена рядом клинических синдромов, для которых характерно неадекватное потребление белка и калорий, необходимых для удовлетворения потребностей организма.

Маразм и квашиоркор — 2 крайних варианта. При рассмотрении этих состояний важно помнить, что с функциональной точки зрения в организме существует два белковых компартмента: *соматический* (белки скелетных мышц) и *висцеральный* (белки внутренних органов, в первую очередь печени). Эти два белковых компартмента имеют различную регуляцию. При маразме затрагивается соматическая составляющая, а при квашиоркоре — висцеральная.

У ребенка диагностируют *маразм*, если масса его тела составляет менее 60% нормального значения для данного пола, роста и возраста. При маразме наблюдаются *отставание в росте и потеря мышечной массы*, развивающиеся вследствие катаболизма и истощения пула соматического белка. Это, по-видимому, адаптивная реакция, когда в качестве источника энергии используются аминокислоты. Интересно, что висцеральный белок — наиболее важный и необходимый для выживания — расходуется незначительно и, следовательно, *уровень альбумина в сыворотке крови в норме или немного снижен*. Кроме белков в качестве источника энергии также используется подкожный жир. Продукция лептина (см. далее «Ожирение») снижена, что может стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, повышая уровень кортизола, способствующего липолизу. При таких потерях мышечной массы и подкожного жира конечности кажутся худыми, а голова — слишком большой по сравнению с телом (рис. 9.23А). Отмечают анемию и признаки дефицита витаминов, а также симптомы *иммунодефицита*, особенно Т-опосредованного иммунитета, поэтому часто диагностируют сопутствующие инфек-



РИС. 9.23 Недоедание у детей. (А) Маразм. Обратите внимание на потерю мышечной массы и подкожно-жировой клетчатки; голова кажется слишком большой по отношению к истощенному организму. (Б) Квашиоркор. Генерализованный отек, представленный асцитом и одутловатостью лица, рук и ног [Clinic Barak, Reisebericht Kenya — A].

ции, дополнительно повышающие потребность организма в энергии. К сожалению, изображения мертвых или умирающих детей с маразмом стали почти обычным явлением на телевидении и в газетах, рассказывающих о голоде и стихийных бедствиях в различных регионах мира.

Квашиоркор развивается при относительном превышении дефицита белка над дефицитом общих калорий (см. рис. 9.23Б). Квашиоркор — наиболее распространенная форма БЭН, регистрируемая у африканских детей, которых рано отняли от груди и затем кормили преимущественно углеводами (термин «квашиоркор» происходит из одного из языков Ганы и означает заболевание ребенка из-за появления на свет другого). Распространенность квашиоркора также высока в бедных странах Юго-Восточной Азии. Менее серьезные формы наблюдаются по всему миру у лиц с хронической диареей (при невозможности всасывания белка) или при хронических потерях белка (например, в случае экссудативной энтеропатии, нефротического синдрома или как следствие обширных ожогов). В США описаны случаи квашиоркора, возникшего в результате соблюдения своеобразных диет или замены молока напитками на основе риса.

При квашиоркоре значительный дефицит белка в пище связан с *большой потерей висцерального белка*, а возникающая в результате гипоальбуминемия приводит к развитию *генерализованного отека* (см. рис. 9.23Б). Истинная потеря массы тела замаскирована увеличенным содержанием жидкости. При дальнейшем сравнении с маразмом следует обратить внимание на относительную сохранность подкожного жира и мышечной массы. Небольшое уменьшение этого пула белков также может маскироваться отеком. У детей с квашиоркором наблюдаются характерные *поражения кожи* — участки гиперпигментации, шелушения и гипопигментации перемежаются и создают эффект отслаивающейся краски. Отмечаются *изменения волос*: полная потеря цвета или чередование групп светлых и более темных волос. К другим особенностям, отличающим квашиоркор от маразма, относят увеличение печени с признаками жирового перерождения (в результате уменьшения синтеза компонентов белков — переносчиков липопротеинов), апатию, вялость и потерю аппетита. Также отмечают *дефицит витаминов, иммунодефицит и вторичные инфекции*. Маразм и квашиоркор — два крайних варианта, но возможно их сочетание.

Вторичная БЭН достаточно часто наблюдают при хронических заболеваниях и среди госпитализированных пациентов. Для определения пищевого статуса пожилых людей часто используют анкету, содержащую 18 пунктов и известную как мини-опросник нутриционного статуса (Mininutritional Assessment). По оценкам, в США более 50% обитателей домов престарелых страдают от недоедания. Потеря массы тела более чем на 5% связана с БЭН и увеличивает риск смерти у пожилых почти в 5 раз. Наиболее очевидными признаками вторичной БЭН являются: (1) истощение подкожного жира предплечья, грудной клетки, плеча или области кисти; (2) уменьшение массы четы-

рехглавой и дельтовидной мышц; (3) отек лодыжек и крестцовой области.

Морфология. Основные анатомические изменения при БЭН: (1) отставание в росте; (2) периферические отеки (при квашиоркоре); (3) потеря жировой ткани и атрофия мышц (выраженные при маразме).

Печень при квашиоркоре, в отличие от маразма, увеличена и имеет признаки жирового перерождения; цирроз диагностируют редко.

При квашиоркоре (редко при маразме) снижается митотическая активность эпителия крипт желез *тонкой кишки*, что связано с атрофией слизистой оболочки и утратой ворсинок и микроворсинок. В таких случаях происходит одновременная потеря ферментов тонкой кишки, чаще всего развивается дефицит дисахаридаз, поэтому детям с квашиоркором молочная диета иногда не помогает. На фоне лечения изменения слизистой оболочки обратимы.

В *костном мозге* при квашиоркоре и при маразме может наблюдаться гипоплазия, главным образом в результате сокращения количества клеток-предшественников эритроцитов. Часто отмечают анемию легкой или средней степени тяжести, обычно смешанного происхождения. Причинами могут быть дефицит железа, фолиевой кислоты и белка в пище наряду с супрессивным действием инфекций (анемия хронических заболеваний). В зависимости от доминирующего фактора анемия может быть микро-, нормо- или макроцитарной.

По данным некоторых исследований, у младенцев, рожденных от плохо питавшихся матерей или страдавших БЭН, в течение первых 1–2 лет жизни происходит атрофия *головного мозга* с уменьшением количества нейронов и ослаблением миелинизации белого вещества.

Нередко наблюдают и другие изменения: (1) атрофию тимуса и лимфоидной ткани (более выраженные при квашиоркоре); (2) анатомические изменения, вызванные интеркуррентными инфекциями, особенно эндемичными гельминтами и другими паразитами; (3) дефицит различных питательных веществ, таких как йод и витамины.

Кахексия. БЭН — частое осложнение СПИДа или поздних стадий злокачественных опухолей. При данных заболеваниях это состояние называют *кахексией*. Кахексия развивается у ≈ 50% больных злокачественными опухолями, чаще всего у пациентов с раком ЖКТ, поджелудочной железы и легких. Кахексия является причиной ≈ 30% случаев смерти от злокачественных опухолей. Это достаточно изнурительное состояние характеризуется чрезвычайной потерей массы тела, усталостью, мышечной атрофией, анемией, анорексией и отеками. Смерть, как правило, наступает вследствие атрофии диафрагмы и других дыхательных мышц. Точные причины кахексии неизвестны, но ясно, что в ее развитии участвуют вещества, выделяемые опухолью, и ответ организма (рис. 9.24).

К агентам опухолевого происхождения, вызывающим кахексию, относят:

- *фактор, индуцирующий протеолиз*, представляющий собой гликозилированный полипептид, выводимый с мочой у теряющих массу тела па-

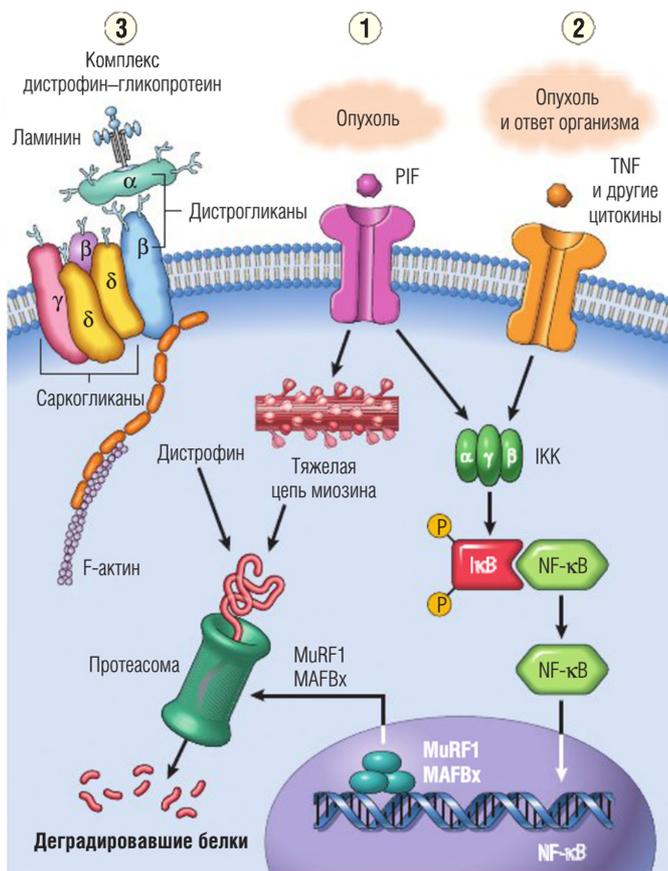


РИС. 9.24 Механизмы опухолевой кахексии. На рисунке показаны три механизма, вызывающие атрофию мышц и их деградацию, что приводит к кахексии. (1) Активируемый опухолью фактор, индуцирующий протеолиз (PIF), разрушает тяжелые цепи миозина при участии протеасом, вызывая атрофию мышц. (2) Фактор некроза опухоли (TNF) и другие цитокины опухоли и организма активируют ядерный фактор каппа В (NF-κB) и инициируют транскрипцию убиквитин-лигазы MuRF1 и MAFBx, способствуя распаду белка. (3) В развитии мышечной атрофии при кахексии имеют значение изменения в комплексе дистрофин-гликопротеин, приводящие к деградации дистрофина с участием протеасом. IκB — ингибитор каппа В; IKK — IκB-киназа.

циентов с раком поджелудочной железы, молочной железы, толстой кишки и другими злокачественными опухолями;

- **фактор, мобилизующий липиды**, усиливающий окисление жирных кислот и повышающий уровень провоспалительных цитокинов, таких как TNF (первоначально известный как кахетин), IL-2 и IL-6. TNF и IL-6 запускают ответ острой фазы, повышая секрецию С-реактивного белка и фибриногена и снижая концентрацию альбумина в плазме крови.

Фактор, индуцирующий протеолиз, и провоспалительные цитокины вызывают распад скелетных мышц через NF-κB-индуцированную активацию убиквитин-протеасомного пути, приводящего к деградации тяжелой цепи миозина [47]. При этом образуются две специфические для мышц убиквитин-лигазы: MuRF1 и MAFBx (или атрогин-1). Более поздние данные связывают мышечную атрофию с повреждением миофи-

брилярной мембраны скелетных мышц и потерей дистрофина, вызванной изменениями в комплексе дистрофин-гликопротеин (см. рис. 9.24), причем по механизму, аналогичному таковому при развитии некоторых мышечных дистрофий [48].

НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ И БУЛИМИЯ

Нервная анорексия — инициированное самим человеком голодание, приводящее к значительной потере массы тела; **булимия** — состояние, при котором больные употребляют большое количество пищи, а затем искусственно вызывают рвоту. Смертность от нервной анорексии — наибольшая среди всех психиатрических заболеваний. Булимия — более распространенное нарушение, чем анорексия, но в большинстве случаев имеет лучший прогноз. По некоторым данным, эти состояния возникают у 1–2% женщин и 0,1% мужчин обычно в 20-летнем возрасте. Такие расстройства пищевого поведения наблюдают в первую очередь у здоровых молодых женщин с навязчивой идеей похудения. Нейробиологические механизмы этих заболеваний неизвестны, но предполагается, что важным компонентом могут быть нарушения метаболизма серотонина [49].

Клинические проявления анорексии в общем аналогичны тяжелой БЭН, кроме того, выражены изменения эндокринной системы. Из-за сниженной секреции гонадотропин-рилизинг гормона (и последующего уменьшения секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) возникает **аменорея**, наблюдаемая настолько часто, что ее наличие считают диагностическим признаком. К другим частым симптомам заболевания, связанным с уменьшенным высвобождением гормонов щитовидной железы, относят непереносимость холода, брадикардию, запор, изменение кожных покровов и волос. Часто отмечаются обезвоживание и нарушение электролитного баланса, кожа становится сухой и шелушится. Плотность костей уменьшается, вероятно в связи с низким уровнем эстрогенов; это напоминает постменопаузальный остеопороз. Могут развиваться анемия, лимфопения и гипоальбуминемия. Главное осложнение анорексии (а также булимии) — увеличение риска аритмий и внезапной смерти, обусловленных гипокалиемией.

При булимии больные съедают огромное количество пищи, преимущественно углеводной, чтобы затем вызвать рвоту. Несмотря на высокое распространение менструальных нарушений, аменорея среди пациентов с булимией отмечается менее чем в 50% случаев, что, вероятно, связано с поддержанием нормальной массы тела и уровня гонадотропина. Основные осложнения обусловлены непрерывной рвотой и длительным использованием слабительных и мочегонных препаратов и включают: (1) нарушения электролитного баланса (гипокалиемию), располагающие к аритмиям; (2) аспирацию в легкие содержимого желудка; (3) разрывы пищевода и желудка. Однако никаких специфических признаков и симптомов заболевания не существует, диагноз ставят после всестороннего психологического обследования. Последней тенденцией среди больных

булимией является сочетание переедания с приемом большого количества алкоголя. Разрушительность такого поведения очевидна.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНОВ

Для поддержания здоровья организму необходимы 13 витаминов, из которых витамины А, D, Е и К — жирорастворимые, остальные — водорастворимые. Первые лучше депонируются в организме, но могут плохо всасываться при мальабсорбции жиров, вызванной различными нарушениями пищеварения (см. главу 17). Некоторые витамины могут синтезироваться эндогенно: витамин D — из стероидного предшественника, витамин К и биотин — кишечной микрофлорой, ниацин — из незаменимой аминокислоты триптофана. Несмотря на эндогенный синтез, организму необходимо поступление всех витаминов с пищей.

Различают *первичный* (связанный с диетой) и *вторичный* (из-за нарушения кишечного всасывания, транспорта в крови, депонирования в тканях или метаболических преобразований) *дефицит витаминов*. В этой главе описаны витамины А, D и С из-за их многонаправленных эффектов и морфологических изменений при дефиците. Затем будут представлены обобщающие таблицы основных последствий дефицита остальных витаминов — Е, К и группы В — и некоторых минералов. Однако необходимо отметить, что дефицит одного витамина при БЭН обнаруживают редко, обычно ему сопутствуют гипо- и авитаминозы.

Витамин А

Витамин А — название группы родственных соединений, включающих *ретинол* (витамин А-спирт), *ретиноль* (витамин А-альдегид) и *ретиноевую кислоту* (витамин А-кислота), обладающих сходными биологическими эффектами. Ретинол — химическое название витамина А. Это транспортная форма и депо в виде эфиров ретинола. Широко используемый термин *ретиноиды* относится к естественным и синтетическим соединениям, структурно связанным с витамином А, но необязательно имеющим его биологическую активность [50]. Важными источниками преформированного витамина А, поступающего с пищей, являются такие продукты животного происхождения, как печень, рыба, яйца, молоко и масло. Желтые и зеленые листовые овощи, например морковь, тыква и шпинат, содержат большое количество каротиноидов, представляющих собой провитамины и способных метаболизироваться до активного витамина А. Каротиноиды дают ≈ 30% витамина А, поступающего с пищей; самый важный из них — β-каротин, который эффективно преобразуется в витамин А. Рекомендуемое содержание витамина А в диете выражают в эквивалентах ретинола, учитывая преформированный витамин А и β-каротин.

Витамин А является жирорастворимым витамином, для его переваривания и всасывания необходимы желчь, панкреатические ферменты и определенный уровень антиоксидантной активности пищи. Ретинол (обычно в форме эфиров ретинола) и β-каротин всасываются через кишечную стенку, в которой

β-каротин преобразуется в ретинол (рис. 9.25). Затем ретинол переносится хиломикронами в печень для этерификации и депонирования. Захват ретинола клетками печени происходит при участии рецептора аполипопротеина Е. Более 90% запасов витамина А в организме находится в печени, большей частью в перисинусоидальных звездчатых клетках (клетках Ито). У здоровых людей при адекватной диете этих запасов достаточно по крайней мере для 6 мес жизни без витамина А. Эфиры ретинола печени могут мобилизоваться; до высвобождения ретинол связывается со специфическим ретинолсвязывающим белком (RBP), синтезирующимся в печени. Захват комплекса ретинол–RBP периферическими тканями зависит от поверхностных рецепторов клетки, специфических к RBP [51]. После захвата этими клетками ретинол связывается с клеточным RBP и поступает в кровь

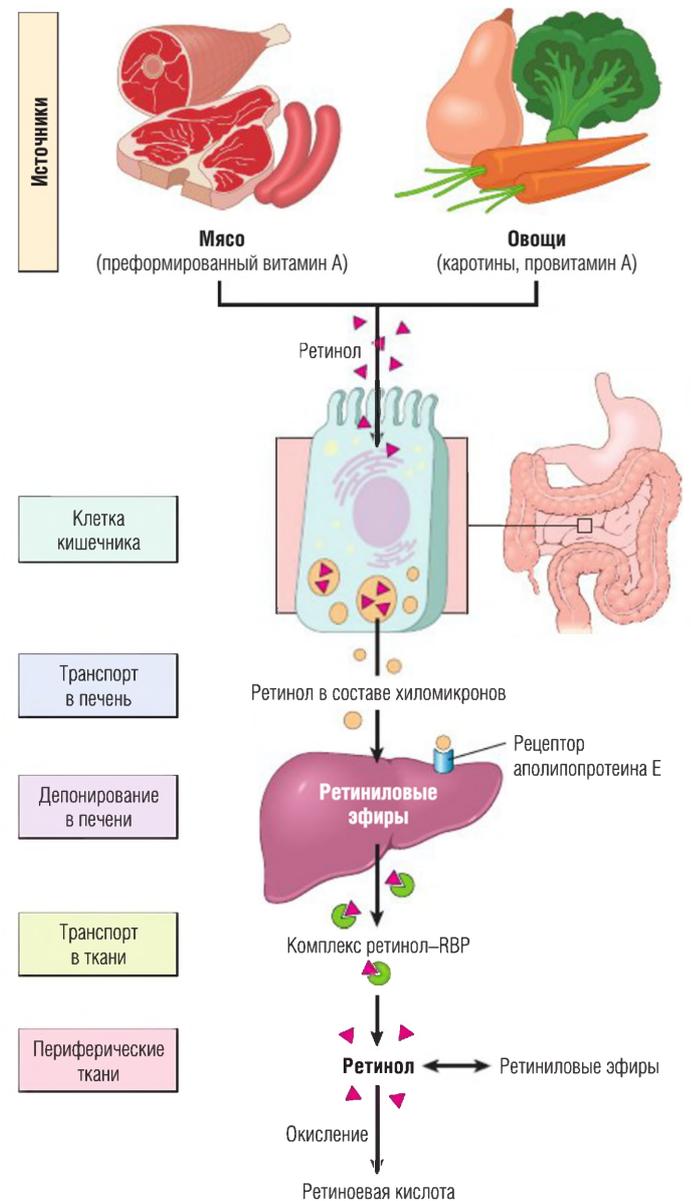


РИС. 9.25 Метаболизм витамина А. RBP — ретинолсвязывающий белок.

вместе с ним. В периферических тканях ретинол может запасаться в виде эфиров ретинола или окисляться с образованием ретиноевой кислоты, имеющей большое значение для дифференцировки и роста эпителиальных клеток.

Функции. Витамин А у людей влияет на:

- *поддержание нормального зрения.* В зрении участвуют четыре формы пигментов, содержащих витамин А: родопсин (содержится в палочках, считается наиболее светочувствительным пигментом, поэтому особенно важен при плохом освещении) и три формы йодопсина (локализованы в колбочках, каждая из них воспринимает определенный цвет при ярком освещении). При синтезе родопсина из ретинола происходят: (1) окисление до полностью-*транс*-ретинала; (2) изомеризация до 11-*цис*-ретинала; (3) взаимодействие с 7-трансмембранным белком палочек опсином с образованием родопсина. Фотон света вызывает изомеризацию 11-*цис*-ретинала до полностью-*транс*-ретинала, который диссоциирует от родопсина. Это приводит к конформационным изменениям опсина, что запускает серию событий, а также генерирует нервный импульс, передаваемый через нейроны от сетчатки в головной мозг. При адаптации в темноте полностью-*транс*-ретинол снова превращается в 11-*цис*-ретинол, но большая часть распадается до ретинола и теряется сетчаткой. Таким образом, необходима постоянная доставка ретинола;
- *клеточный рост и дифференцировку.* Витамин А и ретиноиды имеют большое значение для правильной дифференцировки клеток, продуцирующих слизь. В состоянии дефицита витамина А в эпителии отмечаются сквамозная метаплазия и дифференцировка в ороговевающий эпителий. Связывание с лигандами рецепторов ретиноевой кислоты (RAR) вызывает их активацию, высвобождение корепрессоров и обязательное образование гетеродимера с другим ретиноидным рецептором — RXR. Как RAR, так и RXR представлены тремя изоформами: α , β и γ . Гетеродимеры RAR/RXR связываются с ответными элементами ретиноевой кислоты, расположенными в промоторных участках многих генов, кодирующих рецепторы факторов роста, гены-супрессоры опухолей и секретируемые белки. Посредством таких механизмов ретиноиды принимают участие в клеточном росте и дифференцировке, регуляции клеточного цикла и других биологических реакциях. Полностью-*транс*-ретиноевая кислота, активный дериват витамина А, имеет наибольшее сродство к RAR по сравнению с другими ретиноидами [51];
- *метаболические эффекты ретиноидов.* RXR, предположительно активируемый 9-*цис*-ретиноевой кислотой, способен образовывать гетеродимеры с другими ядерными рецепторами, например участвующими в метаболизме лекарств, PPAR и рецепторами витамина D. PPAR — клю-

чевой регулятор обмена жирных кислот, в т.ч. их окисления в жировой ткани и мышцах, адипогенеза и обмена липопротеинов. Связью между RXR и PPAR γ можно объяснить влияние ретиноидов на адипогенез и ожирение [52];

- *резистентность к инфекциям.* Витамин А способен снижать заболеваемость и смертность от некоторых форм диареи, а его прием детьми дошкольного возраста, больными корью, может быстро улучшить течение заболевания. Благоприятное действие витамина А при диарее, вероятно, связано с уже упомянутым поддержанием и восстановлением целостности кишечного эпителия. Влияние витамина А на инфекции частично обусловлено его способностью стимулировать иммунную систему, хотя точные механизмы этих процессов не ясны. Инфекции могут снижать биодоступность витамина А, ингибируя синтез ретинолсвязывающего белка в печени через ответ острой фазы. Недостаток ретинолсвязывающего белка в печени снижает количество циркулирующего ретинола, что, в свою очередь, снижает доступность витамина А для тканей.

Ретиноиды, β -каротин и некоторые родственные каротиноиды могут обладать фотопротективным и антиоксидантным действием.

Ретиноиды используют в клинических условиях для лечения таких кожных заболеваний, как тяжелое акне и некоторые формы псориаза, а также острой промиелоцитарной лейкемии. При лейкемии транслокация t(15;17) (см. главу 13) приводит к слиянию генов усеченного RAR α на 17-й хромосоме с геном PML на 15-й хромосоме. Гибридный ген кодирует аномальный RAR, блокирующий дифференцировку миелоидных клеток. Терапевтическая доза полностью-*транс*-ретиноевой кислоты устраняет блокаду, и лейкоцитарные клетки дифференцируются в нейтрофилы, впоследствии умирающие в результате апоптоза. Такое «лечение» дифференцировки обуславливает ремиссию у большинства пациентов с острой промиелоцитарной лейкемией и, в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами, может приводить к излечению. 13-*цис*-ретиноевая кислота с некоторым успехом была использована в лечении нейробластомы у детей.

Дефицит. Дефицит этого витамина во всем мире — результат плохого питания (первичный дефицит) или мальабсорбции жиров (вторичный дефицит). При инфекциях запасы витамина А у детей истощаются; он плохо всасывается у новорожденных. У взрослых пациентов с синдромом мальабсорбции, например целиакией, болезнью Крона и колитом, дефицит витамина А может развиваться одновременно с дефицитом других жирорастворимых витаминов. Также к дефициту этого витамина могут привести бариатрическая хирургия и постоянное использование пожилыми людьми минеральных масел в качестве слабительных средств. Последствия дефицита витамина А представлены на рис. 9.26.

Как было сказано ранее, витамин А — компонент родопсина и других зрительных пигментов, поэтому

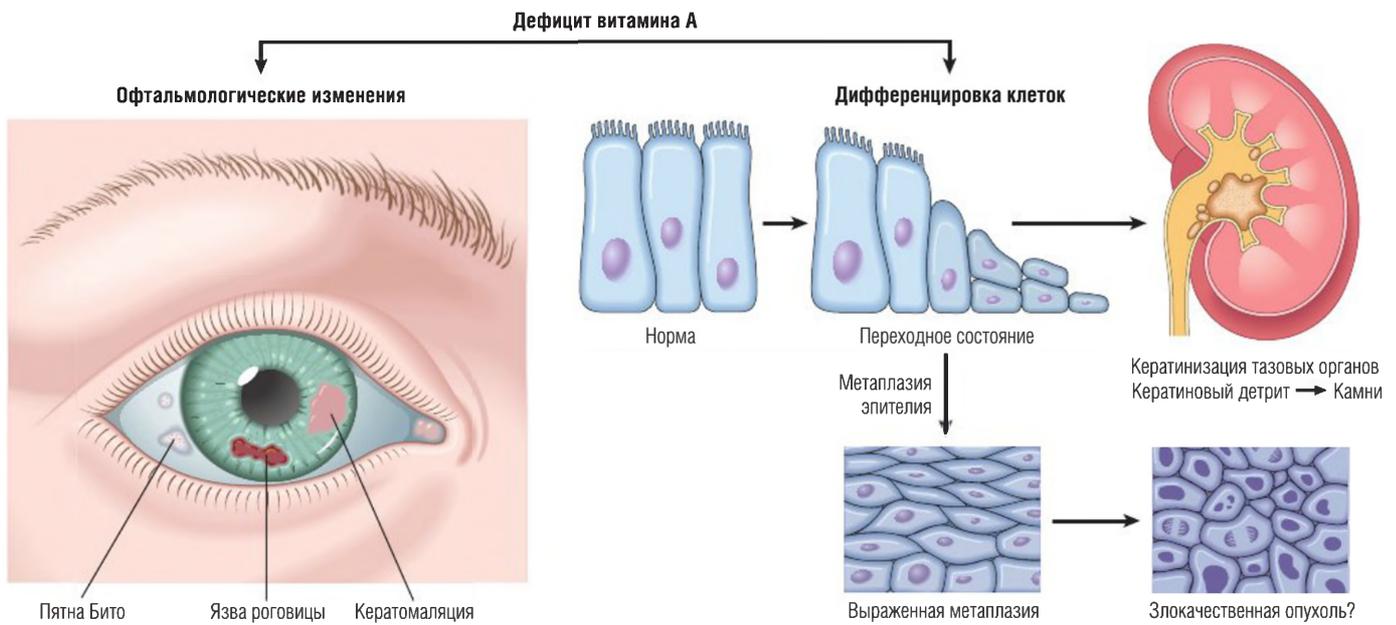


РИС. 9.26 Основные последствия дефицита витамина А для глаз и его роль в развитии кератинизирующей метаплазии специализированных видов эпителия. Не отражены ночная слепота и иммунодефицит.

неудивительно, что одним из самых ранних признаков дефицита витамина А является ослабление зрения, особенно при слабом освещении (*ночная слепота*). Другие симптомы связаны с ролью витамина А в дифференцировке эпителиальных клеток. При постоянном дефиците наблюдаются метаплазия и кератинизация эпителия. Наиболее тяжелые изменения происходят в глазах (*ксерофтальмия*, или сухость глаз). Сначала возникает сухость конъюнктивы (*ксерозная конъюнктивита*), т.к. нормальный, вырабатывающий слизь и слезы эпителий замещается ороговевающим. Процесс сопровождается накоплением кератина в небольших непрозрачных бляшках (*пятнах Бито*) и эрозией роговицы с ее размягчением и разрушением (*кератомалицией*). Затем наступает полная слепота.

Помимо эпителия глаз эпителий, выстилающий верхние дыхательные и мочевыводящие пути, замещается ороговевающими клетками плоского эпителия (*плоскоклеточная метаплазия*). Утрата мукоцилиарного эпителия дыхательных путей предрасполагает к развитию вторичной легочной инфекции, а десквамация кератиновых остатков в мочевыводящих путях — к формированию камней в почках и мочевом пузыре. Гиперплазия и гиперкератоз эпидермиса с закупоркой протоков придаточных желез могут привести к фолликулярному или папулезному дерматозу. Другое серьезное последствие — иммунодефицит, обуславливающий высокую смертность от таких распространенных инфекционных заболеваний, как корь, пневмония и инфекционная диарея. В некоторых странах, где широко распространен дефицит витамина А, пищевые добавки снижают смертность на 20–30%.

Токсичность. Как непродолжительное, так и длительное употребление большого количества витамина А может привести к патологическим изменениям

(к сожалению, многие производители рекламируют употребление мегадозы витамина А).

Последствия острого гипervитаминоза А впервые описал в 1597 г. Геррит де Веер, корабельный плотник судна, плававшего в Арктику. В его дневниках перечислены серьезные симптомы, развившиеся у него и членов экипажа после употребления в пищу печени белого медведя. Острый гипervитаминоз А также был описан после употребления печени китов, акул и даже тунца! Симптомы острого отравления витамином А включают головную боль, головокружение, рвоту, оцепенение и нарушение зрения — признаки, характерные и для опухолей и псевдоопухолей головного мозга. Хроническая интоксикация ассоциирована с потерей массы тела, анорексией, тошнотой, рвотой и болями в костях и суставах. Ретиноевая кислота стимулирует остеокласты, что приводит к увеличенной резорбции костной ткани и риску переломов. Синтетические ретиноиды, широко используемые при лечении угревой сыпи, этих осложнений не вызывают, однако их приема следует избегать во время беременности из-за хорошо известного тератогенного эффекта.

Витамин D

Основная функция жирорастворимого витамина D — поддержание нормальных уровней кальция и фосфора в крови для обеспечения метаболических функций, минерализации костной ткани и нервно-мышечной передачи [53]. Отсутствие витамина D приводит к заболеваниям костей, например *рахиту* (у детей с неполным заращением эпифизов) и *остеомаляции* (у взрослых), а также *гипокальциемической тетании*. Последнее заболевание проявляется судорожными припадками из-за недостаточной концентрации во внеклеточной жидкости ионизированного кальция, необходимого для нормального нервного возбуждения и

расслабления мышц. В конце XIX в. наблюдалась практически эпидемия рахита в крупных городах Европы и бедных районах Нью-Йорка и Бостона. Хотя антирахитические свойства рыбьего жира были признаны еще в начале того века, понадобилось почти 100 лет, чтобы его стали использовать в медицинской практике в качестве эффективного профилактического средства (это усложнялось тем, что рыбий жир, употребляемый в рыбацких деревнях Северной Европы, Скандинавии и Исландии, представлял собой темную, плохо пахнущую жидкость) [54]. Помимо регуляции гомеостаза кальция и фосфора витамин D имеет и неклассические эффекты (действует и на несkeletalные ткани).

Метаболизм. Основным источником витамина D у людей — эндогенный синтез в коже путем фотохимических преобразований его предшественника (7-дегидрохолестерина) под действием энергии солнечных или искусственных УФ-лучей с длиной волны от 290 до 315 нм (УФ-В-излучение). При облучении 7-дегидрохолестерина образуется *холекальциферол*, известный как витамин D₃ (в данной книге для упрощения использован термин «витамин D»). В обычных условиях после воздействия солнечных лучей из 7-дегидрохолестерина в коже синтезируется ≈ 90% необходимого витамина D. Однако для афроамериканцев характерен меньший его синтез (≈ 10%) из-за меланина. Небольшая часть витамина D поступает с пищей (например, при употреблении глубоководной рыбы, растений и зерновых). В растительных источниках он представлен в форме предшественника (эргостерола), который преобразуется в организме в витамин D.

Метаболизм витамина D в общих чертах можно описать следующим образом [53] (рис. 9.27):

1. Фотохимический синтез витамина D из 7-дегидрохолестерина в коже и его всасывание из пищи в кишечнике.
2. Связывание с α1-глобулином плазмы (*витамин D-связывающий белок*) и транспорт в печень.
3. Преобразование в 25-гидровитамин D [25(OH)D] с помощью 25-гидроксилаз (включая CYP27A1 и другие CYP) в печени.
4. Преобразование 25(OH)D α₁-гидроксилазой в почках в 1,25-дигидроксивитамин D [1α,25(OH)₂D₃], или, упрощенно, 1,25(OH)₂D (биологически активную форму витамина D).

Синтез 1,25(OH)₂D в почках регулируется 3 основными механизмами (см. рис. 9.27): (1) *гипокальциемия стимулирует секрецию PTH*, который, в свою очередь, увеличивает преобразование 25(OH)D в 1,25(OH)₂D, активируя α₁-гидроксилазу; (2) *гипофосфатемия непосредственно активирует α₁-гидроксилазу*, увеличивая образование 1,25(OH)₂D; (3) *по механизму обратной связи* повышение уровня 1,25(OH)₂D приводит к уменьшению синтеза этого метаболита, ингибируя активность α₁-гидроксилазы.

Механизм действия. 1,25(OH)₂D лучше всего рассматривать как стероидный гормон. 1,25(OH)₂D взаимодействует с *высокоаффинным рецептором витамина D*, который связан с RXR. Эти гетеродимерные

комплексы связываются с ответными элементами витамина D, расположенными в промоторе генов-мишеней витамина D. Рецепторы для 1,25(OH)₂D присутствуют в большинстве клеток организма и опосредуют сигналы, регулирующие уровни кальция и фосфора в плазме, действуя на тонкий кишечник, кости и почки. Помимо действия на костный гомеостаз витамин D также обладает иммуномодулирующим и антипролиферативным эффектами. Есть предположение, что 1,25(OH)₂D может действовать через негенетические механизмы, т.е. без транскрипции генов-мишеней. Негенетическим механизмом может быть связывание 1,25(OH)₂D с мембранным рецептором витамина D, что приводит к активации протеинкиназы C и открытию кальциевых каналов [55].

Воздействие на гомеостаз кальция и фосфора. Основными воздействиями 1,25(OH)₂D на гомеостаз кальция и фосфора являются:

- *стимуляция всасывания кальция в кишечнике.* 1,25(OH)₂D стимулирует абсорбцию кальция в двенадцатиперстной кишке путем взаимодействия с ядерными рецепторами витамина D и формирования комплекса с RXR. Этот комплекс связывается с ответными элементами витамина D и активирует транскрипцию рецептора транзитного потенциала по ваниллоиду (TRPV) 6, который кодирует важные кальциевые каналы;
- *стимуляция процесса реабсорбции кальция в почках.* 1,25(OH)₂D увеличивает приток кальция в дистальные почечные каналы путем повышения экспрессии TRPV5, другого рецептора семейства ваниллоидов. Экспрессия TRPV5 также регулируется PTH в ответ на гипокальциемию [56];
- *взаимодействие с PTH при регуляции уровня кальция в крови.* Витамин D поддерживает уровень кальция и фосфора в плазме на высоком уровне. Паращитовидные железы играют ключевую роль в регуляции внеклеточной концентрации кальция. Эти железы имеют кальциевый рецептор, чувствительный даже к небольшим изменениям концентрации кальция в крови [57]. Помимо уже описанного влияния на всасывание кальция в кишечнике и почках 1,25(OH)₂D и PTH увеличивают экспрессию лиганда RANK (RANKL) остеобластами. RANKL связывается со своим рецептором RANK на преостеокластах, инициируя дифференцировку этих клеток в зрелые остеокласты (см. главу 26). С помощью секреции соляной кислоты и активации протеаз, таких как катепсин К, остеокласты разрушают кость и высвобождают кальций и фосфор в кровяное русло;
- *минерализация костной ткани.* Витамин D способствует минерализации остеоидного матрикса и эпифизарного хряща при формировании как плоских, так и длинных костей скелета. Он стимулирует синтез остеобластами кальцийсвязывающего белка остеокальцина, участвующего в отложении кальция при развитии костей.

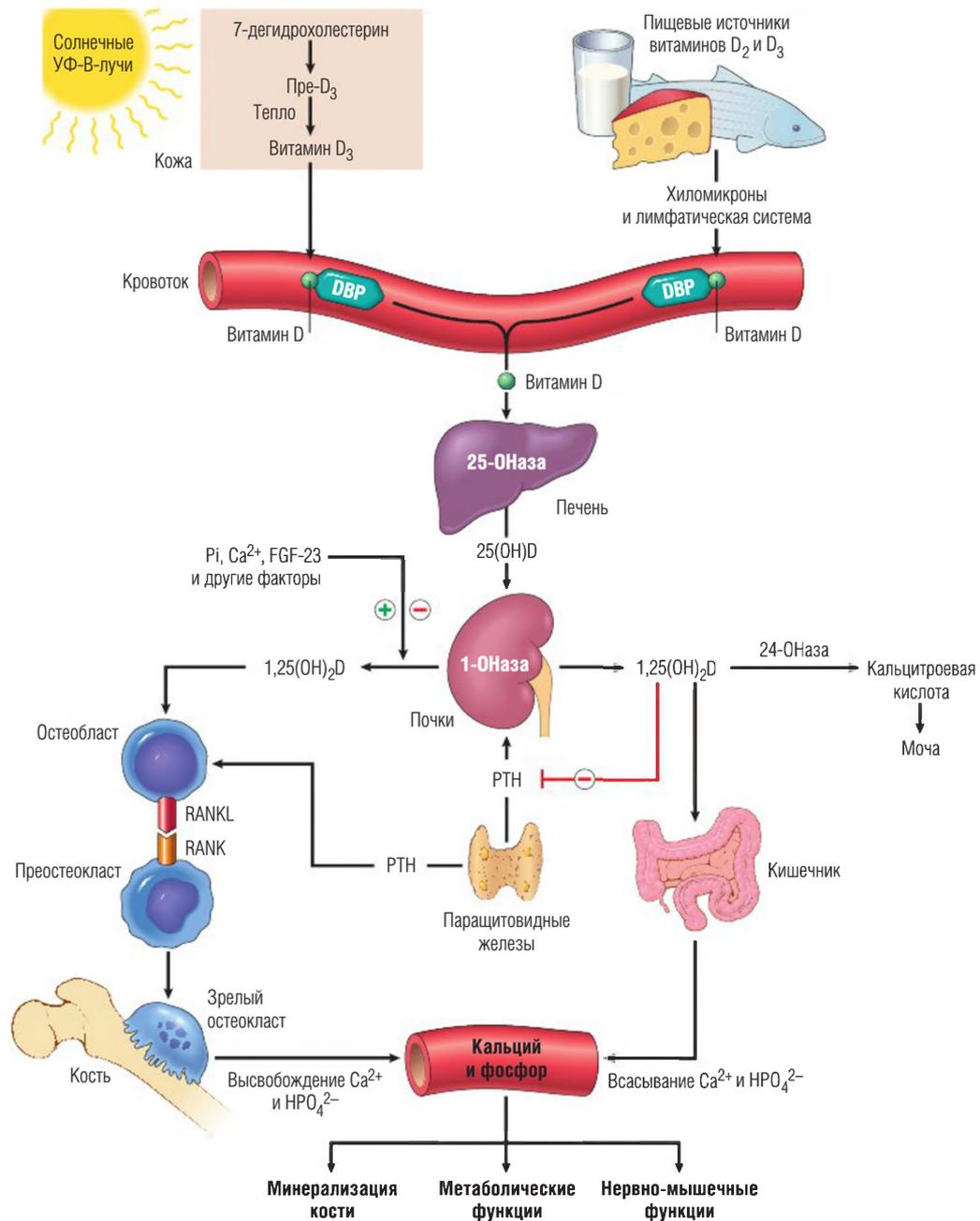


РИС. 9.27 Метаболизм витамина D. Витамин D синтезируется из 7-дегидрохолестерина в коже или поступает с пищей. В печени он превращается в 25(OH)D (25-гидроксивитамин D), а в почках — в 1,25(OH)₂D (1,25-дигидроксивитамин D), активную форму витамина D. 1,25(OH)₂D стимулирует экспрессию лиганда RANK (RANKL) — регулятора созревания и функций остеокластов — на остеобластах, и увеличивает всасывание кальция и фосфора в кишечнике (см. текст). DBP — витамин D-связывающий белок (α1-глобулин); FGF — фактор роста фибробластов; Pi — фосфатидилинозитол; PTH — паратиреоидный гормон; УФ — ультрафиолетовый.

Плоские кости формируются путем внутримембранозной оссификации, когда мезенхимальные клетки дифференцируются непосредственно в остеобласты и синтезируют коллагеновый остеоидный матрикс, на котором откладывается кальций. Длинные кости формируются путем энхондральной оссификации. Растущий хрящ эпифизарных пластин временно минерализуется, затем постепенно рассасывается и замещается остеоидным матриксом, который минерализуется уже с образованием кости (рис. 9.28А).

Дефицит витамина D вызывает *гипокальциемию* (рис. 9.29). В результате повышается синтез PTH, что активирует почечную α₁-гидроксилазу, увеличивающую количество активного витамина D и усвоение кальция. Кроме этого, синтез PTH усиливает резорбцию кальция из костей остеокластами, снижает экскрецию кальция и повышает экскрецию фосфатов почками. Фактор роста фибробластов 23, продуцируемый костями, является представителем группы *фосфатовининов*, которые блокируют абсорбцию фосфатов в кишечнике и реабсорбцию их в почках, в результате

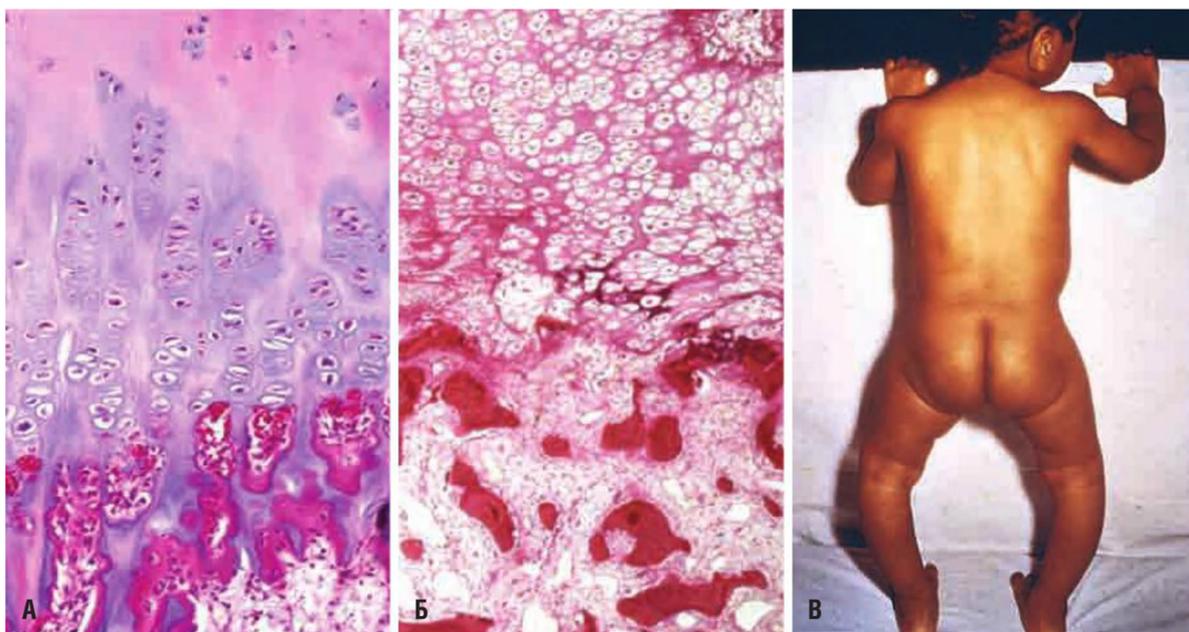


РИС. 9.28 Рахит. (А) Нормальное остеохондральное соединение у маленького ребенка, иллюстрирующее образование хряща и правильный переход от границы хряща к новой кости. (Б) Участок остеохондрального соединения с потерей границы хряща. Темные трабекулы — хорошо сформированная кость; бледные трабекулы состоят из некальцинированных остеоидов. (В) Ребенок с рахитом. Обратите внимание на искривление ног из-за плохой минерализации кости [предоставлено Dr. Andrew E. Rosenberg, Massachusetts General Hospital, Boston, MA — Б].

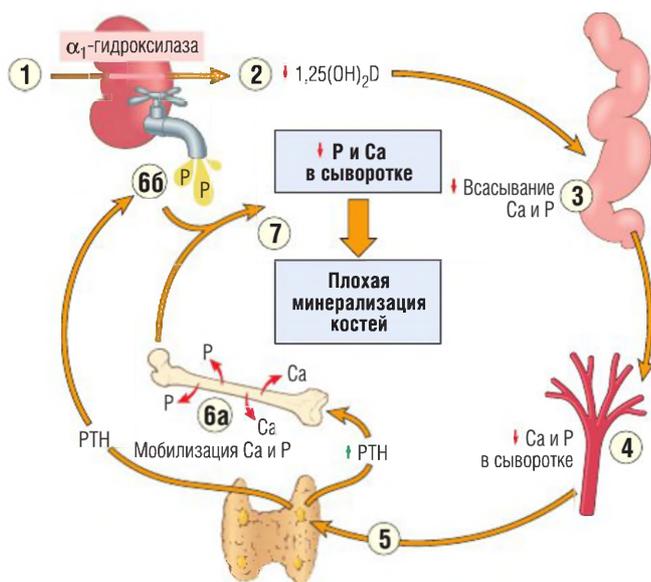


РИС. 9.29 Дефицит витамина D. Недостаток субстрата для почечной α_1 -гидроксилазы (1) вызывает дефицит $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (2) и недостаточное всасывание кальция и фосфора в кишечнике (3), в сыворотке крови снижается концентрация обоих (4). Гипокальциемия стимулирует паращитовидные железы (5), вызывая мобилизацию кальция и фосфора из костей (6а). Одновременно паратиреоидный гормон (PTH) индуцирует выведение фосфата с мочой (6б) и сохранение кальция. В результате уровень кальция в крови остается нормальным или почти нормальным, а уровень фосфата — низким; таким образом, нарушается минерализация костей (7). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ — 1,25-дигидроксивитамин D.

увеличивается выведение фосфата с мочой. Нормальный уровень кальция в сыворотке крови может восстановиться, но гипофосфатемия сохраняется и нару-

шается минерализация костей. Повышенный синтез фактора роста фибробластов 23 может привести к опухоли-индуцированной остеомалиции и некоторым формам рахитов, ассоциированных с гипофосфатемией [58].

Дефицит. В норме референтные значения уровня циркулирующего $25(\text{OH})\text{D}$ составляют 20–100 нг/мл; концентрация менее 20 нг/мл считается дефицитом витамина D.

Заболевание скелета — рахит у растущих детей (см. рис. 9.28В) и остеомалиция у взрослых — возникают из-за недостаточного содержания кальция и витамина D в пище, но огромное значение имеет недостаток солнечного света. Наиболее часто эти заболевания поражают жителей северных широт, но это может стать проблемой и в странах с тропическим климатом для женщин, носящих одежду, закрывающую все тело, и для детей, рожденных матерями с частыми беременностями и последующим грудным вскармливанием. Во всех описанных ситуациях дефицит витамина D может быть предотвращен питанием с высоким содержанием рыбьего жира. Менее частые причины рахита и остеомалиции — заболевания почек, при которых уменьшается синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, потеря фосфора, состояния мальабсорбции и некоторые редкие наследственные болезни [53]. Рахит и остеомалиция редко наблюдаются вне групп риска, более легкие формы дефицита витамина D, приводящие к потере костной массы и переломам бедра, достаточно распространены у пожилых лиц в США и Европе [59]. Некоторые генетические варианты рецепторов витамина D ассоциируются с повышенной потерей минералов костями с возрастом и при определенных формах остеопороза (см. главу 26).

Морфология. Основным нарушением при рахите и остеомаляции считают избыток неминерализованного матрикса. При *рахите* происходят следующие последовательные изменения:

- чрезмерно быстрый рост эпифизарного хряща из-за неадекватной временной кальцификации и неспособности клеток хряща довести кальцификацию до зрелого состояния и дезинтеграции;
- персистирование деформированных масс хряща, которые проникают в костномозговую полость;
- отложение остеоидного матрикса на недостаточно минерализованные остатки хряща;
- нарушение нормального замещения хряща остеоидным матриксом с увеличением и боковым расширением остеохондрального соединения (см. рис. 9.28Б);
- неправильный, чрезмерно быстрый рост капилляров и фибробластов в неорганизованной зоне, возникающей из-за микропереломов и напряжений неадекватно минерализованной, слабой, плохо сформированной кости;
- деформация скелета из-за утраты структурной жесткости развивающихся костей.

Рахит чаще всего развивается на первом году жизни. Макроскопические изменения скелета зависят от тяжести рахита, его продолжительности и в особенности от нагрузки, которой подвергается конкретная кость. До начала прямохождения основные нагрузки испытывают голова и грудная клетка. Размягченные затылочные кости могут сглаживаться, а теменные кости — вдавливаться внутрь. Такие кости при надавливании прогибаются, а затем самостоятельно восстанавливают исходную форму (*краниотабес*). Избыток остеоида приводит к формированию *выступающего лба и уплощению головы*. К деформации грудной клетки приводит чрезмерно быстрый рост хряща или остеоидной ткани в остеохондральном сочленении, при этом образуется характерный признак — *«рахитические четки»*. Ослабленные метафизы ребер испытывают давление дыхательных мышц и изгибаются внутрь, создавая переднюю протрузию грудины (*килевидная деформация грудной клетки*). Внутреннее давление края диафрагмы образует борозду Харрисона, опоясывающую грудную клетку по нижнему краю ребер. Может возникнуть деформация таза. При развитии рахита у прямоходящего ребенка деформации, как правило, затрагивают позвоночник, таз и длинные кости (например, большеберцовые), вызывая наиболее заметные *поясничный лордоз и искривление ног* (см. рис. 9.28В).

Недостаток витамина D у взрослых нарушает нормальное ремоделирование кости, происходящее на протяжении всей жизни. Недавно образованный остеоидный матрикс минерализуется недостаточно, и образуется избыток персистирующего остеоида, характерного для *остеомаляции*. Хотя контуры кости не изменены, сама кость слаба и уязвима перед переломами, наиболее часто поражающими тела позвонков и шейку бедренной кости.

Гистологически неминерализованный остеоид выглядит как утолщенный слой матрикса (окрашиваемый гематоксилином и эозином в розовый цвет), граничащий с более базофильными, нормально минерализованными трабекулами.

Другие эффекты. Как было упомянуто ранее, рецепторы витамина D присутствуют во многих клетках

и тканях, не участвующих в поддержании гомеостаза кальция и фосфора. Макрофаги, кератиноциты и ткани толстой кишки, предстательной железы и молочной железы могут продуцировать $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [60]. Синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в макрофагах происходит при участии CYP27B, расположенного в митохондриях. Предположительно патоген-индуцированная активация TLR макрофагов приводит к увеличению транскрипции рецепторов витамина D и CYP27B (рис. 9.30). В результате образование $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ стимулирует синтез *кателицидина*, антимикробного пептида из семейства *дефенсинов*, который эффективен против *M. tuberculosis*. Также были отмечены и другие влияния витамина D на врожденный и приобретенный иммунитет [61], но данные зачастую противоречивы. Витамин D регулирует экспрессию более 200 генов, в т.ч. участвующих в делении, дифференцировке, апоптозе клеток и ангиогенезе. Есть данные, что уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ менее 20 нг/мл связаны с 30–50%-кратным увеличением заболеваемости раком толстой кишки, предстательной железы и молочной железы.

Токсичность. Длительное воздействие солнечного света не приводит к избытку витамина D, но сверхвысокие его дозы, принимаемые перорально, вызывают гипервитаминоз. Гипервитаминоз D у детей может принять форму метастатического кальциноза мягких тканей, например почек; у взрослых это нарушение

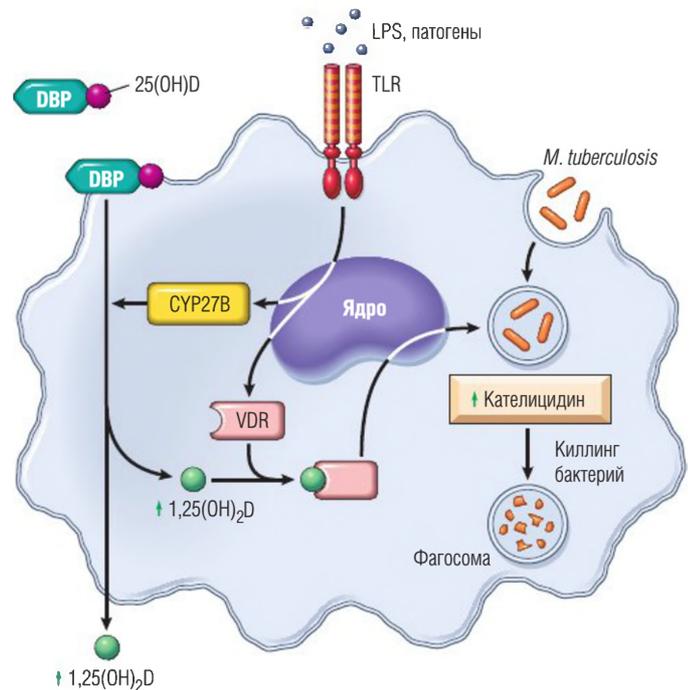


РИС. 9.30 Противомикробное действие витамина D. Патогены и липополисахариды (LPS) стимулируют *Toll*-подобные рецепторы (TLR) макрофагов, вызывая транскрипцию рецептора витамина D (VDR) и повышение активности CYP27B в митохондриях. Это приводит к образованию $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, который стимулирует синтез кателицидина, антимикробного пептида, особенно активного в отношении *M. tuberculosis*. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ — $1,25$ -дигидроксивитамин D; $25(\text{OH})\text{D}$ — 25 -гидроксивитамин D; CYP27B — изоформа цитохрома P450; DBP — витамин D-связывающий белок.

вызывает боль в костях и гиперкальциемию. Токсический потенциал витамина D настолько велик, что в больших дозах он представляет собой мощный родентицид (крысиный яд)!

Витамин С

Дефицит водорастворимого витамина С (аскорбиновой кислоты) приводит к развитию *цинги*, характеризующейся заболеванием костей (у растущих детей), кровоизлияниями и нарушением заживления ран (как у детей, так и у взрослых). Моряков Британского королевского флота называли лимонниками, т.к. в конце XVII в. флот начал обеспечивать моряков соком лайма и лимона для предотвращения цинги во время длительного пребывания в море. Витамин С идентифицировали и синтезировали только в 1932 г. Витамин С не синтезируется эндогенно в организме человека, поэтому человек полностью зависим от поступления его с пищей. Этот витамин содержится в молоке и некоторых других продуктах животного происхождения (печени, рыбе), также его много в различных фруктах и овощах. При соблюдении любых диет, кроме самых строгих, в организм поступает достаточное количество витамина С.

Функции. Витамин С участвует в различных процессах биосинтеза, ускоряя реакции гидроксирования и амидирования. Наиболее точно установленная функция витамина С — *активация пролил- и лизилгидроксилаз из неактивных предшественников, необходимых для гидроксирования проколлагена*. Недостаточно гидроксированный проколлаген не способен к формированию стабильно скрученной конфигурации и, соответственно, перекрестно не связывается (следовательно, такой коллаген плохо выделяется из фибробластов). Такие молекулы обладают недостаточной прочностью, более растворимы и подвержены ферментативному разрушению. Сильнее всего страдает коллаген с наиболее высоким содержанием гидроксипролина (особенно в кровеносных сосудах), предраспола-

гая к кровоизлияниям при цинге. Кроме того, дефицит витамина С приводит к снижению скорости синтеза пептидов коллагена независимо от влияния на гидроксирование пролина.

Роль витамина С в синтезе коллагена была известна давно, но его антиоксидантные свойства признали только в последние годы. Витамин С способен непосредственно удалять свободные радикалы или может действовать опосредованно, восстанавливая антиоксидантную форму витамина Е.

Дефицит. Последствия дефицита витамина С показаны на рис. 9.31. Из-за обилия этого витамина во многих продуктах питания цинга больше не является глобальной проблемой. Но данное заболевание иногда диагностируют даже в богатых странах (как вторичный дефицит витамина С), особенно у пожилых и одиноких людей, а также хронических алкоголиков — групп населения с неадекватным питанием. Иногда цинга развивается у пациентов на гемодиализе и перитонеальном диализе, а также у любителей необычных диет. Порой состояние дефицита появляется у младенцев, вскармливаемых сухими молочными смесями без добавления витамина С.

Токсичность. Распространенное мнение, согласно которому сверхвысокие дозы витамина С защищают от простуды или, по крайней мере, смягчают ее признаки, не удалось подтвердить результатами контролируемых клинических исследований. Характерное небольшое облегчение объясняют умеренным антигистаминным эффектом витамина С. Аналогично мало доказательств, что большие дозы витамина С защищают от злокачественных опухолей. Физиологическая пригодность витамина С ограничена: это неустойчивое соединение, оно плохо всасывается в кишечнике и быстро выводится с мочой.

Другие витамины и некоторые минералы перечислены и охарактеризованы в табл. 9.9, 9.10. Некоторые витамины обсуждаются в других главах, как отмечено в таблице.

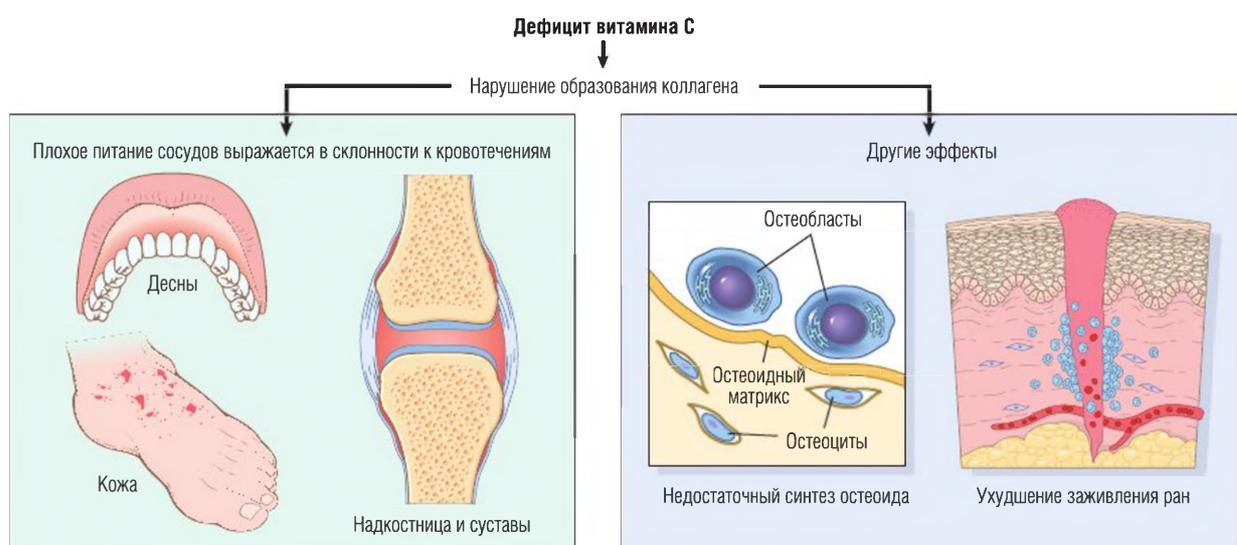


РИС. 9.31 Основные последствия дефицита витамина С, вызванные нарушением образования коллагена.

ТАБЛИЦА 9.9 Основные функции витаминов и клинические проявления их дефицита

Витамины	Функции	Клинические проявления дефицита
Жирорастворимые		
Витамин А	Компонент зрительного пигмента Поддерживает специализированный эпителий Поддерживает сопротивляемость организма инфекциям	Ночная слепота, ксерофтальмия, слепота Сквамозная метаплазия Уязвимость перед инфекциями, особенно корью
Витамин D	Ускоряет всасывание кальция и фосфора в кишечнике, минерализацию кости	Рахит у детей, остеомаляция у взрослых
Витамин Е	Основной антиоксидант, удаляет свободные радикалы	Спиноцеребеллярная дегенерация
Витамин К	Кофактор карбоксилирования прокоагулянтов в печени — факторов II (протромбин), VII, IX и X; белков C и S	Геморрагический диатез (см. главу 14)
Водорастворимые		
Витамин B ₁ (тиамин)	В форме пиродифосфата — кофермент реакций декарбоксилирования	Сухое и влажное бери-бери, синдром Вернике– Корсакова (см. главу 28)
Витамин B ₂ (рибофлавин)	Переходит в коферменты флавиномононуклеотид и флавинадениндинуклеотид, кофакторы многих ферментов промежуточного обмена (метаболизма)	Арибофлавиноз, хейлит, стоматит, глоссит, дерматит, васкуляризация роговицы
Ниацин	Встраивается в NAD и NADP, которые участвуют во многих окислительно-восстановительных реакциях	Пеллагра — болезнь «трех Д»: деменция, дерматит, диарея
Витамин B ₆ (пиридоксин)	Производные этого витамина используются в качестве коферментов во многих промежуточных реакциях	Хейлит, глоссит, дерматит, периферическая нейропатия (см. главу 28)
Витамин B ₁₂	Необходим для нормального метаболизма и синтеза ДНК, поддерживает миелинизацию спинномозговых путей	Мегалобластная пернициозная анемия и дегенеративные изменения заднебоковых канатиков спинного мозга (см. главу 14)
Витамин С	Участвует во многих окислительно-восстановительных реакциях и гидроксигировании коллагена	Цинга
Фолат	Необходим для переноса 1-углеродных радикалов при синтезе ДНК	Мегалобластная анемия, дефекты нервной трубки (см. главу 14)
Пантотеновая кислота	Встроена в коэнзим А	Нет признанных экспериментальных синдромов
Биотин	Кофактор в реакциях карбоксилирования	Нет четко определенных клинических синдромов

NAD — никотинамидадениндинуклеотид; NADP — никотинамидадениндинуклеотидфосфат; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение и избыточная масса тела ассоциируются с увеличением числа некоторых наиболее значимых заболеваний человека, в т.ч. сахарного диабета типа II, дислипидемий, сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии и злокачественных опухолей. Ожирение — это увеличение массы тела в результате накопления жировой ткани в количестве, достаточном для оказания неблагоприятного влияния на здоровье. Как и потерю массы тела, избыточную массу оценивают по ИМТ. *Нормальный ИМТ составляет 18,5–25 кг/м², но может различаться в разных странах. ИМТ выше 30 кг/м² классифицируют как ожирение, а ИМТ между 25 и 30 кг/м² считают избыточной массой тела.* Далее для простоты термином «ожирение» мы будем обозначать и настоящее ожирение, и избыточную массу тела.

Количество жира в организме можно оценить по толщине кожной складки над трехглавой мышцей плеча, предплечья и по отношению окружности талии к окружности бедер. При ожирении значение имеет не только общая масса тела, но и распределение жира. *Центральное (или висцеральное) ожирение*, при котором жир накапливается в туловище и брюшной полости (в сальнике и вокруг внутренних органов), связано с существенно более высоким риском развития некоторых болезней, чем избыточное накопление жира в подкожной ткани.

Ожирение — одна из главных проблем здравоохранения, которая до недавнего времени ограничивалась только развитыми странами. Однако в настоящее время эта проблема стала актуальной и для развивающихся стран, причем в некоторых из них ожирение сосуществует с недоеданием. В США ожирение достигло масштабов эпидемии. Его распространенность возросла с 13 до 32% в период между 1960 и 2004 гг., а в настоящее время 66% взрослого населения США имеют избыточную массу тела и страдают ожирением. Рост ожирения в США связывают с повышенной калорийностью пищи, в основном в связи с потреблением рафинированных сахаров, сладких напитков и растительных масел. Если такая тенденция сохранится, то к 2015 г. ожирением будет страдать 41% взрослого населения [62].

Иными словами, *ожирение — это болезнь, обусловленная повышенным потреблением калорий по сравнению с потребностью организма.* Однако патогенез ожирения чрезвычайно сложен и пока не до конца понятен. Текущие исследования выявили сложные нейрогуморальные механизмы, контролирующие аппетит и чувство сытости. Эти механизмы отвечают на генетические, пищевые, экологические и психологические сигналы, вызывая метаболический ответ путем стимуляции центров гипоталамуса. Несомненно, что генетические факторы играют важную роль в контроле

ТАБЛИЦА 9.10 Функции некоторых микроэлементов и клинические проявления дефицита

Микроэлемент	Функция	Причина дефицита	Клинические проявления дефицита
Цинк	Компонент ферментов, особенно оксидаз	Недостаточное поступление при искусственном питании Взаимодействие с другими компонентами пищи при всасывании Врожденное нарушение метаболизма	Сыпь вокруг глаз, рта, носа и ануса (энтеропатический акродерматит) Анорексия и диарея Задержка роста у детей Снижение умственных способностей Снижение заживления ран и иммунного ответа Ухудшение ночного зрения Бесплодие
Железо	Необходимый компонент гемоглобина, а также нескольких ферментов, содержащих железо	Неадекватное питание Хроническая кровопотеря	Гипохромная микроцитарная анемия (см. главу 14)
Йод	Компонент тиреоидных гормонов	Недостаточное поступление с водой и пищей	Зоб и гипотиреоз (см. главу 24)
Медь	Компонент цитохром С-оксидазы, допамин-β-гидроксилазы, тирозиназы, лизилоксидазы и неизвестных ферментов, участвующих в образовании перекрестных связей коллагена	Недостаточное поступление при искусственном питании Взаимодействие при всасывании	Мышечная слабость Неврологические нарушения Нарушение образования перекрестных связей коллагена
Фтор	Механизм неизвестен	Недостаточное содержание в почве и воде Неадекватное добавление в пищу	Кариес зубов (см. главу 16)
Селен	Компонент глутатион-пероксидазы Антиоксидант наряду с витамином Е	Недостаточное содержание в почве и воде	Миопатия Кардиомиопатия (болезнь Кешана)

массы тела, но ожирение — это болезнь, которая зависит от взаимодействия нескольких факторов. В конце концов, ожирение не может развиваться без приема пищи!

Упрощенно нейрогуморальные механизмы, регулирующие энергетический баланс, можно разделить на три группы (рис. 9.32, 9.33):

- *афферентная (периферическая) система* генерирует сигналы от различных участков. Ее основные компоненты — лептин и адипонектин, синтезируемые жировыми клетками, грелин (желудок) и пептид YY (PYY) (подвздошная и ободочная кишки), а также инсулин (поджелудочная железа);
- *дугообразное ядро гипоталамуса* обрабатывает и интегрирует периферические нейрогуморальные сигналы и генерирует эфферентные сигналы. Оно содержит две подгруппы нейронов первого порядка: (1) нейроны POMC (проопиомеланокортин) и CART (кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт); (2) нейроны, содержащие нейропептид Y (NPY) и агути-связанный пептид (AgRP). Нейроны первого порядка взаимодействуют с нейронами второго порядка;
- *эфферентная система* переносит сигналы нейронов второго порядка гипоталамуса, контроли-

рующие поступление пищи и расход энергии. Гипоталамическая система также взаимодействует с центрами переднего и среднего мозга, управляющими вегетативной нервной системой [63].

Нейроны POMC/CART увеличивают расход энергии и потерю массы тела за счет образования подавляющего аппетит (анорексигенного) α-меланоцитостимулирующего гормона (MSH) и активации рецепторов меланокортина 3 (MC3R) и 4 (MC4R) в нейронах второго порядка. Нейроны NPY/AgRP вырабатывают нейропептид Y, повышающий аппетит (орексигенный), и активируют рецепторы Y15 в нейронах второго порядка.

Теперь обсудим три важных компонента афферентной системы, регулирующей аппетит и чувство сытости: лептин, адипонектин и гормоны кишечника.

Лептин. Термин «лептин» происходит от греческого слова «лептос», что означает «тонкий». Лептин — гормон массой 16 кДа, синтезируемый жировыми клетками, является продуктом гена *ob*. Лептиновый рецептор (OBR) — продукт гена *db* (diabetes) и относится к суперсемейству цитокиновых рецепторов типа I, включающему gp130, рецепторы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, IL-2 и IL-6. Мыши с генетически обусловленным дефицитом лептина (*ob/ob* мыши) или его рецепторов (*db/db* мыши) пере-

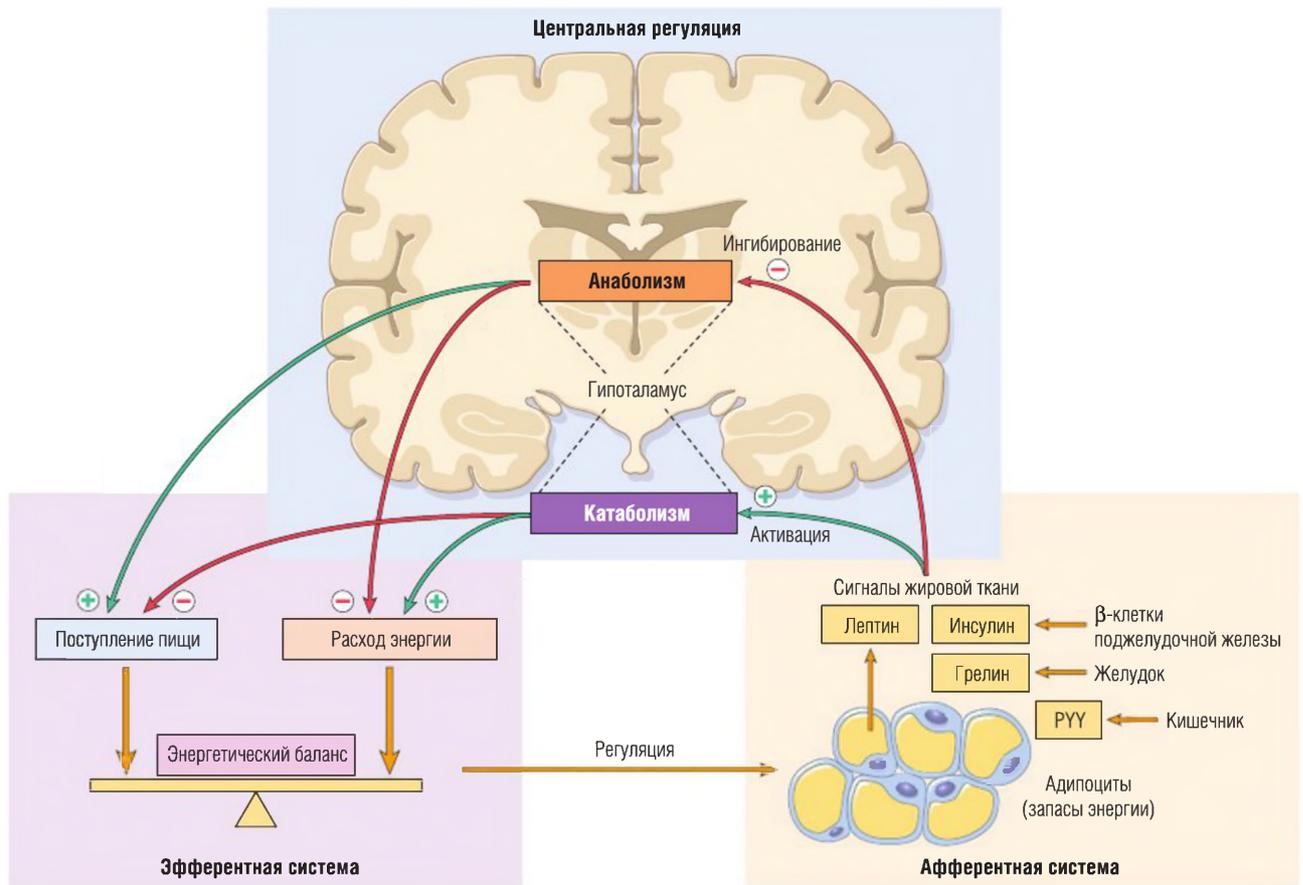


РИС. 9.32 Регуляция энергетического обмена. Жировая ткань генерирует афферентные сигналы, влияющие на деятельность гипоталамуса, который является центральным регулятором аппетита и сытости. Эти сигналы снижают потребление пищи, ингибируя анаболизм, и повышают расход энергии путем активации катаболизма (см. текст). PYY — пептид YY.

едают и набирают избыточную массу тела, причем их поведение, аналогично поведению при недостаточном питании. Таким образом, ожирение у этих животных является следствием отсутствия сигнала о достаточном количестве энергии, который обычно обеспечивает лептин [63].

Хотя уровень лептина обусловлен адекватными запасами жира, точные механизмы его выхода из жировой ткани до конца не определены. Но было установлено, что секреция лептина стимулируется наличием больших запасов жира. Важным фактором регуляции уровня лептина считают инсулин-стимулированный метаболизм глюкозы. В гипоталамусе лептин стимулирует нейроны POMC/CART, синтезирующие анорексигенные нейропептиды (прежде всего MSH), и тормозит нейроны NPY/AgRP, синтезирующие орексигенные нейропептиды (см. рис. 9.32, 9.33). У лиц со стабильной массой тела активность противоположных путей POMC/CART и NPY/AgRP сбалансирована. При недостатке жировой ткани в организме секреция лептина снижается и чувство голода усиливается.

У лиц с мутациями, приводящими к утрате функции лептиновой системы, наблюдается тяжелое раннее ожирение, но это редкое состояние. Мутации MC4R и дальнейших сигнальных путей встречаются чаще, являясь причиной ≈ 5% случаев тяжелого ожи-

рения. У таких людей чувство насыщения (анорексигенные сигналы) отсутствует, и они ведут себя, как будто не получают достаточного питания. Недавно стало известно [64], что гаплоидная недостаточность нейротрофического фактора мозга (BDNF), важного компонента сигнального пути MC4R в гипоталамусе, связана с ожирением у лиц с синдромом WAGR — очень редким заболеванием, включающим помимо ожирения опухоль Вильмса (Wilms tumor), аниридию (aniria), нарушения мочеполовой системы (genitourinary defects) и умственную отсталость (mental retardation) (см. главу 10). Хотя дефекты лептина и MC4R обнаруживаются редко, они подчеркивают важность этих систем в регуляции энергетического баланса и массы тела. Возможно, в патогенез ожирения вовлечены и другие нарушения. Например, было высказано предположение, что у людей чаще встречается резистентность к лептину, чем его дефицит.

Лептин регулирует не только потребление пищи, но и расход энергии. При избытке лептина увеличиваются физическая активность и теплоотдача. Нейрогуморальные пути влияния лептина на расход энергии менее изучены. Термогенез, наиболее важный эффект катаболизма, связанный с лептином, частично регулируется гипоталамическими сигналами, увеличивающими высвобождение норадреналина в симпатиче-

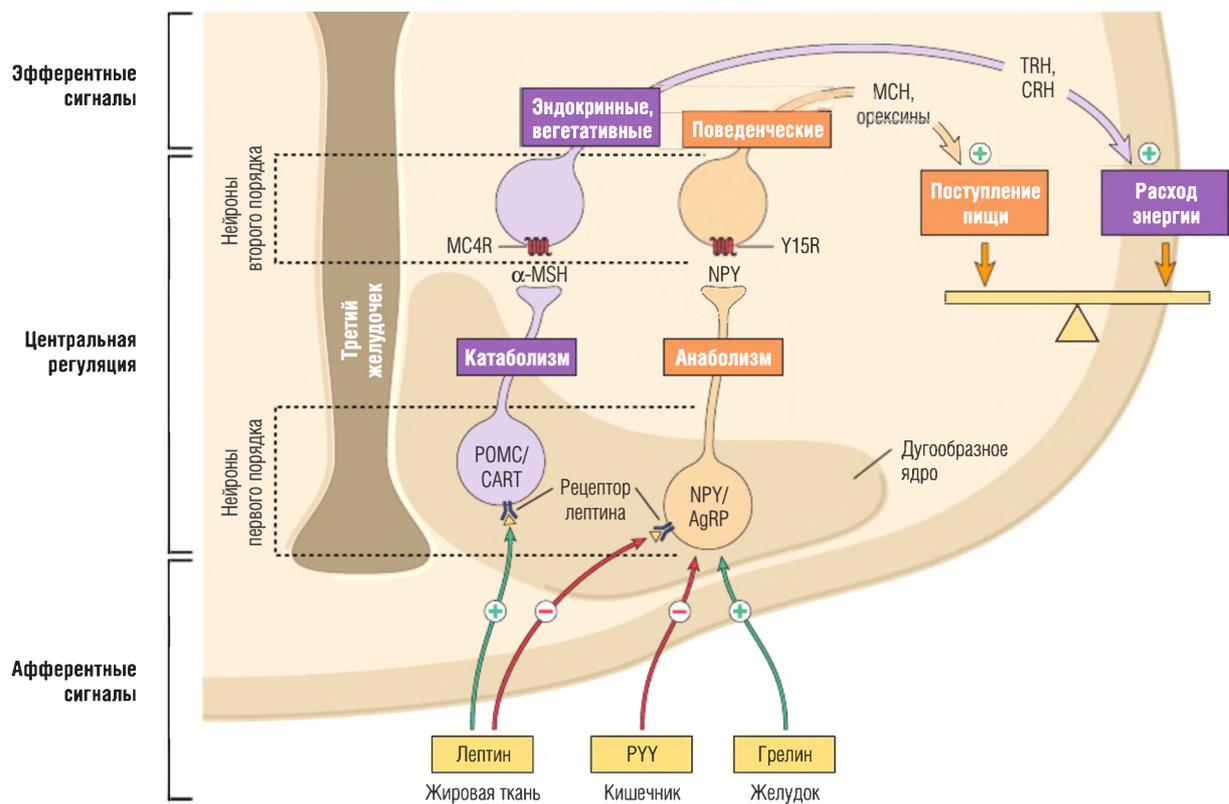


РИС. 9.33 Нейрогуморальные связи в гипоталамусе, регулирующие энергетический баланс. Показаны анорексигенные нейроны POMC/CART и орексигенные нейроны NPY/AgRP дугообразного ядра гипоталамуса и их пути (см. текст). AgRP — агути-связанный пептид; CART — кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт; CRH — кортикотропин-рилизинг-гормон; MC4R — рецептор меланкортина 4; MCH — меланинконцентрирующий гормон; MSH — меланоцитостимулирующий гормон; NPY — нейропептид Y; POMC — проопиомеланокортин; PYY — пептид YY; TRH — тиротропин-рилизинг-гормон; Y15R — рецептор Y15.

ских нервных окончаниях в жировой ткани. Помимо этого, лептин может функционировать в качестве провоспалительного цитокина и участвовать в регуляции гемопоэза и лимфопоэза [65]. Рецептор OBR структурно очень похож на рецептор IL-6 и активирует путь JAK/STAT.

Адипонектин. Инъекции адипонектина стимулируют у мышей окисление жирных кислот в мышечной ткани, что приводит к уменьшению жировой массы. Этот гормон производится главным образом адипоцитами. Его уровень в крови очень высок, примерно в 1000 раз выше, чем других полипептидных гормонов, но ниже у лиц с ожирением, чем у худых [66]. Адипонектин, названный *сжигателем жира* и *ангелом-хранителем от ожирения*, направляет жирные кислоты в мышцы для окисления. Это снижает поступление жирных кислот и общее содержание триглицеридов в печени, а также производство ею глюкозы, повышая чувствительность к инсулину и предотвращая метаболический синдром (см. далее) [67]. Адипонектин циркулирует как комплекс из трех, шести и более агрегатов мономеров и связывается с двумя рецепторами — AdipoR1 и AdipoR2. Эти рецепторы находятся во многих тканях, включая мозг, но AdipoR1 больше в скелетных мышцах, а AdipoR2 — в печени. Связывание адипонектина с рецептором запускает сигналы, активирующие цАМФ-активируемую протеинкиназу, которая, в свою очередь, фосфорилирует и инактивирует

ацетил-коэнзим А-карбоксилазу — ключевой фермент, необходимый для синтеза жирных кислот.

Жировая ткань. Кроме лептина и адипонектина жировая ткань продуцирует такие цитокины, как TNF, IL-6, IL-1 и IL-18, хемокины и стероидные гормоны. Повышенное образование цитокинов и хемокинов жировой тканью у тучных пациентов приводит к хроническому субклиническому (бессимптомному) воспалительному состоянию с высоким уровнем циркулирующего С-реактивного белка. Таким образом, жировая ткань участвует в контроле баланса энергии и обмена веществ, являясь связующим звеном между липидным обменом, питанием и воспалительным ответом, а адипоцит теперь занимает важнейшее место в исследованиях обмена веществ [68].

Общее число адипоцитов предопределено в детстве и юности, и оно выше у лиц с ожирением, чем у худых [69]. У взрослых число адипоцитов остается неизменным даже после потери или увеличения массы тела, но существует непрерывная смена клеточной популяции. Подсчитано, что у человека ежегодно обновляются $\approx 10\%$ адипоцитов независимо от массы тела. У лиц, снизивших массу тела, основные трудности в ее поддержании связаны, в частности, с отсутствием уменьшения количества адипоцитов, а также повышением аппетита, вызванным недостатком лептина.

Гормоны кишечника. Кишечные пептиды — это группа короткодействующих инициаторов и термина-

торов пищеварения. Она включает грелин, PYY, панкреатический полипептид, инсулин, амилин и другие [70]. *Грелин* вырабатывается в желудке и дугообразном ядре гипоталамуса. Это единственный известный кишечный гормон, который имеет *орексигенный эффект* (увеличивает потребление пищи). Его инъекция вызывает у грызунов ненасытный голод даже после многократного кормления. Длительные инъекции приводят к увеличению массы тела за счет повышения потребления калорий и снижения расхода энергии.

Грелин действует путем связывания рецепторов стимулирующего секрецию гормона роста, который в большом количестве присутствует в гипоталамусе и гипофизе. Точные механизмы действия грелина не идентифицированы, скорее всего, он стимулирует нейроны NPY/AgRP, что приводит к увеличению потребления пищи. Уровень грелина повышается перед едой и снижается через 1–2 час после еды, однако у тучных лиц уровень грелина после еды снижается меньше, что приводит к сохранению ожирения.

Пептид YY выделяется эндокринными клетками подвздошной кишки и толстой кишки. В плазме крови уровень PYY низок натощак и увеличивается вскоре после приема пищи. Внутривенное введение PYY снижает потребление пищи, и после операции желудочного шунтирования его уровень, как правило, увеличивается.

У лиц с *синдромом Прадера–Вилли* уровень PYY в целом снижен (вызван утратой импринтинговых генов на хромосоме 15q11–q13) [71] и может способствовать развитию у этих лиц *гиперфагии* и *ожирения*. Эти наблюдения заложили основу для исследований применения PYY для лечения ожирения.

Для лечения ожирения и диабета также изучают *амилин* — пептид, выделяемый наряду с инсулином β-клетками поджелудочной железы и снижающий потребление пищи и массу тела. Как PYY, так и амилин обладают центральным действием и стимулируют нейроны POMC/CART в гипоталамусе, что приводит к уменьшению потребления пищи.

Последствия ожирения

Ожирение, особенно центральное, увеличивает риск развития многих заболеваний, включая сахарный диабет типа II, сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные опухоли (рис. 9.34). Ожирение является основным компонентом *метаболического синдрома*, характеризующегося висцеральным или внутрибрюшным ожирением, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе, артериальной гипертензией, гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина ЛПВП (см. главу 11):

- *инсулинорезистентность* и *гиперинсулинемия* — важные проявления сахарного диабета типа II. Потеря массы тела ассоциируется с улучшением состояния (см. главу 24). Предполагают, что избыток инсулина может играть определенную роль в задержке натрия, увеличении объема циркулирующей крови, синтезе избыточного количества норадреналина и пролиферации клеток гладких мышц (признаки артериальной гипертензии). Риск развития гипертензии среди лиц с нормальным артериальным давлением повышается пропорционально увеличению массы тела;

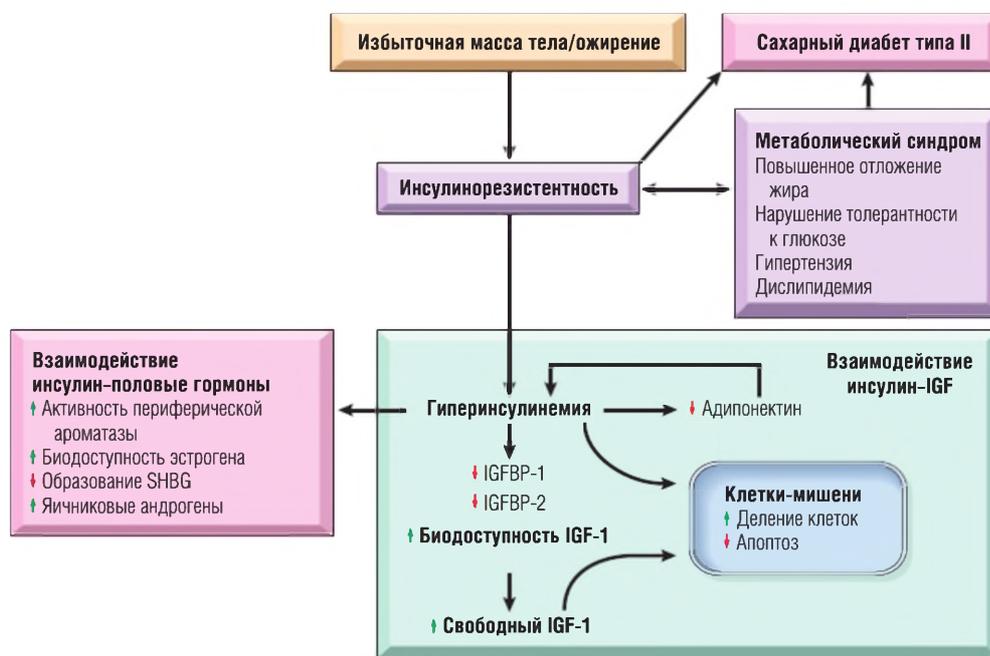


РИС. 9.34 Ожирение, метаболический синдром и злокачественные опухоли. Ожирение и избыточная масса тела являются предвестниками метаболического синдрома, связанного с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом типа II и гормональными изменениями. Повышение уровня инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) стимулирует деление, подавляет апоптоз клеток и может способствовать развитию опухолей. IGFBP — белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста; SHBG — глобулин, связывающий половые гормоны [Renehan AG et al.: Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. Trends Endocrinol Metab 17:328, 2006].

- *гипертриглицеридемия и низкий уровень холестерина и ЛПВП.* Эти факторы способствуют увеличению риска развития ишемической болезни сердца у очень полных лиц. Следует отметить, что связь между ожирением и болезнями сердца не прямая (в большей степени зависит от сопутствующих заболеваний, например сахарного диабета и артериальной гипертензии, чем от массы тела);
- *неалкогольная жировая болезнь печени* (см. главу 18). Это состояние может прогрессировать до фиброза и цирроза. *Холелитиаз* (желчные камни) регистрируют в 6 раз чаще у лиц с ожирением, чем у худых людей. Механизм главным образом связан с увеличением общего холестерина в организме, ускорением обмена холестерина и увеличением его выведения с желчью, что, в свою очередь, предрасполагает к формированию богатых холестерином желчных камней (см. главу 18);
- *гиповентиляция и гиперсомноленция.* Синдром гиповентиляции — это группа нарушений дыхания, наблюдаемых при выраженном ожирении. Это состояние еще называют *пиквикским синдромом* в честь постоянно засыпавшего персонажа из «Посмертных записок Пиквикского клуба» Чарльза Диккенса. Характерная повышенная сонливость как ночью, так и в течение всего дня часто связана с апноэ во сна, полицитемией и правосторонней сердечной недостаточностью;
- *дегенеративные заболевания суставов (остеоартрит).* Эта форма артрита обычно наблюдается у пожилых лиц и связана с совокупным влиянием повышенной нагрузки на несущие суставы.

Ожирение и злокачественные опухоли

Примерно 4% случаев злокачественных опухолей у мужчин и 7% у женщин связаны с ожирением [72]. Данные о связи между ожирением и злокачественными опухолями были получены из исследования Million Women Study, в котором изучали связь между ИМТ и злокачественными опухолями у женщин в возрасте 50–64 лет из Великобритании, и из систематического анализа более чем 280 тыс. случаев злокачественных опухолей у мужчин и женщин [73, 74]:

- у мужчин ИМТ > 25 кг/м² сильно коррелировал с увеличением заболеваемости аденокарциномой пищевода и раком щитовидной железы, толстой кишки и почек;
- у женщин ИМТ > 25 кг/м² сильно коррелировал с увеличением заболеваемости аденокарциномой пищевода и раком эндометрия, желчного пузыря и почек.

Механизмы, с помощью которых ожирение влияет на развитие определенных злокачественных опухолей, неизвестны, но предполагается, что повышенный риск развития злокачественных опухолей у тучных лиц является следствием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (см. рис. 9.34). Инсулин в высоких концентрациях оказывает несколько эффектов на рост клеток, в т.ч. активирует PI3K, внеклеточные сигнал-

регулирующие киназы 1 и 2, β-катенин и Ras. Все они являются важными компонентами путей, которые нарушаются при развитии злокачественных опухолей. Гиперинсулинемия также обуславливает увеличение концентрации IGF-1, т.к. инсулин подавляет синтез белков IGFBP-1 и IGFBP-2. IGF-1 — митоген и анти-апоптозный агент, часто обнаруживаемый во многих опухолях человека [75]. IGF-1 обладает высоким аффинитетом к рецептору IGF-1 и низким — к инсулиновому рецептору. IGF-1 активирует многие сигнальные пути роста клеток, которые активируются инсулином, и увеличивает синтез VEGF, повышая экспрессию гипоксия-индуцибельного фактора 1.

Помимо связанных с ожирением эффектов инсулина и IGF-1 в сигнальных путях, контролирующих клеточный рост, ожирение и гиперинсулинемия влияют на стероидные гормоны, регулирующие рост и дифференцировку клеток в тканях молочной железы, матке и других: (1) ожирение увеличивает синтез эстрогенов из предшественников андрогенов через действие ароматаз жировой ткани; (2) инсулин увеличивает синтез андрогенов в яичниках и надпочечниках и повышает доступность эстрогена у тучных лиц, ингибируя синтез глобулина, связывающего половые гормоны, в печени (см. рис. 9.34).

Как уже говорилось в этой главе, гормон адипонектин, выделяемый в основном жировой тканью, коррелирует с ожирением обратно пропорционально и действует как инсулинсенсibiliзирующий агент. Таким образом, снижение уровня адипонектина у тучных лиц способствует гиперинсулинемии и нарушению чувствительности к инсулину.

ДИЕТА, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Диета и злокачественные опухоли

Заболеваемость определенными видами злокачественных опухолей широко варьирует по всему миру. Частота некоторых из них в разных географических зонах различается в 100 раз. Также хорошо известно, что уровень заболеваемости различными видами злокачественных опухолей не фиксирован и может быть изменен негенетическими факторами, включая диету. Например, около 50 лет назад рак толстой кишки среди японских мужчин и женщин в возрасте 55–60 лет был распространен незначительно, но в настоящее время заболеваемость выше, чем у мужчин того же возраста в Великобритании [76]. Кроме того, исследования показали существенное увеличение случаев рака толстой кишки в популяции коренных японцев, мигрировавших из Японии на Гавайи, а оттуда в континентальную часть США. Однако, несмотря на очень большое количество экспериментальных и эпидемиологических исследований, было найдено относительно немного механизмов связи диеты с определенным видом злокачественных опухолей.

Особое беспокойство относительно диеты вызывают три аспекта: (1) содержание экзогенных канцерогенов; (2) эндогенный синтез канцерогенных веществ из пищевых компонентов; (3) отсутствие защитных факторов:

- *афлатоксин* (канцерогенный экзогенный агент) — важный фактор риска развития гепатоцеллюлярной карциномы в некоторых областях Азии и Африки, обычно в сочетании с вирусом гепатита В. Воздействие афлатоксина вызывает специфическую мутацию в гене *p53* (кодон 249). Эта мутация является молекулярной сигнатурой афлатоксина при развитии данного вида карциномы. Продолжаются споры о канцерогенности искусственных пищевых подсластителей и загрязнителя пищи пестицидами. Отдельные искусственные подсластители (цикламаты и сахарин), по некоторым данным, способствуют развитию рака мочевого пузыря, но убедительных доказательств этому нет;
- *эндогенный* синтез канцерогенных веществ и проканцерогенный эффект компонентов пищи связаны в первую очередь с карциномами желудка. В развитии опухолей у людей определено участвуют *нитрозамины* и *нитрозамиды*, т.к. было четко показано их участие в развитии рака желудка у животных. Эти соединения образуются в организме из нитритов и аминов или амидов, полученных из переваренных белков. Источники нитритов: нитрит натрия, добавляемый в качестве консерванта, и содержащиеся в обычных овощах нитраты, количество которых в кишке снижается под действием бактериальной флоры. Итак, возможен эндогенный синтез канцерогенных веществ из компонентов питания, которые, возможно, влияют на желудок;
- *высокое потребление животного жира и низкое потребление пищевых волокон*. Это одна из причин развития рака толстой кишки. Было подсчитано, что удвоение среднего объема потребления волокон до 40 г/сут снижает риск рака толстой кишки на 50% в большинстве популяций [75]. Самое убедительное объяснение этой зависимости следующее: потребление большого количества жиров увеличивает уровень желчных кислот в кишке, которые, в свою очередь, изменяют кишечную флору, усиливая рост микроаэрофильных бактерий. Желчные кислоты или метаболиты желчных кислот, вырабатываемые бактериями, могут выступать в качестве канцерогенов. Протективный эффект диеты с высоким содержанием волокон заключается в увеличении объема стула и уменьшении времени пассажа, что снижает воздействие опасных веществ на слизистую оболочку кишечника. Также большое значение имеет способность определенных волокон связывать канцерогенные вещества и таким образом защищать слизистую оболочку. Однако при попытке проверить эти гипотезы в ходе клинических и экспериментальных исследований были получены противоречивые результаты;
- *сильная корреляция между общим количеством жиров в пище и раком молочной железы* (по эпидемиологическим данным больших групп населения), однако еще неясно, существует ли здесь причинно-следственная связь;

- *витамины С и Е, β-каротин и селен предположительно оказывают антиканцерогенные эффекты*, обусловленные их антиоксидантными свойствами. Однако до настоящего времени убедительных доказательств этому нет. Известно только, что ретиноевая кислота является эффективным средством терапии острой промиелоцитарной лейкемии (см. ранее), а также была найдена связь между низким уровнем витамина D и раком толстой кишки, предстательной железы и молочной железы.

Итак, можно сделать вывод, что нет неопровержимых доказательств, что диета способствует развитию злокачественных опухолей или защищает от них. С другой стороны, учитывая взаимосвязь между ожирением и развитием злокачественных опухолей, употребление здоровой пищи важно для сохранения здоровья популяции человека в целом.

Диета и атеросклероз

Одной из самых важных и спорных проблем считают влияние пищи на атерогенез. Главный вопрос заключается в том, может ли модификация диеты в сторону уменьшения потребления холестерина и насыщенных животных жиров (например, яиц, масла, мяса), снизить уровень холестерина в крови и предотвратить или задержать развитие атеросклероза (и, соответственно, ишемической болезни сердца). Средний взрослый в США ежедневно употребляет большое количество жира и холестерина с отношением насыщенных жирных кислот к полиненасыщенным приблизительно 3 : 1. Доведение этого уровня до 1 : 1 снижает уровень холестерина в крови на 10–15% в течение нескольких недель. Растительные масла (например, кукурузное и масло сафлора) и рыбий жир содержат полиненасыщенные жирные кислоты и представляют собой источники липидов, понижающих холестерин. Жирные кислоты в рыбьем жире принадлежат к семейству кислот ω-3, содержащих больше двойных связей, чем жирные кислоты ω-6 растительных масел. Исследование, проведенное при участии мужчин, ежедневно съедавших 30 г рыбы, показало существенно более низкую частоту летальных исходов от ишемической болезни сердца, чем среди лиц контрольной группы.

Ведется много разговоров о роли, которую играют ограничение калорийности пищи и специальные диеты в поддержании массы тела и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Мы предлагаем несколько общих замечаний по этим темам:

- ограничение калорийности пищи действительно снижает частоту развития некоторых заболеваний и увеличивает продолжительность жизни у экспериментальных животных. Причины этого не ясны, вероятно это зависит от активации сиртуинов и снижения уровня инсулина и IGF-1 (см. главу 1) [74]. У животных с ограничением калорийности пищи наблюдали меньшее снижение иммунных функций с возрастом, меньше окислительных повреждений и большую устойчивость к канцерогенезу;

- неудивительно, что существует большое количество диет, которые, по мнению их сторонников, уменьшают риск сердечно-сосудистых заболеваний. Например, низкоуглеводные диеты (Atkins Diet, Zone, Sugar Busters, Protein Power) и другие (диета Майами/голливудская 48-часовая, чудодieta и диета South Beach). Реальный эффект этих диет в профилактике болезней сердца весьма спорен;
- большинство диет предписывает, что нельзя есть (и конечно, это ваши самые любимые блюда!). Лучшая стратегия — просто придерживаться здорового рациона, богатого рыбой, овощами, цельными зёрнами, фруктами, оливковым и арахисовым маслами (вместо насыщенных и *транс*-жиров), сложными углеводами (вместо простых углеводов, содержащихся в сладостях и газированных напитках) и с низким содержанием соли (для предотвращения гипертензии);
- даже элементарный чеснок может защитить от болезней сердца (а также от бесов, оборотней, вампиров и, увы, поцелуев), хотя этот эффект только предстоит доказать. Конечно, в отношении поцелуев он общепризнан!

ЛИТЕРАТУРА

1. Stein C et al.: The global burden of disease assessments — WHO is responsible? PLoS Negl Trop Dis 1:e161, 2007.
2. Mathers CD et al.: Measuring the burden of neglected tropical diseases: the global burden of disease framework. PLoS Negl Trop Dis 1:e114, 2007.
3. Murray CJ et al.: Can we achieve Millennium Development Goal 4? New analysis of country trends and forecasts of under-5 mortality to 2015. Lancet 370:1040, 2007.
4. Jones KE et al.: Global trends in emerging infectious diseases. Nature 451:990, 2008.
5. Patz JA et al.: Impact of regional climate change on human health. Nature 438:310, 2005.
6. Shea KM: Global climate change and children's health. Pediatrics 120:e1359, 2007.
7. Patz JA, Kovats RS: Hotspots in climate change and human health. BMJ 325:1094, 2002.
8. McMichael AJ et al.: Climate change and human health: present and future risks. Lancet 367:859, 2006.
9. Iyanagi T: Molecular mechanism of phase I and phase II drug-metabolizing enzymes: implications for detoxification. Int Rev Cytol 260:35, 2007.
10. Tompkins LM, Wallace AD: Mechanisms of cytochrome P450 induction. J Biochem Mol Toxicol 21:176, 2007.
11. Pichavant M et al.: Ozone exposure in a mouse model induces airway hyperreactivity that requires the presence of natural killer T cells and IL-17. J Exp Med 205:385, 2008.
12. McCreanor J et al.: Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. N Engl J Med 357:2348, 2007.
13. Mills NL et al.: Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. N Engl J Med 357:1075, 2007.
14. Bellinger DC, Bellinger AM: Childhood lead poisoning: the torturous path from science to policy. J Clin Invest 116:853, 2006.
15. Bellinger DC: Very low lead exposures and children's neurodevelopment. Curr Opin Pediatr 20:172, 2008.
16. Guzzi G, La Porta CA: Molecular mechanisms triggered by mercury. Toxicology 244:1, 2008.
17. Thompson WW et al.: Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. N Engl J Med 357:1281, 2007.
18. Vahidnia A et al.: Arsenic neurotoxicity — a review. Hum Exp Toxicol 26:823, 2007.
19. Ratnaik RN: Acute and chronic arsenic toxicity. Postgrad Med J 79:391, 2003.
20. Parvez F et al.: Non-malignant respiratory effects of chronic arsenic exposure from drinking water in never-smokers in Bangladesh. Environ Health Perspect 116:190, 2008.
21. Nawrot T et al.: Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. Lancet Oncol 7:119, 2006.
22. Kenfield SA et al.: Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. JAMA 299:2037, 2008.
23. Sun S et al.: Lung cancer in never smokers—a different disease. Nat Rev Cancer 7:778, 2007.
24. Seitz HK, Stickel F: Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. Nat Rev Cancer 7:599, 2007.
25. Bailey BA, Sokol RJ: Pregnancy and alcohol use: evidence and recommendations for prenatal care. Clin Obst Gyn 51:436, 2008.
26. Baur JA et al.: Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. Nature 444:337, 2006.
27. Lagouge M et al.: Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. Cell 127:1109, 2006.
28. MacLennan AH. HRT: a reappraisal of the risks and benefits. Med J Aust 186:643, 2007.
29. Li CI et al.: Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular, and ductal-lobular breast carcinomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 17:43, 2008.
30. Mendelsohn ME, Karas RH: HRT and the young at heart. N Engl J Med 356:2639, 2007.
31. American Society for Reproductive Medicine: Hormonal contraception: recent advances and controversies. Fertil Steril 86:S229, 2006.
32. Bessems JG, Vermeulen NP: Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. Crit Rev Toxicol 31:55, 2001.
33. Liu ZX, Kaplowitz N: Role of innate immunity in acetaminophen-induced hepatotoxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2:493, 2006.
34. Bamford NS et al.: Repeated exposure to methamphetamine causes long-lasting presynaptic corticostriatal depression that is renormalized with drug readministration. Neuron 58:89, 2008.
35. Wilkins MR: Cannabis and cannabis-based medicines: potential benefits and risks to health. Clin Med 6:16, 2006.
36. Pagotto U et al.: The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. Endocr Rev 27:73, 2006.
37. Kunos G, Osei-Hyiaman D: Endocannabinoid involvement in obesity and hepatic steatosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 294:G1101, 2008.
38. Gibran NS et al.: Cutaneous wound healing. J Burn Care Res 28:577, 2007.
39. Scott JR et al.: Making sense of hypertrophic scar: a role for nerves. Wound Repair Regen 15 (Suppl 1):S27, 2007.
40. Durham WJ et al.: RyR1 S-nitrosylation underlies environmental heat stroke and sudden death in Y522S RyR1 knockin mice. Cell 133:53, 2008.
41. Stone HB et al.: Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. Lancet Oncol 4:529, 2003.
42. Wright EG, Coates PJ: Untargeted effects of ionizing radiation: implications for radiation pathology. Mutat Res 597:119, 2006.
43. Hagelstrom RT et al.: DNA-PKcs and ATM influence the generation of ionizing radiation-induced bystander effects. Oncogene Epub, 2008.
44. Brenner DJ et al.: Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. Proc Natl Acad Sci USA 100:13761, 2003.
45. Brenner DJ, Hall EJ: Computed tomography — an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 357:2277, 2007.
46. Schaible UE, Kaufmann SH: Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. PLoS Med 4:e115, 2007.

47. Acharyya S, Guttridge DC: Cancer cachexia signaling pathways continue to emerge yet much still points to the proteasome. *Clin Cancer Res* 13:1356, 2007.
48. Acharyya S et al.: Dystrophin glycoprotein complex dysfunction: a regulatory link between muscular dystrophy and cancer cachexia. *Cancer Cell* 8:421, 2005.
49. Kaye W: Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav* 94:121, 2008.
50. Ziouzenkova O, Plutzky J: Retinoid metabolism and nuclear receptor responses: new insights into coordinated regulation of the PPAR-RXR complex. *FEBS Lett* 582:32, 2008.
51. Germain P et al.: International Union of Pharmacology. LX. Retinoic acid receptors. *Pharmacol Rev* 58:712, 2006.
52. Ziouzenkova O, Plutzky J: Retinoid metabolism and nuclear receptor responses: new insights into coordinated regulation of the PPAR-RXR complex. *FEBS Lett* 9:582, 2008.
53. Holick MF: Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 116:2062, 2006.
54. Rajakumar K et al.: Solar ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective. *Am J Public Health* 97:1746, 2007.
55. Deeb KK et al.: Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 7:684, 2007.
56. Mensenkamp AR et al.: TRPV5, the gateway to Ca²⁺ homeostasis. *Handb Exp Pharmacol* 179:207, 2007.
57. Hoenderop JG et al.: Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 85:373, 2005.
58. Berndt T, Kumar R: Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 69:341, 2007.
59. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266, 2007.
60. Schaubert J et al.: Histone acetylation in keratinocytes enables control of the expression of cathelicidin and CD14 by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Invest Dermatol* 128:816, 2008.
61. Adams JS, Hewison M: Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:80, 2008.
62. Wang Y, Beydoun MA: The obesity epidemic in the United States — gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev* 29:6, 2007.
63. Badman MK, Flier JS: The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology* 132:2103, 2007.
64. Froguel P, Blakemore AIF: The power of the extreme in elucidating obesity. *N Engl J Med* 359:891, 2008.
65. Lam QL, Lu L: Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol* 4:1, 2007.
66. Guerre-Millo M: Adiponectin: an update. *Diabetes Metab* 34:12, 2008.
67. Garaulet M et al.: Adiponectin, the controversial hormone. *Public Health Nutr* 10:1145, 2007.
68. O'Rahilly S: Human obesity and insulin resistance: lessons from experiments of nature. *Novartis Found Symp* 286:13, 2007.
69. Spalding KL et al.: Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 453:783, 2008.
70. Huda MS et al.: Gut peptides and the regulation of appetite. *Obes Rev* 7:163, 2006.
71. Davies W et al.: Imprinted genes and neuroendocrine function. *Front Neuroendocrinol* 29:413, 2007.
72. Polednak AP: Estimating the number of U.S. incidence cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev Epub*, 2008.
73. Reeves GK et al.: Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 335:1134, 2007.
74. Renehan AG et al.: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371:569, 2008.
75. Renehan AG et al.: Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 17:328, 2006.
76. Bingham S, Riboli E: Diet and cancer — the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nat Rev Cancer* 4:206, 2004.

Болезни новорожденных, детей и подростков

Врожденные аномалии 510

Определения 511

Причины аномалий развития 513

Патогенез врожденных аномалий 515

Нарушения, связанные с недоношенностью 516

Причины недоношенности и внутриутробной задержки роста плода 517

Респираторный дистресс-синдром новорожденных 519

Некротизирующий энтероколит 521

Перинатальные инфекции 522

Трансцервикальные инфекции 523

Трансплацентарные инфекции 523

Сепсис 523

Водянка плода 523

Иммунная водянка плода 523

Неиммунная водянка плода 525

Врожденные нарушения метаболизма и другие генетические заболевания 527

Фенилкетонурия 527

Галактоземия 528

Кистозный фиброз 529

Синдром внезапной детской смерти 536

Опухоли и опухолевидные образования у новорожденных и детей 538

Доброкачественные опухоли

и опухолевидные образования 539

Злокачественные опухоли 540

Дети — это не маленькие взрослые, и их болезни не являются вариантами болезней взрослых. Важность болезней перинатального периода заключается в том, что они накладывают отпечаток на все дальнейшее развитие ребенка. Возможности для выживания живорожденных младенцев увеличиваются с каждой неделей. Этот прогресс, по крайней мере частично, обусловлен повышением уровня современных медицинских методов обследования. Результатом улучшенного дородового ведения беременной, более эффективных методов контроля состояния плода, разумного подхода к назначению операции кесарева сечения при наличии признаков патологии плода стало увеличение количества живорожденных младенцев, которые еще несколько лет назад были обречены на смерть, однако этому сопутствует увеличение так называемых новорожденных высокого риска.

Уровень детской смертности в США снизился от 20 летальных исходов на 1000 живорождений в 1970 г. до $\approx 6,8$ в 2004 г. [1]. Уровень смертности продолжил снижаться среди новорожденных в целом, однако среди афроамериканцев он остается в 2 раза выше (13,6 случая на 1000 живорождений), чем среди американцев с белым цветом кожи (5,6 случая на 1000 живорождений). Во всем мире показатели детской смертности значительно различаются: от таких низких, как 2,3 случая на 1000 живорождений, например, в Сингапуре до 180 на Африканском континенте.

На каждой стадии развития ребенка возможно развитие различных нарушений. Наиболее часто рассматривают четыре временных отрезка: (1) неонатальный период (первые 4 нед жизни); (2) грудной возраст (первый год жизни); (3) детский возраст 1–4 года; (4) детский возраст 5–14 лет.

Основные причины смерти в грудном и детском возрасте перечислены в табл. 10.1. Врожденные аномалии, нарушения, связанные с недоношенностью (преждевременными родами) и низкой массой тела при рождении, синдром внезапной детской смерти (СВДС) — основные причины смерти в первые 12 мес жизни. Как только младенец преодолевает этот рубеж, его перспективы в известной степени улучшаются. В следующих двух возрастных группах — 1–4 года и 5–14 лет — главной причиной смерти становятся травмы в результате несчастных случаев. Затем в порядке распространенности идут врожденные аномалии и злокачественные новообразования. Может показаться, что жизнь в некотором смысле — полоса препятствий. Большинство детей эти препятствия преодолевают или, что еще лучше, обходят их стороной.

Рассмотрим некоторые специфические нарушения, которые могут быть у ребенка во время его развития.

Врожденные аномалии

Врожденные аномалии — это морфологические дефекты, которые выявляются при рождении, но некоторые, например пороки сердца и аномалии почек, могут клинически не проявляться в течение достаточно долгого времени. Термин «врожденный» обозначает «присущий от рождения», он не подразумевает, но и не исключает генетическую причину врожденного дефекта. Каждый год в США рождаются ≈ 120 тыс. (1 из 33) младенцев с врожденными дефектами. Эти дефекты являются наиболее распространенной причиной ле-

ТАБЛИЦА 10.1 Причины смерти детей в зависимости от возраста

Причины*	Показатель†
До 1 года	685,2
Врожденные пороки развития, деформации, хромосомные аномалии	
Нарушения, связанные с недоношенностью и малой массой плода	
Синдром внезапной детской смерти	
Поражения новорожденного, связанные с патологией беременности матери	
Поражения новорожденного, связанные с патологией плаценты, пуповины и плодного пузыря	
Респираторный дистресс-синдром новорожденных	
Несчастные случаи	
Бактериальный сепсис новорожденных	
Внутриутробная гипоксия и интранатальная асфиксия	
Поражения кровеносной системы	
1–4 года	29,9
Несчастные случаи и побочные эффекты лекарственных средств	
Врожденные пороки развития, деформации, хромосомные аномалии	
Злокачественные новообразования	
Убийства	
Хирургические вмешательства	
Заболевания сердца§	
Грипп и пневмония	
5–14 лет	16,8
Несчастные случаи и побочные эффекты лекарственных средств	
Злокачественные новообразования	
Убийства	
Хирургические вмешательства	
Врожденные пороки развития, деформации, хромосомные аномалии	
Суицид	
Заболевания сердца	
15 лет — 24 года	80,1
Несчастные случаи и побочные эффекты лекарственных средств	
Убийства	
Суицид	
Злокачественные новообразования	
Заболевания сердца	

* В порядке уменьшения распространенности (статистические данные за 2004 г.).

† Показатели смерти от всех причин на 100 тыс. человек в пределах всех возрастных групп.

§ За исключением врожденных пороков сердца.

[Minino AM et al.: Deaths: final data for 2004. National Vital Statistics Rep 55:19, 2007.]

тальности в первый год жизни и имеют огромное значение для дальнейшего развития детей. В известном смысле аномалии у живорожденных младенцев представляют собой последствия незначительных отклонений эмбрионального развития, совместимых с жизнью. Возможно, аномалии имеют 20% оплодотворенных яйцеклеток, которые гибнут еще на стадии зиготы. Другие аномалии могут быть совместимыми только с ранним эмбриональным развитием, в дальнейшем происходит самопроизвольный аборт. Менее тяжелые нарушения допускают длительное внутриутробное выживание плода, но приводят к мертворождению. И наконец, есть нарушения, при которых возможно рождение живого ребенка, несмотря на имеющиеся отклонения.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Необходимо дать определения некоторым терминам, используемым для описания различных видов нарушений морфогенеза:

- **пороки развития (мальформации)** представляют собой первичные ошибки морфогенеза, в основе которых лежит изначально неправильный процесс развития (рис. 10.1). Обычно они возникают в результате многофакторного воздействия, а не моногенной мутации или хромосомной аберрации. Мальформации могут иметь несколько форм. Некоторые, например врожденные пороки сердца, затрагивают только одну систему организма, другие мальформации формируют множественные пороки, при которых в патологический процесс вовлекаются различные ткани и органы;

- **неразделение эмбриональных тканей (дизрупция)** — вторичный процесс деструкции органа или части тела, которые изначально формировались правильно. Неразделение эмбриональных тканей, в отличие от пороков развития, возможно в результате внешнего вмешательства в процесс нормального морфогенеза. Классическим примером может служить образование амниотических тяжей, которые фиксируются к различным частям развивающегося плода, как бы охватывая его, и сдавливают плод (рис. 10.2). Неразделение может возникать в результате воздействия окружающей среды (см. далее). Очевидно, что неразделение не является наследственным заболеванием и не повторяется во время последующих беременностей женщины;
- **деформации** представляют собой нарушения развития, связанные с ошибками морфогенеза в результате внешних воздействий. Деформации — достаточно распространенное нарушение, и их диагностируют у $\approx 2\%$ новорожденных. Считается, что в основе патогенеза лежит местная или общая компрессия растущего плода за счет патологических биомеханических сил, приводящая в итоге к структурным аномалиям. Наиболее частым фактором, приводящим к деформациям, является сдавление плода маткой. Между 35-й и 38-й неделями гестации бурный рост плода опережает рост матки. При этом происходит некоторое уменьшение количества амниотической жидкости, которая в обычных условиях выполняет роль «подушки». Таким образом, даже нормальный плод в это время подвергается сдавлению



РИС. 10.1 Пороки развития человека могут варьировать по тяжести от минимальных до летальных. (А) Полидактилия (один или несколько лишних пальцев) и синдактилия (слияние пальцев) имеют незначительные функциональные последствия, т.к. возникают изолированно. (Б) «Заячья губа» (расщелина губы) в сочетании с «волчьей пастью» (расщелиной неба) или без нее совместима с жизнью, если она является единственной аномалией; однако в этом случае у ребенка диагностирован синдром мальформаций (трисомия по 13-й хромосоме) и он умер из-за тяжелого порока сердца. (В) Мертворожденный ребенок с изначально летальным пороком развития, при котором структуры средней части лица сливаются или неправильно формируются; практически во всех случаях внешний дисморфогенез такой степени ассоциируется с тяжелыми внутренними аномалиями, в частности с неправильным развитием головного мозга и пороком сердца [предоставлено Dr. Reade Quinton — А и В; Dr. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX — В].

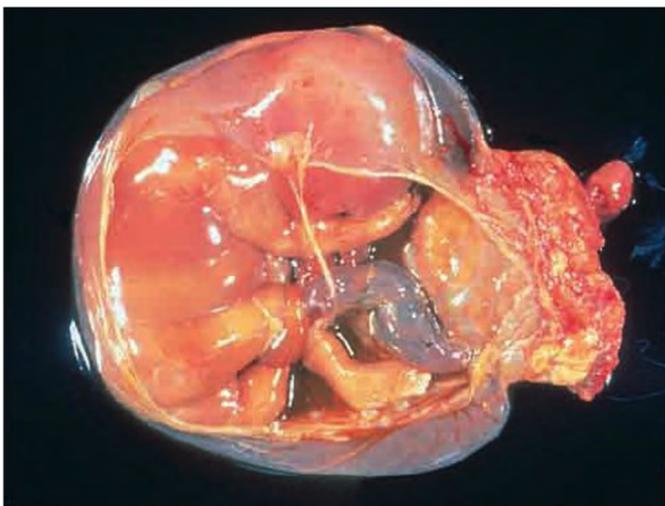


РИС. 10.2 Неразделение эмбриональных тканей может возникать при нормальном развитии органа из-за внешнего воздействия, нарушающего нормальный морфогенез. Амниотические тяжи — частая причина неразделения эмбриональных тканей. Обратите внимание на структуру плаценты справа и тяж амниона, который идет от верхней части амниотического мешка и затягивается вокруг ножки плода [предоставлено Dr. Theonia Boyd, Children's Hospital of Boston, Boston, MA].

нию со стороны матки. Однако в некоторых условиях вероятность патологического сдавления плода маткой увеличивается. Материнские факторы риска — первая беременность, маленькая матка, пороки развития матки (двуродная матка), лейомиомы. К факторам риска, ассоциируемым с плодом и плацентой, относят маловодие, многоплодную беременность, неправильное предлежание плода. Примером может служить косолапость, частый симптом синдрома Поттера (см. далее);

- *сцепленные мальформации* — это множественные пороки развития, возникающие в результате вторичных нарушений на фоне одной локальной ошибки морфогенеза. Иницирующим фактором могут служить мальформации, деформации или неразделение эмбриональных тканей. Ярким примером является олигогидрамнион (маловодие) при синдроме Поттера (рис. 10.3). Олигогидрамнион может возникнуть в результате различных, не связанных между собой заболеваний беременной, плаценты и плода. Причинами олигогидрамниона могут быть хроническое истечение околоплодных вод в результате разрыва амниотической оболочки, маточно-плацентарная недостаточность, возникающая при гипертензии у беременной или тяжелой токсинемии, агенезия почек у плода (т.к. моча плода является основной составляющей амниотической жидкости). Сдавление плода, связанное со значительным маловодием, в свою очередь, приводит к развитию классического фенотипа новорожденного: уплощение лица, аномалии расположения рук и ног (рис. 10.4), дислокация бедер. Развитие грудной клетки и легких также нарушается, что приводит



РИС. 10.3 Схема патогенеза олигогидрамниона.



РИС. 10.4 Ребенок с олигогидрамнионом при синдроме Поттера. Обратите внимание на уплощенные черты лица и деформацию стоп (конская стопа).

к гипоплазии легких и ставит под угрозу выживание плода. Часто выявляются узелки в амнионе;

- *синдромом мальформации* называют совокупность нескольких пороков развития, обнаруживаемых при рождении, которые невозможно объяснить только одной локальной ошибкой морфогенеза. Эти синдромы наиболее часто вызывает один этиологический агент (например, вирусная инфекция или специфическая хромосомная aberrация), поражающий несколько тканей.

Помимо упомянутых основных определений существует еще несколько общих терминов, которые используют при описании органоспецифических маль-

формаций. *Агенезией* называют полное отсутствие органа или его аналога, в то время как близкий по значению термин *аплазия* применяют для обозначения частичного развития или недоразвития органа. *Атрезия* означает отсутствие отверстия, чаще всего в полом внутреннем органе, например трахее или кишечнике. Термином *гипоплазия* описывают неполное развитие и уменьшение размеров органа за счет уменьшения числа клеток, его образующих, в то время как термин *гипертрофия* означает увеличение органа, связанное с увеличением количества клеток. Нарушения в органах и тканях, вызванные уменьшением либо увеличением размеров отдельных клеток, определяются как гипотрофия или гипертрофия соответственно. Наконец, термин *дисплазия* в контексте мальформаций означает патологическую организацию клеток.

ПРИЧИНЫ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ

Сейчас мы знаем довольно много о молекулярных основах врожденных аномалий, но в 50–75% случаев точная причина остается неизвестной. Все известные причины врожденных аномалий можно сгруппировать в три большие категории: генетические, экологические, многофакторные (табл. 10.2).

ТАБЛИЦА 10.2 Причины врожденных аномалий человека и их распространенность	
Причины	Частота (%)
Генетические	
Хромосомные aberrации	10–15
Менделевское наследование	2–10
Экологические	
Инфекции беременной/плаценты	2–3
Краснуха	
Токсоплазмоз	
Сифилис	
Цитомегаловирус	
ВИЧ-инфекция	
Заболевания беременной	6–8
Сахарный диабет	
Фенилкетонурия	
Эндокринопатии	
Лекарственные препараты и другие химические вещества	1
Алкоголь	
Антагонисты фолиевой кислоты	
Андрогены	
Фенитоин	
Талидомид	
Варфарин	
13- <i>цис</i> -ретиноевая кислота	
Другие	
Радиационное излучение	1
Многофакторные	20–25
Неизвестные	40–60

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.
 [Stevenson RE et al (eds): Human Malformations and related Anomalies. New York, Oxford University Press, 1993, p 115.]

Генетические причины

Аномалии, в основе которых лежат генетические нарушения, могут быть разделены на две группы:

- ассоциированные с хромосомными aberrациями;
- возникающие в результате мутаций одного гена (менделевские заболевания).

Кариотипические расстройства имеют ≈ 10–15% новорожденных детей с врожденными аномалиями, но трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна) является единственной, которая приближается к частоте свыше 10 случаев на 10 тыс. новорожденных. Затем в порядке уменьшения распространенности идут трисомии по 13-й и 18-й хромосомам (табл. 10.3). Другие хромосомные синдромы, связанные с пороками развития, более редки. Большинство этих цитогенетических aberrаций — нарушения гаметогенеза и не являются семейными. Однако описано несколько передающихся по наследству хромосомных аномалий, например форма синдрома Дауна, ассоциированная с робертсоновской транслокацией у родителей, передающейся от поколения к поколению (см. главу 5). 80–

ТАБЛИЦА 10.3 Наиболее частые врожденные пороки развития в США (1999–2001 гг.)	
Врожденный дефект	Частота (на 10 тыс. живорожденных)
Хромосомные дефекты	
Трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна)	12,8
Трисомия по 13-й хромосоме	1,3
Трисомия по 18-й хромосоме	2,3
Дефекты челюстно-лицевой области	
Готическое небо	6,4
Расщепление губы с расщеплением неба или без такового	10,5
Сердечно-сосудистая патология	
Дефект межпредсердной перегородки	4,4
Транспозиция аорты	4,7
Тетрада Фалло	3,9
Нарушения центральной нервной системы	
Расщепление позвоночника без анэнцефалии	3,7
Анэнцефалия	2,5
Патология пищеварительной системы	
Стеноз/атрезия толстой кишки и прямой кишки	4,8
Атрезия пищевода/трахеопищеводная фистула	2,4
Патология опорно-двигательного аппарата	
Гастрошизис	3,7
Диафрагмальная грыжа	2,9
Грыжа пупочного канатика (омфалоцеле)	2,1

[Canfield MA et al.: National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999–2001. Birth Defects Res A 76:747–756, 2006. The data have been adjusted for maternal race and ethnicity.]

90% плодов с анеуплоидией и другими нарушениями числа хромосом погибают внутриутробно, как правило на ранних сроках гестации.

Моногенные мутации с выраженными проявлениями обуславливают большую часть врожденных аномалий, которые наследуются по законам Менделя. Из них $\approx 90\%$ доминантно или рецессивно связаны с аутосомами, тогда как оставшиеся сцеплены с X-хромосомой. Неудивительно, что многие мутации, приводящие к врожденным дефектам, ассоциируются с утратой функциональной активности генов, вовлеченных в нормальные органогенез и развитие. Примером может служить наиболее часто встречающийся дефект лобных костей (см. главу 28).

Сигнальный путь Hedgehog играет ключевую роль в морфогенезе данных структур, что подтверждается развитием этого порока в семьях с мутациями, приводящими к утрате функции сигнального пути Hedgehog [2]. Похожее описано при ахондроплазии, наиболее часто встречающейся форме укорочения конечностей, вызванной мутацией рецептора фактора роста фибробластов типа 3 (*FGFR3*) [3]. Белок *FGFR3* тормозит рост костей, поэтому при мутации *FGFR3*, как полагают, и происходит задержка роста.

Экологические причины

Факторы окружающей среды (вирусные инфекции, лекарственные средства, радиация и др.), воздействующие на организм женщины во время беременности, могут вызывать у плода мальформации, которые по своему механизму являются дизрупциями.

Вирусные инфекции. В процесс развития мальформаций вовлечены многие вирусы, т.е. мальформации являются результатом ответа организма на возбудителей краснухи, простого герпеса, ветряной оспы, гриппа, ВИЧ-инфекции, эпидемического паротита, а также энтеровируса и CMV. Наиболее хорошо изученными являются вирус краснухи и CMV.

Для всех вирусов критически важен срок гестации плода, на котором происходит инфицирование организма беременной. Наибольший риск заражения плода краснухой существует в период, начинающийся незадолго до оплодотворения и продолжающийся до 16-й недели гестации, при этом опасность для плода выше в первые 8 нед гестации, чем в последующие. Частота возникновения пороков развития уменьшается от 50 до 20 и 7% при инфицировании в I, II и III триместрах соответственно.

Нарушения у плода могут быть разнообразными, но основными пороками являются катаракта, поражения сердца (незакрывающийся артериальный проток, стеноз или гипоплазия легочной артерии, дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло), глухота и олигофрения, описываемые как врожденный синдром краснухи.

Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция — наиболее частая вирусная инфекция плода — обычно протекает бессимптомно (см. главу 8). Период наибольшего тератогенного риска приходится на II триместр беременности. Из-за того что к концу I триместра органогенез практически завершен, врожденные

аномалии при цитомегаловирусной инфекции выявляются значительно реже, чем при краснухе, однако нарушения, вызванные вирусом в уже сформированных органах, часто тяжелее.

Большое значение имеет вовлечение в процесс ЦНС. Наиболее значимые клинические проявления ее поражения — олигофрения, микроцефалия, глухота, гепатоспленомегалия.

Лекарственные средства и другие химические вещества. Полагают, что лекарственные средства и химические вещества оказывают тератогенный эффект, однако врожденные пороки развития, вызванные этими агентами, регистрируют менее чем в 1% случаев. В список таких веществ включены талидомид, антагонисты фолата, андрогенные гормоны, алкоголь, антиконвульсанты, варфарин и 13-*цис*-ретиноевая кислота, используемая при лечении тяжелых случаев акне (см. далее).

Многие эксперименты на животных показали возможные патологические пути, которые запускаются под воздействием конкретного тератогена. Например, *талидомид*, одно время использовавшийся в Европе в качестве транквилизатора, вызывал чрезвычайно высокий процент (50–80%) аномалий развития конечностей у плода. Тератогенный механизм талидомида реализуется через сигнальный путь WNT, изменяя регуляцию эндогенных генов-репрессоров [4]. В настоящее время талидомид и схожие с ним препараты рассматривают в качестве перспективных противоопухолевых средств с мощными иммуномодулирующими и антиангиогенными свойствами, но у онкологических больных в репродуктивном возрасте эти препараты следует применять с большой осторожностью.

Самым распространенным тератогенным агентом на сегодняшний день является *алкоголь*. Алкоголь приводит к структурным аномалиям плода, а также к тонким когнитивным и поведенческим нарушениям. Этот комплекс нарушений называют *алкогольной фетопатией*. У детей с алкогольной фетопатией при классическом фенотипе, известном как эмбриональный алкогольный синдром, выявляются признаки перинатальной и постнатальной задержки роста, микроцефалия, дефект межпредсердной перегородки, укорочение глазных щелей, гипоплазия верхней челюсти. Эксперименты, проведенные на животных, позволяют предположить, что пренатальное воздействие алкоголя нарушает по крайней мере два зародышевых сигнальных пути развития — ретиноевой кислоты и Hedgehog, которые играют решающую роль во время развития плода [5, 6].

Тератогенное действие *никотина* не было достоверно доказано, однако у курящих беременных женщин отмечается высокая вероятность самопроизвольных абортов, преждевременных родов и аномалий плаценты. Дети, рожденные курящими женщинами, часто имеют сниженную массу тела при рождении и чаще подвержены синдрому внезапной детской смерти (см. далее). В свете этих данных следует избегать воздействия никотина во время беременности.

Радиация. Помимо известных мутагенных и канцерогенных эффектов радиация также имеет тератоген-

ный эффект. Экспозиция больших доз радиации в течение органогенеза ведет к возникновению мальформаций у плода, например микроцефалии, слепоты, дефектов черепа, расщепления позвоночника и др. Высокая экспозиция отмечалась в прошлом, когда радиацию использовали во время беременности для лечения рака шейки матки.

Сахарный диабет у беременной. Сахарный диабет — весьма распространенное заболевание. Несмотря на успехи в антенатальном акушерском мониторинге и контроле уровня глюкозы, частота серьезных мальформаций у детей, матери которых страдают сахарным диабетом, варьирует от 6 до 10%. Гипергликемия беременной индуцирует гиперинсулинемию у плода, что приводит к диабетической эмбриопатии, основными признаками которой являются макросомия плода (увеличение массы жировой и мышечной тканей, органомегалия), аномалии сердца, дефекты нервной трубки и другие мальформации ЦНС.

Многофакторные причины

В отличие от моногенных заболеваний, таких как ахондроплазия, которые ассоциируются с функциональным изменением одного гена, врожденные аномалии с многофакторной основой возникают в результате множества генных полиморфизмов, формирующих «восприимчивый фенотип». Для проявления нарушения в таком случае необходимо взаимодействие данного фенотипа с окружающей средой.

В случае врожденной дислокации бедер, например, генетически определены мелкое вертлужное углубление и слабость поддерживающих связок, в то время как открытое положение в матке таза плода с разведенными бедрами и коленями является ключевым фактором окружающей среды. Такие сложные взаимоотношения между генетическим фоном и факторами окружающей среды могли бы объяснить, почему даже для однояйцевых близнецов степень конкордантности в отношении некоторых общих врожденных аномалий, например «заячьей губы» или «волчьей пасти», находится только в диапазоне от 25 до 50%.

Важность вклада окружающей среды в многофакторное наследование подчеркивается сокращением количества дефектов нервной трубки у плодов женщин, принимавших фолиевую кислоту во время беременности [7].

Предполагаемая частота наиболее известных врожденных пороков развития представлена в табл. 10.3.

ПАТОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ

Патогенез врожденных пороков развития сложен и до сих пор до конца не изучен, однако независимо от этиологических факторов справедливыми считаются два общих принципа патологии развития:

1. Временной фактор пренатального повреждения имеет большое влияние как на возникновение, так и на тип аномалии (рис. 10.5). Время внутри-

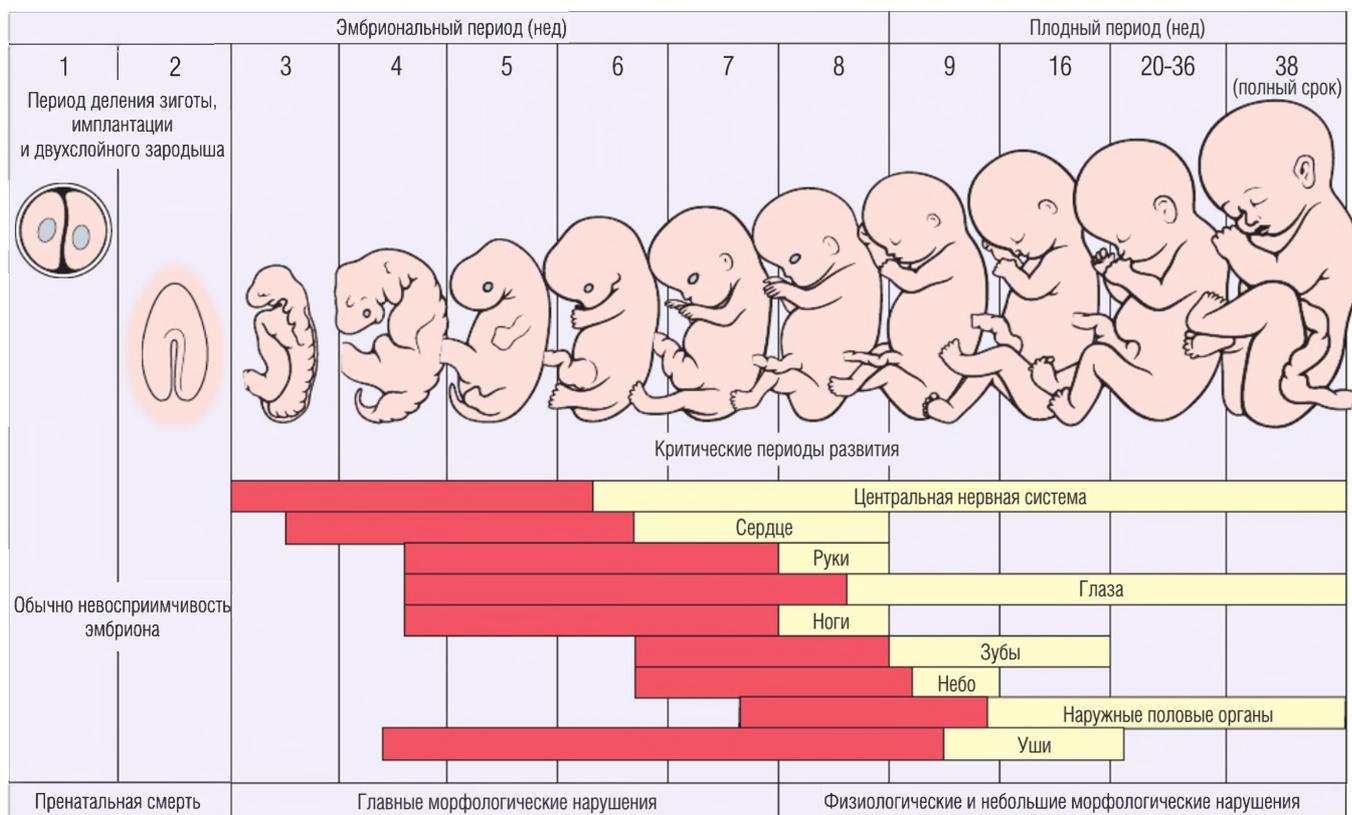


РИС. 10.5 Критические периоды развития для различных систем органов (красным отмечены наиболее чувствительные периоды) и соответствующие мальформации [Moore KL: The Developing Human, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 156].

утробного развития человека можно разделить на два периода: (1) эмбриональный период развития, охватывающий первые 8 нед беременности; (2) плодный период, заканчивающийся при рождении:

- в раннем эмбриональном периоде (3 нед после оплодотворения) тератогенный агент разрушает либо то количество клеток, которое достаточно для гибели эмбриона и самопроизвольного аборта, либо всего несколько клеток, но при этом эмбрион восстанавливается без формирования каких-либо дефектов развития. В промежутке между 3-й и 9-й неделями эмбрион особенно восприимчив к действию тератогенных факторов. Пик чувствительности находится между 4-й и 5-й неделями. Именно в течение этого времени происходит формирование органов из слоев зародышевых клеток;
 - во время плодного периода, который следует за периодом органогенеза, происходят главным образом дальнейший рост и созревание органов с гораздо меньшей восприимчивостью к тератогенным агентам. Однако возможно замедление роста или повреждение уже сформированных органов. Следовательно, один и тот же тератогенный агент приводит к различным нарушениям в зависимости от срока гестации.
2. Сложность взаимодействия между внешними тератогенами и генетическими дефектами подчеркивается тем фактом, что дисморфогенез, вызванный факторами окружающей среды, часто повторяет генетические дефекты в проводящих путях, являющихся местом приложения тератогенных факторов. Например:
- *циклопамин* — тератогенный агент, полученный из корней растения *Veratrum californicum* (калифорнийской лилии). Беременные овцы, питающиеся этим растением, рожают ягнят с тяжелыми черепно-лицевыми аномалиями, включая голопрозэнцефалию и циклопию (наличие единственного «слившегося» глаза, откуда и пошло название агента). Циклопамин — мощный ингибитор сигнального пути Hedgehog и, как было указано ранее, мутации генов Hedgehog присутствуют в субпопуляции пациентов с голопрозэнцефалией;
 - *вальпроевая кислота* — антиконвульсант, который расценивают как тератоген при использовании во время беременности. Это вещество нарушает экспрессию семейства высококонсервативных факторов транскрипции, известного как белки, содержащие гомеобокс (НОХ) [8]. Гены, кодирующие белки НОХ, имеют 180 нуклеотидных фрагментов (получивших название гомеобоксных), которые связывают ДНК в определенной последовательности. У позвоночных белки НОХ принимают участие в формировании конечно-

стей, позвоночника и костей черепа, включая лицевую его часть. Неудивительно, что мутации в семействе НОХ приводят к развитию эмбриопатии;

- *производное витамина А* (ретинола) необходимо для нормального развития и дифференцировки. Отсутствие его в организме беременной приводит к развитию аномалий во многих органах и системах плода, включая глаза, мочеполовую и сердечно-сосудистую системы, диафрагму и легкие (см. главу 9). Однако избыток ретиноевой кислоты также обладает тератогенным эффектом. Дети, рожденные от матерей, получавших терапию ретиноевой кислотой по поводу тяжелой формы акне, могут иметь характерный фенотип (фенотип ретиноевой кислоты): нарушения ЦНС, дефекты сердца и лицевого черепа («заячья губа» и «волчья пасть»). Последнее может быть следствием обусловленного ретиноевой кислотой нарушения регуляции компонентов сигнального пути TGF- β , участвующего в морфогенезе твердого неба. У мышей с отсутствием гена *Tgfb3* постоянно формируется расщепление твердого неба [9], что лишний раз подтверждает наличие взаимосвязи между тератогенным эффектом и сигнальным путем, через который он реализуется.

Нарушения, связанные с недоношенностью

Среди младенцев, родившихся до завершения полного срока гестации или по каким-либо причинам не развившихся должным образом в течение положенного срока, существуют высокие показатели заболеваемости и смертности. Например, новорожденный с массой тела 2300 г и родившийся на 34-й неделе, вероятно, будет физиологически незрелым и более подверженным таким осложнениям, как респираторный дистресс-синдром или транзиторная гипербилирубинемия, чем младенец, родившийся с такой же массой тела, но в срок, с функциональной зрелостью большинства систем и органов. В связи с этим была создана классификация, учитывающая массу тела ребенка при рождении и гестационный возраст.

Массу тела ребенка при рождении можно классифицировать как:

- соответствующую гестационному возрасту;
- низкую для гестационного возраста;
- большую для гестационного возраста.

Младенцев, масса тела которых при рождении находится между 10-м и 90-м перцентилями для данного срока беременности, считают соответствующими гестационному возрасту. Тогда как младенцы с массой тела выше или ниже этих норм, отнесены к группам с массой тела большой или низкой для гестационного возраста соответственно. Младенцев, родившихся ра-

нее 37-й недели, называют недоношенными, а рожденных после 40-й недели — переношенными. Такая классификация полезна для стратификации риска. Например, риск летальности у младенца, рожденного на 32-й неделе, с массой тела, соответствующей гестационному возрасту (1500 г), гораздо ниже, чем у младенца, рожденного на том же сроке, с массой тела, низкой для гестационного возраста (700 г). Кратко обсудим подгруппы новорожденных с низкой для гестационного возраста массой тела и недоношенных, т.к. они составляют основную часть умерших в перинатальном периоде.

ПРИЧИНЫ НЕДОНОШЕННОСТИ И ВНУТРИУТРОБНОЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Недоношенность определяется как рождение ребенка со сроком гестации менее 37 нед и является второй по распространенности причиной (после врожденных аномалий) неонатальной смертности. Сотрудники American College of Obstetrics and Gynecology подсчитали, что 12% всех новорожденных в США являются недоношенными и, несмотря на активные исследования в данной области, частота недоношенности за последние 20 лет возросла [10].

Наиболее значимые факторы риска преждевременных родов:

- **преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО)** осложняет $\approx 3\%$ всех беременностей и является причиной $\approx 35\%$ преждевременных родов. Разрыв плодных оболочек перед родами может быть спонтанным или индуцированным. ПРПО может произойти на сроке гестации до 37 нед, тогда его называют ПРПО при недоношенной беременности, который следует отличать от ПРПО, возникающего после 37-й недели гестации. Эти различия очень важны, т.к. после 37-й недели риск смерти для плода при данной патологии значительно уменьшается. Существует несколько клинических факторов риска ПРПО при недоношенной беременности: преждевременные роды в анамнезе, маточное и/или влагалищное кровотечение в течение данной беременности, курение беременной, низкий социально-экономический статус, плохое питание. Возможными факторами риска ПРПО при недоношенной беременности могут быть полиморфизмы генов, связанных с иммунным регулированием (например, TNF) или с ферментами, участвующими в разрушении коллагена (например, матриксными металлопротеиназами 1, 8 и 9) [11]. Эти данные не являются неожиданными, т.к. патогенез ПРПО при недоношенной беременности, как правило, включает воспаление плацентарных мембран и увеличение деградации коллагена матриксных металлопротеиназ. Последствия ПРПО при недоношенной беременности для плода и матери зависят от срока гестации (ПРПО при недоношенной беременности во II триместре имеет плохой прогноз) и эффектив-

ной профилактики инфекций в поврежденной амниотической полости;

- **внутриутробная инфекция** — одна из основных причин преждевременных родов (в $\approx 25\%$ случаев преждевременных родов). Внутриутробная инфекция может быть с вовлечением оболочек плода или без вовлечения. При этом чем меньше гестационный возраст плода, тем выше частота внутриамниотических инфекций. Гистологически с внутриутробной инфекцией коррелируют воспаление плацентарных мембран (хориоамнионит) и воспаление пуповины (фунисит). Наиболее распространенными микроорганизмами, вызывающими внутриутробные инфекции и приводящими к преждевременным родам, являются *U. urealyticum*, *M. hominis*, *G. vaginalis* (наиболее распространенный возбудитель в полимикробной ассоциации, вызывающей бактериальный вагиноз), *Trichomonas* spp., *N. gonorrhoeae* и *Chlamydia* spp. В развивающихся странах малярия и ВИЧ-инфекция входят в число основных инфекций, приводящих к самопроизвольным абортам и преждевременным родам. Недавние исследования выявили молекулярные механизмы преждевременных родов, вызванных воспалением. Эндогенные TLR, связывающие бактериальные компоненты как естественные лиганды (см. главу 6), играют основную роль в этом процессе. Эксперименты на мышах показали, что активация TLR-4 бактериальными липополисахаридами является ключевым событием в развитии преждевременных родов, вызванных воспалением [12]. Экспрессия TLR-4 также повышена в тканях плаценты при преждевременных родах, осложненных хориоамнионитом. Это может свидетельствовать о том, что сигналы, опосредованные TLR-4, нарушают регуляцию синтеза простагландинов, что, в свою очередь, приводит к сокращению гладких мышц матки;
- **маточные, цервикальные и плацентарные структурные аномалии:** растяжение матки (например, лейомиомой), нарушение структурной организации шейки матки (цервикальная недостаточность), предлежание и отслойка плаценты (см. главу 22);
- **многоплодная беременность.**

Незрелость органов и систем у преждевременно родившегося ребенка делает его особенно подверженным таким осложнениям, как:

- болезнь гиалиновых мембран (респираторный дистресс-синдром новорожденных);
- некротизирующий энтероколит;
- сепсис;
- внутрижелудочковые кровоизлияния;
- отсроченные осложнения, включающие задержку психомоторного развития.

Несмотря на то что недоношенные дети рождаются со сниженной массой тела, они обычно набирают ее в соответствии со своим гестационным возрастом.

Однако по крайней мере 30% младенцев, рожденных в срок с массой тела менее 2500 г, являются скорее незрелыми, чем недоношенными. Следовательно, в основе низкой для гестационного возраста массы тела лежит внутриутробная задержка роста плода (ВЗРП). ВЗРП также называют задержкой внутриутробного развития; однако первый термин лучше отражает патофизиологию этого нарушения [13].

Диагноз «внутриутробная задержка роста плода» можно поставить на основании измерений таких параметров плода, как бипариетальный размер головы и ее окружность, окружность живота, длина бедренной кости (индикатор эмбриональной длины), отношение окружностей головы и туловища, копчиково-теменной размер, общий внутриматочный объем. Причины, приводящие к ВЗРП, можно разделить на три группы: факторы, связанные с плодом, плацентой и патологией у беременной.

Факторы, связанные с плодом. Такие факторы снижают потенциал роста плода, несмотря на адекватное получение питательных веществ. Особенно значимы среди таких факторов считают хромосомные аномалии, врожденные пороки развития и врожденные инфекции. Хромосомные аномалии обнаруживаются у 17% плодов после проведения пробы на ВЗРП и у 66% плодов с подтвержденными ультразвуковым исследованием пороками развития. Были выявлены следующие хромосомные аномалии: триплоидия (7%), трисомия по 18-й хромосоме (6%), трисомия по 21-й хромосоме (1%), трисомия по 13-й хромосоме (1%), а также различные делеции и транслокации хромосом (2%). Инфекции плода необходимо иметь в виду во всех случаях, когда у новорожденного обнаруживаются признаки ВЗРП. При этом наиболее распространенной причиной ВЗРП являются инфекции TORCH (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, а также другие вирусные и бактериальные инфекции, например сифилис). Младенцы, которые имеют низкую для гестационного возраста массу тела, как правило, отличаются симметричной задержкой роста всех органов (так называемая пропорциональная ВЗРП).

Факторы, связанные с плацентой. Во время III триместра особенно интенсивный эмбриональный рост нуждается в мощной поддержке со стороны маточно-плацентарной системы. В связи с этим адекватное развитие плаценты в предыдущем триместре чрезвычайно важно, а маточно-плацентарная недостаточность является одной из основных причин задержки роста плода. Нарушение функционирования этой системы может возникать из-за аномалий в строении плацентарных сосудов (например, наличия единственной пупочной артерии, патологического прикрепления пуповины, плацентарной гемангиомы), отслойки плаценты, предлежания плаценты, плацентарного тромбоза и инфарктов, инфекций плаценты или при многоплодной беременности (см. главу 22).

В ряде случаев плацента может иметь маленькие размеры без какой-либо видимой причины. В случаях, когда причиной ВЗРП являются факторы, связанные с плацентой, наблюдается асимметричная задержка

роста (при этом головной мозг сохранен). С физиологической точки зрения этот часто встречающийся тип ВЗРП рассматривается как результат замедления роста плода во второй половине беременности, вызванного ограниченной доставкой кислорода и питательных веществ.

Генетический мозаицизм, ограниченный плацентой (ограниченный плацентарный мозаицизм), является причиной ВЗРП в 15% случаев [14]. Хромосомный мозаицизм — следствие нелетальных генетических мутаций, возникающих после формирования зиготы. В зависимости от времени появления и типа клетки, в которой произошла мутация, выделяют различные формы мозаицизма.

Например, генетические мутации, возникающие во время первого или второго постзиготного деления, заканчиваются общим конституциональным мозаицизмом плода и плаценты. Если мутации возникают позже и во время деления трофобласта или внезародышевых клеток-предшественников внутренней клеточной массы ($\approx 90\%$ времени), генетические нарушения ограничиваются плацентой и определяются как плацентарный мозаицизм (рис. 10.6). Фенотипические последствия такого плацентарного мозаицизма зависят и от специфики цитогенетических нарушений, и от количества вовлеченных клеток. Наиболее часто встречаются хромосомные трисомии, особенно трисомия по 7-й хромосоме.

Факторы, связанные с патологией у беременной. Это наиболее распространенная причина низкой для гестационного возраста массы тела плода, которая обусловлена снижением плацентарного кровотока. К таким факторам относятся сосудистые заболевания беременной, например преэклампсия (токсемия беременности) и артериальная гипертензия.

Другие заболевания матери, значение которых в развитии ВЗРП возрастает в последнее время, — наследственные тромбофилии, такие как мутация фактора V (мутация Лейдена; см. главу 4) [15]. Наследственные гиперкоагулопатии также имеют значение для патогенеза привычного невынашивания беременности. Перечень заболеваний беременной, приводящих к низкой для гестационного возраста массе тела плода, чрезвычайно длинный, но некоторых факторов, таких как наркомания, алкоголизм и курение, можно избежать.

Лекарственные средства, способные вызвать ВЗРП, могут быть как тератогенными, например антиконвульсант фенитоин (дилантин), так и обычными препаратами. Нарушения питания матери (в частности, длительная гипогликемия) могут негативно повлиять на рост плода, однако связь между низкой для гестационного возраста массой тела и питанием беременной очень сложна.

Дети с низкой для гестационного возраста массой тела — инвалиды не только в перинатальном периоде, но и в детстве и во взрослом возрасте. В зависимости от причины ВЗРП и степени недоношенности у них отмечается повышенный риск развития церебральной дисфункции, когнитивных и сенсорных (зрительных, слуховых) нарушений.

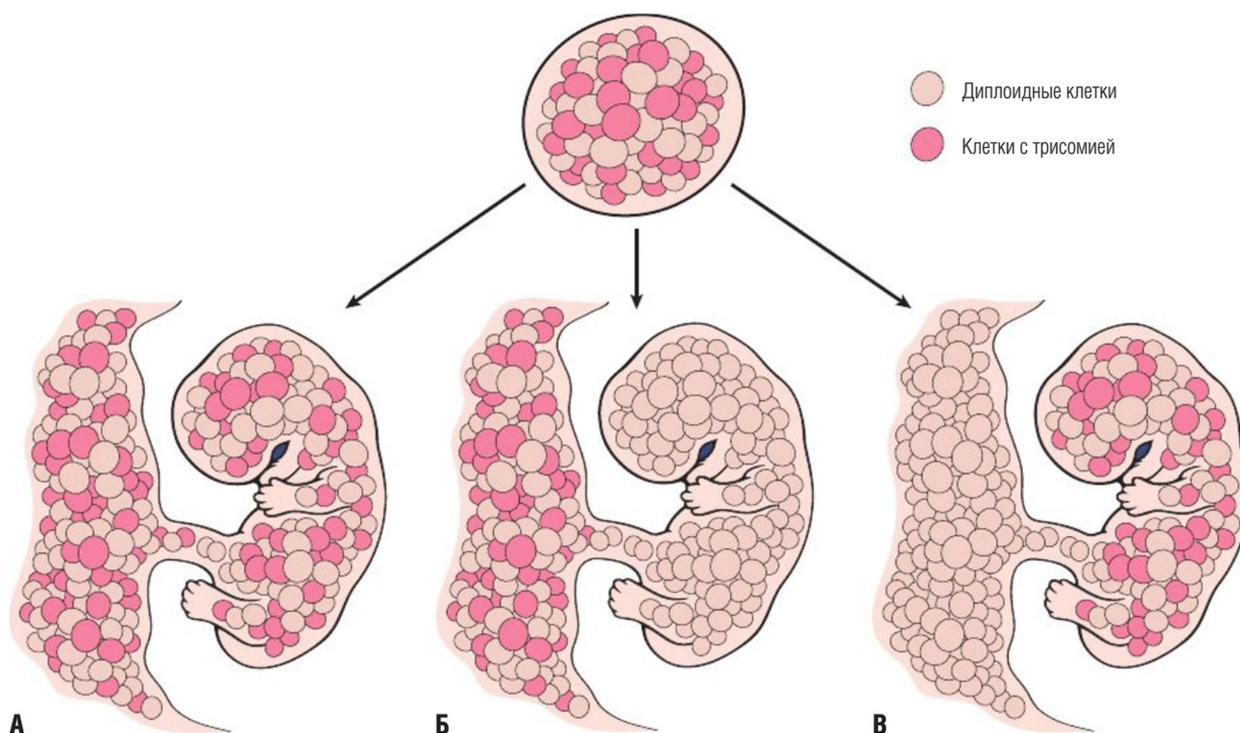


РИС. 10.6 Схема конституционального хромосомного мозаицизма. (А) Генерализованный. (Б) Ограниченный плацентой. (В) Ограниченный эмбрионом (см. текст) [Kalousek DK: Confined placental mosaicism and intrauterine development. *Pediatr Pathol* 10:69, 1990].

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ НОВОРОЖДЕННЫХ

Существует множество причин расстройства дыхания у новорожденных, например избыточная седация беременной, родовая травма головы, аспирация крови или амниотической жидкости и внутриутробная гипоксия, вызванная обвитием пуповиной. Однако наиболее распространенной причиной считают респираторный дистресс-синдром (РДС), также известный как болезнь гиалиновых мембран из-за отложения гиалиноподобных веществ в периферических воздухоносных путях новорожденных, страдающих этим заболеванием. Ежегодно в США РДС регистрируют у ≈ 24 тыс. новорожденных, при этом активная профилактика и лечение данного заболевания за 10 лет привели к резкому снижению количества летальных исходов в результате дыхательной недостаточности с 5000 в год до 900 [16].

У новорожденных, не получающих лечения сурфактантом, развивается типичная клиническая картина. Такой ребенок почти всегда недоношен и соответствует своему гестационному возрасту, отмечается выраженная, но непостоянная ассоциация с мужским полом, сахарным диабетом у беременной и необходимостью кесарева сечения до начала родовых схваток. После рождения ребенку может быть необходима стимуляция, но обычно в течение нескольких минут восстанавливается ритмичное дыхание и кожа ребенка приобретает нормальный цвет. Однако достаточно быстро, часто в течение 30 мин, дыхание становится затрудненным и в пределах нескольких часов проявляется цианоз, выслушиваются незначительные хрипы

в области верхушек легких. При рентгеновском исследовании обнаруживается характерный симптом «матового стекла». Далее разворачивается клиническая картина РДС и происходит усиление цианоза, несмотря на вентиляцию легких газовыми смесями, содержащими 80% кислорода, различными способами. Если проведенная терапия позволяет новорожденному избежать смерти в первые 3–4 сут, обычно появляется отличный шанс для восстановления.

Этиология и патогенез. Незрелость легких — основная причина данного заболевания. РДС может развиваться у доношенных младенцев, но это бывает значительно реже, чем у родившихся раньше положенного срока. Частота РДС обратно пропорциональна гестационному возрасту. Синдром развивается у 60% детей, рожденных на сроке гестации менее 28 нед, у 30% детей, рожденных между 28-й и 34-й неделями, и менее чем у 5%, рожденных после 34-й недели гестации.

В основе РДС лежит неспособность незрелых легких вырабатывать сурфактант. Как описано в главе 15, сурфактант состоит в основном из дипальмитолфосфатидилхолина (лецитина), небольшого количества фосфатидилглицерола и двух групп сурфактант-ассоциированных белков. В первую группу сурфактантных белков (SP) входят гидрофильные гликопротеины SP-A и SP-D, которые выполняют защитную функцию в легочной ткани (врожденный иммунитет). Вторая группа состоит из гидрофобных белков SP-B и SP-C, которые совместно с липидами сурфактанта участвуют в снижении поверхностного натяжения на границе воздух–жидкость в альвеолах легких. В результате давление, необходимое для раскрытия альвеол и, следовательно, их вентиляции, уменьшается. Важность белков

сурфактанта для нормального функционирования легких подтверждается тем, что при врожденном его дефиците, возникающем в результате мутаций в генах *SFTPB* или *SFTBC*, у новорожденных развиваются тяжелейшие дыхательные нарушения [17].

Синтез сурфактанта, который осуществляют альвеоциты типа 2, возрастает после 33-й недели гестации. При рождении первый вдох приводит к повышению давления в легких. При нормальном уровне сурфактанта легкие сохраняют $\approx 40\%$ остаточного объема, поэтому для дальнейшего дыхания нужно меньшее давление воздуха. При дефиците сурфактанта легкие на выдохе спадаются и организм ребенка должен каждый раз проделывать такую же работу для их раскрытия, как и при первом вдохе. Ателектатические легкие приводят к втяжению мягких тканей грудной клетки новорожденного и поднятию диафрагмы. Прогрессирующий ателектаз и коллапс легкого запускают цепь событий (рис. 10.7), в результате которых экссудат, богатый фибрином и белками, заполняет альвеолярные пространства и формируются гиалиновые мембраны. Они создают препятствие для газообмена и приводят к увеличению концентрации в крови углекислого газа и гипоксемии. Гипоксемия, в свою очередь, обуславливает снижение синтеза сурфактанта, в результате возникает порочный круг.

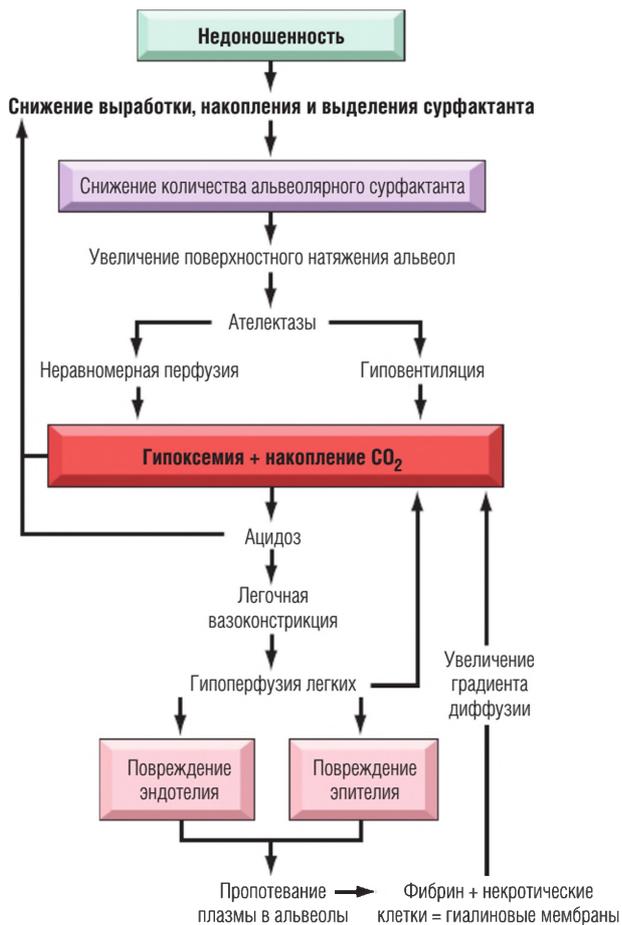


РИС. 10.7 Схема патофизиологии респираторного дистресс-синдрома (см. текст).

Синтез сурфактанта регулируется различными гормонами и факторами роста, включающими кортизол, инсулин, пролактин, тироксин, TGF- β . При этом роль глюкокортикостероидов особенно важна. Состояния, ассоциированные с внутриутробным стрессом и ВЗРП, при которых увеличивается выброс глюкокортикостероидов, снижают риск развития РДС. Синтез сурфактанта может подавляться компенсаторно высоким уровнем инсулина в крови плода, если беременная женщина страдает сахарным диабетом (эффекты инсулина противоположны действию стероидов). Этим можно объяснить, в частности, тот факт, что дети матерей, страдающих сахарным диабетом, имеют повышенный риск развития РДС. Известно, что в ходе естественных родов происходит усиление синтеза сурфактанта в легких плода, а кесарево сечение, выполненное до начала родовой деятельности, может повысить риск развития РДС.

Морфология. При макроскопическом исследовании легкие имеют нормальный размер, но плотные, безвоздушные, красно-фиолетового цвета, обычно пропитаны жидкостью и внешне напоминают ткань печени. При микроскопическом исследовании видно, что ткань легкого содержит плохо развитые, по большей части спавшиеся альвеолы. Если ребенок погибает в первые несколько часов после рождения, в терминальных бронхиолах и альвеолярных ходах обнаруживаются только остатки некротических клеток. Некротический материал организуется в эозинофильные гиалиновые мембраны (рис. 10.8), которые выстилают альвеолы, забивают респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы. Формирующиеся гиалиновые мембраны в основном состоят из фибрина, смешанного с клеточным детритом, который образуется при распаде некротических альвеоцитов типа 2. Последовательность событий, приводящая к формированию гиалиновых мембран, описана на рис. 10.7. Обращает на себя внимание низкая выраженность нейтрофильной реакции на гиалиновые мембраны. Следует подчеркнуть, что гиалиновые мембраны никогда не наблюдаются у мертворожденных детей.

Если ребенок проживает более 48 час, в легких отмечаются репаративные изменения. Альвеолярный эпителий пролиферирует под поверхностью мембраны,

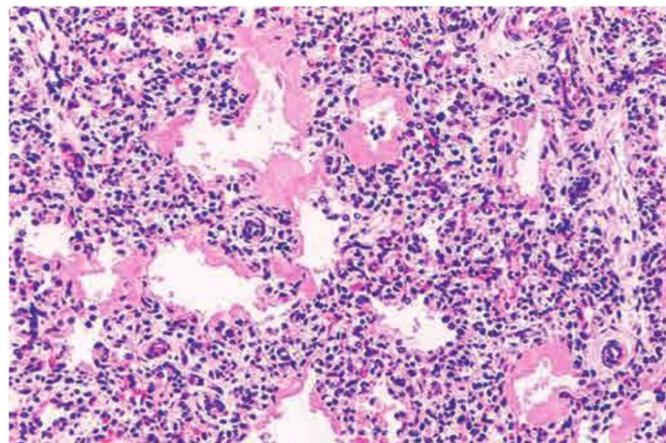


РИС. 10.8 Болезнь гиалиновых мембран. Видны альтернирующие ателектазы и расширенные альвеолы. Обратите внимание на толстые эозинофильные гиалиновые мембраны, выстилающие эти альвеолы.

при этом она может быть вытеснена в воздушное пространство, где может произойти ее частичное расщепление или фагоцитоз альвеолярными макрофагами.

Клинические признаки. Классические клинические признаки, которые наблюдали у детей до начала лечения экзогенным сурфактантом, описаны ранее. В настоящее время клиническое течение и прогноз для новорожденных с РДС могут различаться в зависимости от зрелости новорожденного, его массы тела и своевременности начала заместительной терапии сурфактантом. Основное внимание при контроле РДС уделяют его профилактике либо за счет отсрочки родоразрешения до достижения легкими плода зрелости, либо с помощью стимуляции созревания легких плода, находящегося в группе риска. Главной в обеих ситуациях является точность оценки зрелости легких плода. Поскольку секрет из легких попадает в амниотическую жидкость, следовательно, анализ фосфолипидов в амниотической жидкости позволяет оценить уровень синтеза сурфактанта. Профилактическое введение экзогенного сурфактанта незрелым новорожденным с экстремально низкой массой тела (гестационный возраст 26–28 нед) оказалось настолько эффективным, что в настоящее время смерть новорожденных от острого РДС регистрируют редко. Антенатальное введение кортикостероидов беременным с угрозой преждевременных родов на сроке 24–34 нед снижает частоту развития РДС и смертность новорожденных. Сразу после рождения ребенка основным методом лечения РДС является заместительная терапия сурфактантом и оксигенотерапия, включающая обычно различные методы искусственной вентиляции легких, в т.ч. высокочастотную.

В неосложненных случаях восстановление функции легких происходит в течение 3–4 сут. Терапия кислородом несет в себе опасность кислородного отравления в результате образования АФК. Высокие концентрации кислорода, вводимые при искусственной вентиляции легких в течение длительного времени, связаны с двумя хорошо изученными патологическими процессами: ретролентальной фиброплазией (ретинопатией незрелости; см. главу 29) и бронхолегочной дисплазией (БЛД). Ретинопатия ассоциируется с изменением экспрессии VEGF, который является также фактором выживания эндотелиальных клеток и активации ангиогенеза (см. главу 3) [18]. В течение гипероксической фазы лечения РДС (фаза I) происходит значительное снижение VEGF, что вызывает апоптоз эндотелиальных клеток. Уровень VEGF быстро приходит в норму при восстановлении дыхания кислородом (фаза II), что вызывает пролиферацию эндотелия сосудов сетчатки (неоваскуляризацию), характерную для заболеваний сетчатки.

Бронхолегочная дисплазия, впервые описанная в 1967 г., в настоящее время встречается довольно редко среди младенцев с массой тела при рождении более 1200 г и гестационным возрастом более 30 нед. Более мягкие методы вентиляции легких, антенатальная терапия глюкокортикостероидами и лечение сурфактантом минимизировали развитие тяжелой легочной па-

тологии у новорожденных с большей массой тела и большим сроком гестации. Определение БЛД в последнее время расширено: этот диагноз ставят новорожденным, которые в течение 28 сут получали кислородотерапию, даже если они родились на сроке 36 нед гестации [19].

Гистопатологические изменения при БЛД включают гиперплазию эпителия дыхательных путей и плоскоклеточную метаплазию, утолщение альвеолярных перегородок, перибронхиальный и интерстициальный фиброз. Главные нарушения «современной» БЛД — гипоплазия альвеол (проявляющаяся в образовании крупных, упрощенных альвеолярных полостей) и патологические разрастания капилляров. Таким образом, в настоящее время наиболее вероятной причиной возникновения БЛД считают задержку развития альвеолярных структур на так называемой мешотчатой стадии.

Развитию БЛД способствуют множество факторов — ацидоз, гипервентиляция, недоношенность, воспалительные цитокины, сосудистые мальформации. Эти факторы, вероятно, синергично влияют на адаптивные процессы [20]. Кислород также может препятствовать созреванию легких у детей, которые получают продолжительную кислородотерапию, что останавливает развитие легких на мешотчатой стадии. В эксперименте на недоношенных животных показано, что искусственная вентиляция без применения высоких концентраций кислорода также приводит к БЛД. В альвеолах младенцев с БЛД повышен уровень различных провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1 β , IL-6 и IL-8), их дисрегуляция в животных моделях привела к задержке септирования альвеол, что позволяет предположить негативное влияние этих цитокинов на процесс развития легких [21]. Недавние эксперименты также выявили необходимость адекватной васкуляризации легочной мезенхимы для нормального морфогенеза эпителия. Это подтверждается наличием незрелых капилляров и снижением продукции VEGF у новорожденных, умерших от БЛД [22].

Если удается справиться с токсическим действием кислорода (как это обычно и бывает) и новорожденный переживает 3–4 сут, то младенцы, рожденные на 31-й неделе гестации и позднее, выздоравливают без каких-либо последствий. Дети, рожденные преждевременно и перенесшие РДС, относятся к группе повышенного риска развития таких осложнений, как незаращение артериального протока, внутрижелудочковые кровоизлияния и некротизирующий энтероколит. Таким образом, несмотря на спасение большого количества новорожденных, проблема особой ранимости незрелых новорожденных остается.

НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ

Некротизирующий энтероколит (НЭК) чаще всего развивается у недоношенных детей, при этом вероятность его возникновения обратно пропорциональна гестационному возрасту. Частота заболевания составляет ≈ 1 на 10 новорожденных с экстремально низкой массой тела (< 1500 г). В США среди новорожденных

ежегодно регистрируется около 2500 случаев НЭК. Существуют различные мнения о причинах его развития, однако, скорее всего, это многофакторное заболевание. В качестве предрасполагающих факторов следует рассматривать не только недоношенность, но также искусственное энтеральное вскармливание, приводящее к постнатальным повреждениям вследствие бактериальной колонизации, которые запускают каскад событий, ведущий к деструкции тканей. Инфекционные агенты, вероятно, играют определенную роль в развитии НЭК, однако обнаружить специфическую для данного заболевания бактерию не удалось. В патогенезе НЭК принимает участие большое количество медиаторов воспаления. Одним из них является PAF, вызывающий увеличение проницаемости слизистой оболочки в результате апоптоза энтероцитов и нарушения межклеточных контактов, что ухудшает состояние тканей при НЭК [23]. В стуле и сыворотке крови новорожденного с НЭК отмечается повышение уровня PAF по сравнению с таковым в аналогичной по возрасту контрольной группе. В результате нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника происходит транслюминальная миграция бактерий, что запускает порочный круг и усугубляет воспаление, приводя к некрозу слизистой оболочки и вторичному бактериальному обсеменению, а в результате — к бактериальному шоку и сепсису (см. главу 4).

Заболевание имеет характерные клинические проявления. Первые признаки — кровь в стуле, вздутие живота и циркуляторный коллапс. При рентгенографическом исследовании органов брюшной полости отмечают наличие воздуха в тканях стенки кишечника (кистозный пневматоз). НЭК чаще всего поражает терминальный отдел подвздошной кишки, слепую

кишку и правый отдел ободочной кишки, однако в патологический процесс могут вовлекаться любые отделы толстой кишки и тонкой кишки. Пораженный сегмент растягивается, ткани становятся рыхлыми и застойными (иногда развивается гангрена); возможна перфорация кишечника с развитием перитонита. При микроскопическом исследовании выявляют коагуляционный некроз в слизистой оболочке или распространяющийся трансмурально, изъязвления, бактериальную колонизацию и пузырьки газа в подслизистой оболочке (рис. 10.9). Вскоре после обострения можно обнаружить репаративные изменения в виде формирования грануляционной ткани и фиброза. При раннем выявлении НЭК назначают консервативное лечение, но во многих случаях (20–60%) необходимо оперативное вмешательство с резекцией пораженных участков кишки. НЭК ассоциируется с высокой перинатальной смертностью; у детей, перенесших данное заболевание, обнаруживаются фиброзные структуры, возникающие в процессе заживления.

Перинатальные инфекции

Инфекции эмбриона, плода и новорожденного имеют множество проявлений, а этиологические агенты, их вызывающие, рассмотрены во многих других разделах этой главы. В целом плод и новорожденный могут инфицироваться двумя путями — *трансервикально* (восходящие инфекции) и *трансплацентарно* (гематогенные инфекции). В некоторых случаях возможно комбинированное инфицирование, когда микроорганизмы трансервикально проникают в эндометрий и затем попадают в фетальный кровоток через ворсины хориона.

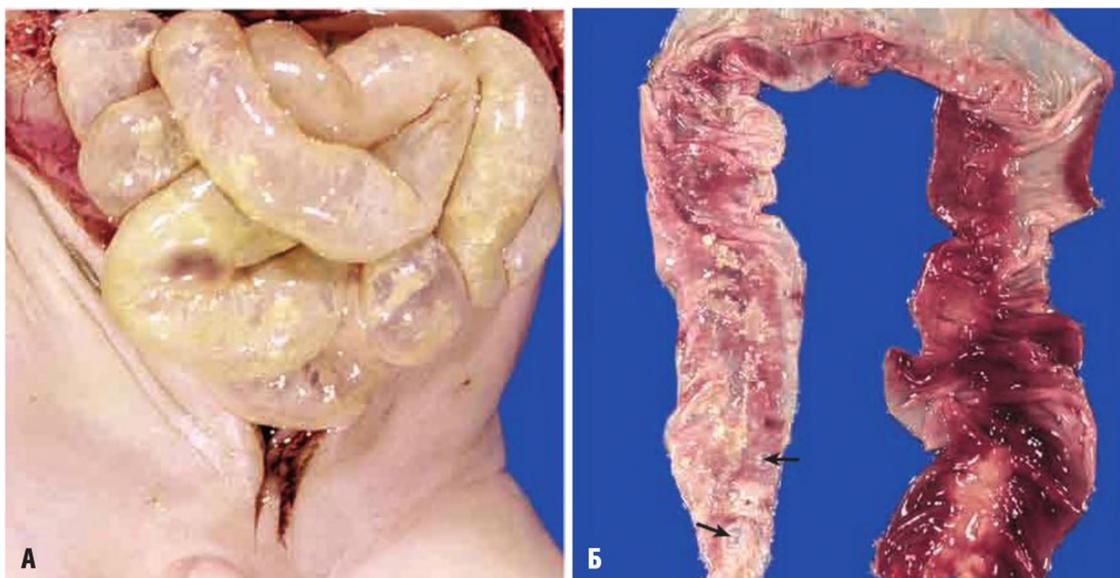


РИС. 10.9 Некротизирующий энтероколит. (А) При патологоанатомическом исследовании обнаружено, что вся тонкая кишка раздута и имеет чрезвычайно тонкую стенку (обычно это подразумевает угрозу перфорации). (Б) Застойная часть подвздошной кишки соответствует областям геморрагических инфарктов и трансмурального некроза, визуализируемого при микроскопическом исследовании. В некоторых областях видны пузырьки газа (стрелки), расположенные в подслизистой оболочке (*pneumatosis intestinalis*).

ТРАНСЦЕРВИКАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Большинство бактерий и некоторые вирусы (например, HSV-2) распространяются из цервикального канала. Такие инфекции могут поражать плод внутриутробно или во время родов. В большинстве случаев инфицирование происходит в результате попадания (так называемого вдыхания) инфицированной амниотической жидкости в легкие или при прохождении плода через инфицированный родовой канал. Вследствие травмы и разрыва амниотических оболочек, а также при воспалении в результате выброса простагландинов нейтрофилами воспалительного инфильтрата могут начаться преждевременные роды. Воспаление плаценты или пуповины является частой находкой, хотя наличие или отсутствие, а также тяжесть хориоамнионита не обязательно коррелируют с тяжестью внутриутробной инфекции. Вдыхание инфицированной амниотической жидкости приводит к развитию пневмонии, сепсиса и менингита в наиболее тяжелых случаях.

ТРАНСПЛАЦЕНТАРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Большинство простейших (токсоплазмы, плазмодии) и вирусных агентов, а также некоторые бактерии (листерии, трепонемы) получают доступ к кровотоку плода при прохождении через ворсины хориона. Такая гематогенная трансмиссия может происходить в любой период беременности и непосредственно во время родов при трансфузии крови от беременной женщины к плоду, что, возможно, и происходит при заражении гепатитом В и ВИЧ. Клинические проявления этих инфекций варьируемы и зависят от срока гестации и инфицирующего агента.

Парвовирусом В19, вызывающим инфекционную эритему, или пятую детскую болезнь, у иммунокомпетентных детей старшего возраста, могут быть заражены 1–5% беременных, у подавляющего большинства женщин исход благоприятный. Неблагоприятными исходами при внутриутробных инфекциях могут быть самопроизвольный аборт (особенно во II триместре), мертворождение, водянка плода (см. далее) и врожденная анемия. Парвовирус В19 имеет тропность к эритроидным клеткам и выявляется по характерным вирусным включениям в эритроидных клетках-предшественниках инфицированных плодов (рис. 10.10).

Инфекции TORCH имеют сходные клинические и патологические проявления, такие как лихорадка, энцефалит, хориоретинит, гепатоспленомегалия, пневмонит, миокардит, гемолитическая анемия и везикулярные или геморрагические поражения кожи. Эти инфекции, возникающие на ранних сроках беременности, могут приводить к хроническим болезням ребенка, включая задержку роста и олигофрению, катаракту, врожденный порок сердца и нарушения костной системы.

СЕПСИС

В клинической классификации перинатального сепсиса выделяют два его вида: ранний (первые 7 сут жизни)

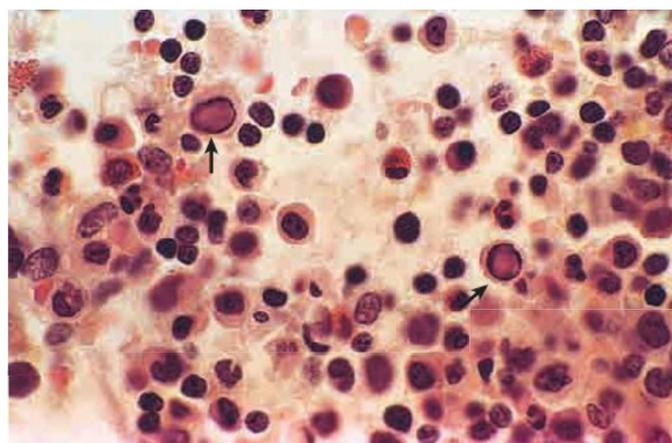


РИС. 10.10 Костный мозг инфицированного парвовирусом В19 ребенка. Стрелками указаны две эритроидные клетки-предшественника с большими гомогенными внутриядерными включениями и периферическим ободком резидуального хроматина.

и поздний (от 7 сут до 3 мес жизни). В большинстве случаев ребенок заболевает ранним сепсисом во время родов или еще до рождения. Болезнь проявляется на 4–5-е сутки жизни клиническими признаками и симптомами пневмонии, сепсиса и изредка менингита. Стрептококк группы В — наиболее частый возбудитель раннего сепсиса новорожденных, в т.ч. при бактериальном менингите. Инфицирование *Listeria* spp. и *Candida* spp. вследствие относительно длительного латентного периода проявляется поздним сепсисом новорожденных.

Водянка плода

Водянка плода представляет собой накопление отечной жидкости в организме плода во время внутриутробного развития. До недавнего времени наиболее частой причиной водянки плода считали гемолитическую анемию, вызванную несовместимостью крови беременной и плода по Rh-антигену и группам крови (иммунная водянка плода). Однако на фоне успешной профилактики этого заболевания во время беременности на первый план выходит так называемая неиммунная водянка плода (табл. 10.4). При этом степень внутриутробного накопления жидкости может варьировать от прогрессирующего генерализованного отека плода, как правило с летальным исходом, до локализованных отеков (плеврального, перитонеального выпота, кистозной гигромы), в большинстве случаев совместимых с жизнью.

ИММУННАЯ ВОДЯНКА ПЛОДА

Иммунная водянка плода — это гемолитическая болезнь, вызванная несовместимостью крови будущей матери и плода. Такая несовместимость возникает только в тех случаях, когда плод наследует от отца антигенные детерминанты эритроцитов, чужеродные для организма беременной. Происходит иммунная реакция организма женщины, ведущая к гемолитиче-

ТАБЛИЦА 10.4 Основные причины неиммунной водянки плода***Сердечно-сосудистые причины**

Пороки развития
Тахикардия
Гиперсистолическая сердечная недостаточность

Хромосомные причины

Синдром Тернера
Трисомия по 18-й, 21-й хромосомам

Причины, связанные с заболеваниями органов грудной клетки

Кистозная аденоматозная мальформация легких
Грыжа диафрагмы

Анемия плода

Гомозиготная α -талассемия
Парвовирус В19
Иммунная водянка плода (Rh- и АВ0-несовместимость)

Многоплодная беременность

Трансфузия крови плод-плод

Инфекции (кроме парвовируса)

Цитомегаловирус
Сифилис
Токсоплазмоз

Пороки развития мочеполового пути**Опухоли****Генетические/метаболические нарушения**

* В 20% случаев причину водянки плода установить не удается (идиопатическая водянка плода).

[Machin GA: Hydrops, cystic hygroma, hydrothorax, pericardial effusions, and fetal ascites. In Gilbert-Barnes E et al (eds): Potter's Pathology of the Fetus, Infant, and Child. St. Louis, Mosby, 2007, p 33.]

ской болезни плода (*in utero*). Наиболее часто клинически значимый гемолиз обеспечивают Rh-антитела и антитела АВ0 групп крови. Заболеваемость иммунной водянкой плода значительно снизилась, главным образом в результате методов предотвращения иммунизации женщин с повышенным риском. Успешная профилактика этого заболевания обусловлена пониманием механизмов его патогенеза.

Этиология и патогенез. В основе иммунной водянки плода лежат иммунизация матери антигенами групп крови, расположенными на эритроцитах плода, и свободный переход антител от матери к плоду через плаценту (рис. 10.11). Эритроциты плода могут попасть в кровоток матери только в последнем триместре беременности, когда цитотрофобласт перестает выполнять функцию барьера, или во время родов. Таким образом, мать становится сенсibilизированной к чужеродному антигену.

Из большого числа антигенов, включенных в Rh-систему, только D-антиген представляет собой главную причину Rh-несовместимости. Существует несколько факторов, влияющих на иммунный ответ на Rh-положительные эритроциты плода при их попадании в кровоток матери:

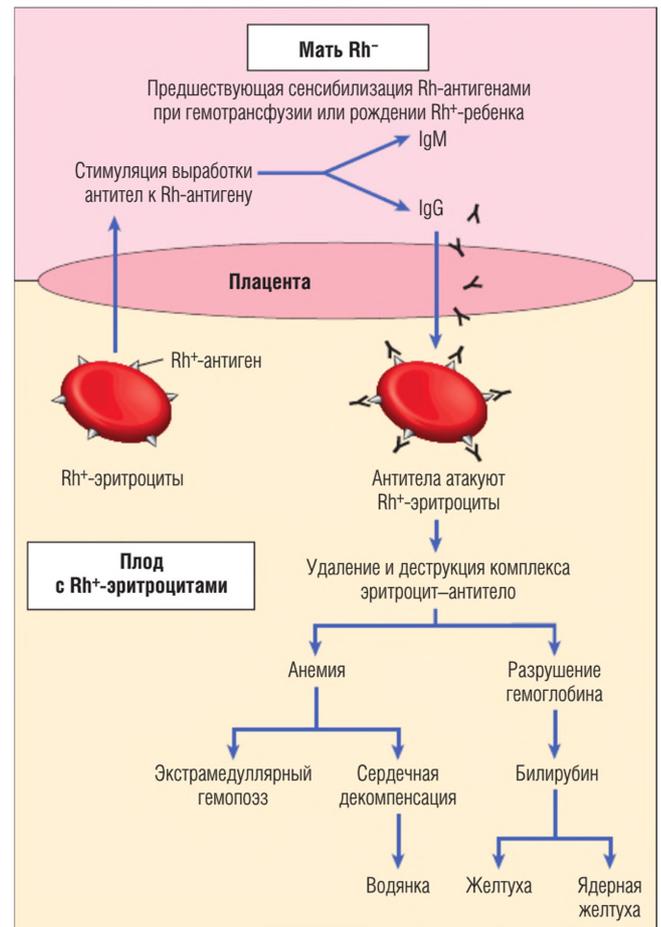


РИС. 10.11 Патогенез иммунной водянки плода (см. текст). Ig — иммуноглобулин; Rh — резус-фактор.

- конкурентная АВ0-несовместимость защищает мать от Rh-иммунизации, т.к. эритроциты плода мгновенно покрываются изогемагглютинидами и удаляются из кровотока матери с помощью анти-А или анти-В IgM, которые не проходят через плаценту;
- ответ антител зависит от количества иммунизирующего антигена, т.е. гемолитическая болезнь развивается только в тех случаях, когда в кровь матери поступило значительное количество крови плода (более 1 мл Rh-положительных эритроцитов);
- первый контакт с Rh-антигеном приводит к образованию IgM-антител, поэтому Rh-несовместимость крайне редко наблюдается во время первой беременности. Поступление эритроцитов во время второй и третьей беременностей приводит к быстрому ответу IgG-антител и риску развития иммунной водянки плода.

Уровень материнской Rh-иммунизации значительно снизился с началом применения резус-иммуноглобулина (RhIg), содержащего анти-D. Назначение RhIg с 28-й недели беременности и в течение 72 час после родов значительно уменьшает риск гемолитической болезни у Rh-положительных новорожденных и

во время последующих беременностей. RhIg следует применять и при абортгах, которые также приводят к иммунизации. Антенатальный мониторинг и контроль плода из группы риска значительно упростились в связи с возможностью проведения амниоцентеза и исследования ворсин хориона и эмбриональной крови. Кроме того, клонирование гена *RHD* обеспечило возможность определять эмбриональный Rh-статус, используя материнскую кровь. В случае выявления заболевания тяжелой внутриутробной гемолитической болезнью гемолитическими инфузиями плоду через пуповину или проводят раннее родоразрешение.

Патогенез гемолитической болезни, вызванной несовместимостью крови матери и плода по АВ0-антигенам, отличается от такового при несовместимости по Rh-антигенам. АВ0-несовместимость возникает в $\approx 20\text{--}25\%$ беременностей, но лабораторно подтвержденная гемолитическая болезнь отмечается лишь у 1 из 10 таких младенцев, а тяжелые случаи, которые необходимо лечить, — только у 1 из 200 новорожденных. Это обусловлено несколькими факторами. Во-первых, большинство анти-А и анти-В антител относятся к группе IgM и не проходят через плаценту. Во-вторых, эритроциты новорожденных плохо экспрессируют А- и В-антигены. В-третьих, существует множество других клеток, кроме эритроцитов, которые несут А- и В-антигены и, следовательно, принимают на себя часть образовавшихся антител. Гемолитическая болезнь при АВ0-несовместимости развивается практически только у детей с группами крови А и В, матери которых имеют группу крови 0. По неизвестным причинам у некоторых женщин с группой крови 0 вырабатываются IgG-антитела к А- и/или В-антигенам, даже если матери ранее не были sensibilized. Следовательно, пострадать может и первый ребенок.

К счастью, лизис эритроцитов минимален даже при трансплацентарном переносе антител. От реакций при АВ0-несовместимости нет никакой эффективной защиты. Известны два последствия чрезмерного разрушения эритроцитов у новорожденного (см. рис. 10.11). Тяжесть этих изменений значительно варьирует в зависимости от степени гемолиза и зрелости ребенка (см. главу 18). Билирубин проходит через плохо развитый гематоэнцефалический барьер и, будучи гидрофобным веществом, связывается с липидами головного мозга, приводя к развитию ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии) (см. рис. 10.14).

НЕИММУННАЯ ВОДЯНКА ПЛОДА

К основным причинам неиммунной водянки плода относят нарушения сердечно-сосудистой системы, хромосомные аномалии и анемию (см. табл. 10.4) [24]. И структурные нарушения сердечно-сосудистой системы (врожденные аномалии), и ее функциональные нарушения (аритмии) могут привести к внутриутробной сердечной недостаточности и водянке плода. В основе развития водянки плода лежат хромосомные аномалии: кариотип 45,X (синдром Тернера) и трисомии по 18-й и 21-й хромосомам. Наиболее часто на-

блюдается сочетание структурных аномалий сердца с хромосомными aberrациями, формирующими основу для развития неиммунной водянки плода.

При синдроме Тернера наблюдается нарушение в лимфатической дренажной системе шеи, что приводит к накоплению жидкости в ее задних отделах (кистозной гигроме). Анемии плода, вызванные разными причинами, не только Rh- и АВ0-несовместимостью, также могут привести к развитию водянки.

В некоторых регионах мира (например, в Юго-Восточной Азии) практически самой распространенной причиной водянки плода является тяжелая анемия, вызванная α -талассемией. Все большее значение в развитии водянки плода придают трансплацентарному инфицированию парвовирусом В19 (см. далее). Этот вирус проникает в клетки-предшественники эритроцитов (нормобласты), где происходит его репликация. В результате нарушается процесс созревания эритроцитов и развивается апластическая анемия. Внутриядерные включения парвовируса визуализируются в циркулирующих и находящихся в костном мозге клетках-предшественниках эритроцитов (см. рис. 10.10). Приблизительно 10% случаев неиммунной водянки плода связаны с монозиготной беременностью близнецами и трансфузией крови от одного близнеца к другому через анастомозы в их кровеносных системах.

Морфология. Результаты патологоанатомического исследования погибших плодов с внутриутробным накоплением жидкости могут различаться в зависимости от тяжести течения заболевания и его этиологии. Как отмечалось ранее, неиммунная водянка плода представляет собой наиболее тяжелую и генерализованную форму (рис. 10.12А), однако возможны и более легкие формы водянки плода — изолированное скопление жидкости в плевральной и перинатальной полостях, а также в задней части шеи (см. рис. 10.12Б). Ребенок, страдающий водянкой, может родиться мертвым, умереть в первые несколько дней жизни или полностью выздороветь. Наличие у ребенка признаков дисморфогенеза позволяет предположить конституциональные хромосомные аномалии; при аутопсии можно выявить порок сердца.

При водянке плода, связанной с анемией, и плацента, и сам плод имеют характерный бледный вид; в большинстве случаев печень и селезенка увеличены вследствие сердечной недостаточности. В красном костном мозге обнаруживают компенсаторную гиперплазию эритроидных клеток-предшественников (исключение составляет парвовирус-ассоциированная апластическая анемия). В печени, селезенке, лимфатических узлах и, возможно, других органах (почках, легких и даже сердце) появляются очаги экстрамедуллярного гемопоэза (рис. 10.13). Увеличение кроветворной активности объясняет появление в периферическом кровотоке большого числа незрелых эритроцитов, в т.ч. ретикулоцитов, нормобластов и эритробластов (эритробластов плода).

Наиболее серьезное повреждение при водянке плода, — поражение ЦНС при ядерной желтухе (рис. 10.14). Пораженный мозг увеличен в размерах и отечен, на срезе имеет ярко-желтый цвет, особенно базальные ганглии, таламус, мозжечок, серое вещество и спинной



РИС. 10.12 Неиммунная водянка плода. (А) Генерализованный отек плода. (Б) Накопление жидкости преимущественно в мягких тканях шеи. Такие состояния называют кистозной гигромой. Кистозные гигромы обычно выявляют при таких конституциональных хромосомных аномалиях, как кариотип 45,X0, однако они могут возникать и при других нарушениях [предоставлено Dr. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX].

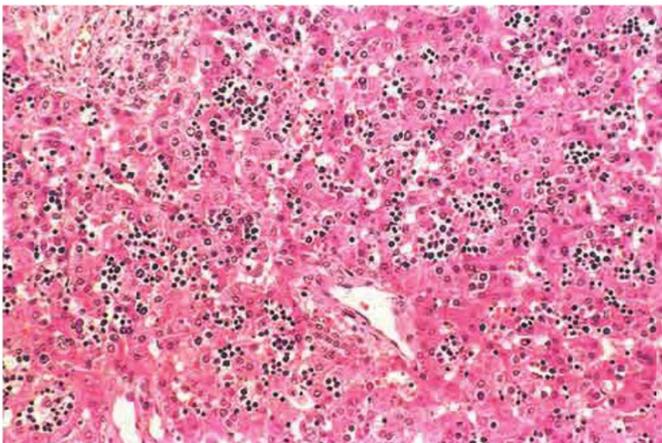


РИС. 10.13 Множественные островки экстрамедуллярного гемопоэза (маленькие синие клетки) располагаются неравномерно среди зрелых гепатоцитов ребенка с неиммунной водянкой плода.

мозг. Точный уровень билирубина, при котором возникает ядерная желтуха, неизвестен, но обычно повреждение нервной системы происходит при гипербилирубинемии свыше 20 мг/дл у доношенных младенцев; у недоношенных детей этот порог может быть значительно ниже.

Клинические признаки. Клинические проявления водянки варьируют в зависимости от тяжести заболевания. Минимально пораженные младенцы имеют бледные кожные покровы в сочетании с гепатоспленомегалией (к которой может присоединиться желтуха с более тяжелыми гемолитическими проявлениями).



РИС. 10.14 Ядерная желтуха. Изменение цвета паренхимы головного мозга на желтый происходит вследствие накопления билирубина, что наиболее заметно в базальных ганглиях глубже желудочков.

При тяжелой степени поражения у новорожденных наблюдаются выраженная желтуха, генерализованный отек и поражение нервной системы. Лечение таких детей обязательно включает фототерапию (свет способствует окислению токсичного неконъюгированного билирубина и превращению его в прямой билирубин, готовый к выведению из организма), а в особо тяжелых случаях проводят полное переливание крови новорожденному.

Врожденные нарушения метаболизма и другие генетические заболевания

Термин «врожденные нарушения метаболизма» ввел Арчибалд Гаррод в 1908 г. С тех пор количество четко описанных генетических изменений, приводящих к врожденным нарушениям метаболизма, увеличивается по экспоненте. Большинство врожденных нарушений метаболизма довольно редки (некоторые из них описаны в главе 5). Наследуются эти нарушения обычно аутосомно-рецессивно или сцепленно с X-хромосомой, а некоторые — как доминантные признаки. Митохондриальные дисфункции (см. главу 5) представлены различными вариантами заболеваний. Некоторые клинические симптомы, наличие которых позволяет предположить врожденные нарушения метаболизма у новорожденных, объединены в табл. 10.5.

Обсудим три генетически обусловленных нарушения метаболизма: фенилкетонурию (ФКУ), галактоземию и кистозный фиброз. Рассмотрение ФКУ и галактоземии имеет особое значение, т.к. ранняя их диагностика (с помощью неонатальных скрининговых программ) дает возможность назначить адекватный режим питания, позволяющий предотвратить раннюю смерть и олигофрению. Кистозный фиброз включен

ТАБЛИЦА 10.5 Клинические симптомы, позволяющие предположить наличие врожденных нарушений метаболизма

Общие виды патологии

Дисморфия
Глухота
Членовредительство
Аномальный рост волос
Необычный запах тела или мочи («потных ног», «мышей», «плесени», «кленового сиропа»)
Гепатоспленомегалия, кардиомегалия
Водянка

Неврологическая патология

Гипотония или гипертензия
Кома
Персистирующая летаргия
Припадки

Патология желудочно-кишечного тракта

Нарушения усвоения пищи
Повторяющиеся приступы рвоты
Желтуха

Патология глаза

Катаракта
Вишнево-красная макула
Вывих хрусталика
Глаукома

Патология мышц и суставов

Миопатии
Гипермобильность суставов

в обсуждение, т.к. является одним из наиболее распространенных, потенциально летальных заболеваний среди представителей европеоидной расы. Скрининг новорожденных на кистозный фиброз более проблематичен по сравнению с двумя другими заболеваниями, поскольку неясно, что считать факторами риска и благоприятного прогноза.

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

ФКУ характеризуется нарушением метаболизма фенилаланина, в результате развивается гиперфенилаланинемия. ФКУ — аутосомно-рецессивное заболевание, в большинстве случаев вызванное биаллельными мутациями гена, кодирующего фермент фенилаланин-гидроксилазу.

Разнообразие клинических проявлений подчеркивает сложность генетических процессов, лежащих в основе даже классических менделевских заболеваний, например ФКУ [25]. Во всем мире идентифицировано более 500 ассоциированных с заболеванием аллелей гена *PAH*. Каждая мутация приводит к изменению активности фермента от 0 до 50% от нормального значения. Степень фенилаланинемии и фенотипические проявления обратно пропорциональны остаточной активности фермента. Дети, у которых генетические мутации привели к полному прекращению действия фенилаланин-гидроксилазы, имеют классическую картину ФКУ, а при сохранении активности фермента хотя бы на уровне 6% проявления болезни более мягкие. Кроме того, некоторые мутации обуславливают лишь небольшой подъем уровня фенилаланина в крови без ассоциации с неврологическими нарушениями. Описанное состояние, называемое доброкачественной гиперфенилаланинемией, важно уметь распознавать, т.к. скрининговые тесты могут быть положительными даже в отсутствие характерных признаков классической ФКУ. Измерение сыровоточного фенилаланина позволяет дифференцировать классическую ФКУ, для которой характерна концентрация фенилаланина в крови выше 600 мкмоль/л, и доброкачественную гиперфенилаланинанию (для сравнения: нормальная концентрация фенилаланина — 120 мкмоль/л).

Биохимическая основа ФКУ — неспособность превращения фенилаланина в тирозин. Для синтеза необходимых белков организму здорового ребенка нужно менее 50% получаемого с пищей фенилаланина. Остальная часть аминокислоты превращается в тирозин под действием фенилаланин-гидроксилазы в печени с помощью сложных метаболических реакций (рис. 10.15), в которых помимо фенилаланин-гидроксилазы участвуют кофактор тетрагидробиоптерин (BH_4) и фермент дигидроптеридинредуктаза. Неонатальная гиперфенилаланинемия может быть вызвана нарушениями любого из этих компонентов, но $\approx 98\%$ случаев обусловлены дисфункцией системы фенилаланин-гидроксилазы и лишь 2% — нарушениями синтеза или рециркуляции BH_4 . BH_4 является не только кофактором для фенилаланин-гидроксилазы, но также участвует в гидроксировании тирозина и триптофана. Сопутствующие дефекты BH_4 нарушают синтез нейромеле-

[Barness LA, Gilbert-Barness E: Metabolic diseases. In Gilbert-Barness E et al (eds): Potter's Pathology of the Fetus, Infant, and Child. St. Louis, Mosby, 2007.]

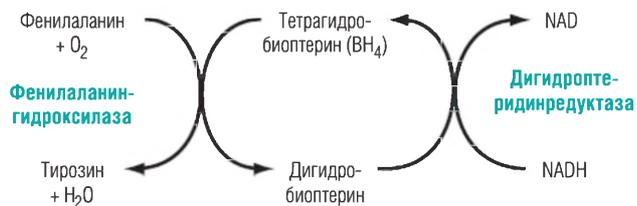


РИС. 10.15 Система фенилаланин-гидроксилазы. NAD — никотинамидадениндинуклеотид; NADH — восстановленный никотинамидадениндинуклеотид.

диаторов. В результате у пациентов с нарушением рециркуляции ВН₄ сохраняются неврологические поражения, несмотря на нормализацию уровня фенилаланина. Хотя такие пациенты составляют меньшинство, диагностика такого варианта ФКУ важна, т.к. неврологические поражения не могут быть устранены посредством диетического контроля уровня фенилаланина.

Дети с классической ФКУ имеют тяжелый дефицит фенилаланин-гидроксилазы, что приводит к гиперфенилаланинемии и ассоциированным с ней патологиям органов. В связи с блокадой метаболизма фенилаланина включаются дополнительные механизмы, приводящие к образованию промежуточных метаболитов — фенилпуревой кислоты, фенилмолочной кислоты, фенилацетиловой кислоты, *o*-гидроксифенилацетиловой кислоты, которые в больших количествах выводятся с мочой. Некоторые из этих патологических метаболитов экскретируются через пот, особенно фенилацетиловая кислота, в результате от больного начинает пахнуть «мышьями» или «плесенью». Считается, что при ФКУ избыточный фенилаланин и его метаболиты вызывают повреждение головного мозга. Новорожденные с ФКУ нормальны при рождении, но в течение нескольких недель повышается уровень фенилаланина в сыворотке, что тормозит развитие мозга. Обычно на 6-м месяце жизни становится очевидна тяжелая умственная отсталость; менее 4% детей с ФКУ без лечения имеют IQ от 50 до 60. Около 35% таких детей никогда не смогут ходить, а 65% не смогут говорить. Олигофрению часто сопровождают припадки и другие неврологические патологии, уменьшение пигментации кожи и волос, экзема.

Гиперфенилаланинемии и последующей умственной отсталости можно избежать, ограничивая потребление фенилаланина с пищей с самого начала жизни. Следовательно, необходимо проводить скрининговый анализ на ФКУ непосредственно сразу после родов.

Многие женщины с ФКУ с диетическим контролем заболевания в первые недели после рождения не имеют клинических проявлений заболевания и доживают до детородного возраста. Однако если они прекращают соблюдать диету, уровень фенилаланина в крови сразу повышается. Среди детей, рожденных такими матерями, 75–90% имеют умственную отсталость и микроцефалию, 15% — врожденные пороки сердца (даже если младенцы являются гетерозиготными). Этот синдром, названный материнской ФКУ, — результат тератогенного действия фенилаланина и его метаболитов, которые проникают через плаценту и поражают орга-

ны плода во время их развития. Наличие и тяжесть аномалий плода строго коррелируют с уровнем фенилаланина у матери, таким образом ограничение его поступления с пищей перед зачатием и на протяжении всей беременности строго обязательно.

Ограничение потребления фенилаланина достаточно успешно уменьшает проявления заболевания и предотвращает развитие умственной отсталости, однако существуют проблемы с адаптацией больного в дальнейшей жизни (снижение уровня умственного и поведенческого статуса), а также с дисбалансом метаболизма, касающегося обмена жирных кислот, липидов и неорганических соединений. В субпопуляции пациентов с миссенс-мутацией *PAH* наблюдается реакция на терапевтическое введение ВН₄ (≈ 50% мутаций *PAH*) [26].

При отсутствии первичной патологии ВН₄ вероятно, что этот кофактор действует как «молекулярный шаперон», предотвращающий деградацию неправильно свернутого белка фенилаланин-гидроксилазы. Главной целью остается устойчивое восстановление активности фенилаланин-гидроксилазы с помощью генотерапии; исследования на животных моделях ФКУ дают обнадеживающие результаты [27].

ГАЛАКТОЗЕМИЯ

Галактоземия — это аутосомно-рецессивное нарушение метаболизма галактозы. В норме лактоза, основной углевод грудного молока млекопитающих, расщепляется до глюкозы и галактозы в микроворсинках кишечника с помощью лактазы. Превращение галактозы в глюкозу осуществляется путем 3 реакций (рис. 10.16).

Выделены два варианта галактоземии. В большинстве случаев отмечается тотальный дефицит фермента GALT (галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы), вовлеченного во вторую реакцию. (Редким вариантом является дефицит галактокиназы, вовлеченной в первую реакцию. Поскольку дефицит галактокиназы ведет к более мягкой форме заболевания, не ассоциированной с развитием умственной недостаточности, этот вид нарушений обсуждать в данном разделе не будем.) В результате нехватки трансферазы галактозо-1-фосфат накапливается в различных местах, например в печени, селезенке, хрусталике глаза, почках, сердечной мышце, коре головного мозга, эритроцитах. Активируются альтернативные метаболические пути, ведущие к продукции галактитола (высокомолекулярного спирта галактозы) и галактоната (побочного продукта окисления глюкозы), которые также накапливаются в тканях. Долговременная токсичность при галактоземии приписывается различным взаимодействиям этих метаболитов [28]. Гетерозиготы могут иметь более мягкие проявления по сравнению с гомозиготами, но сходные клинические и патологические последствия.

Клиническая картина весьма вариабельна, что, вероятно, отражает гетерогенность мутаций гена *GALT*. Органами-мишенями при галактоземии являются мозг, глаза и печень. Гепатомегалия обычно возникает

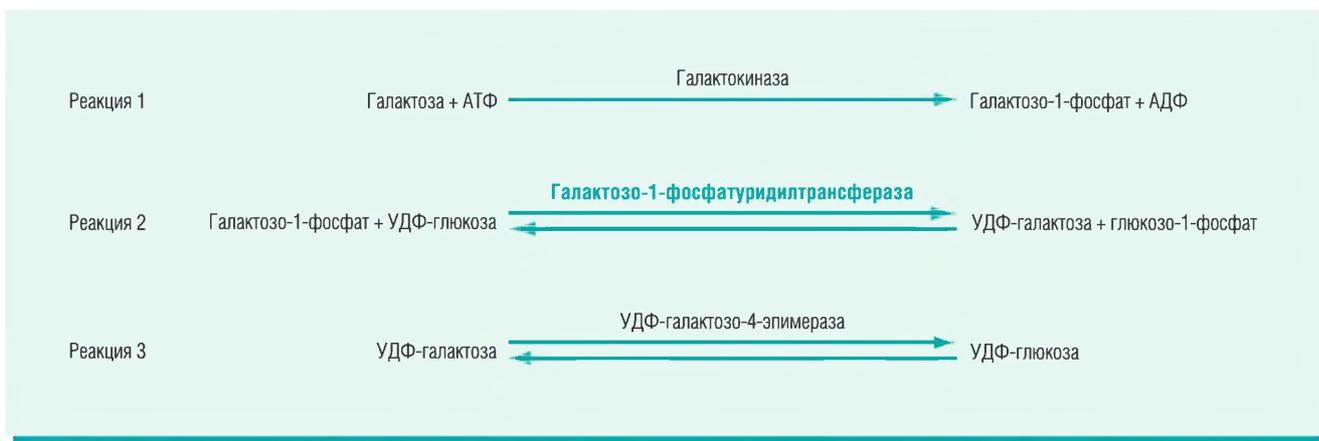


РИС. 10.16 Метаболизм галактозы. АДФ — аденозиндифосфат; АТФ — аденозинтрифосфат; УДФ — уридиндифосфат.

рано в результате жировой дистрофии, однако с течением времени может произойти распространенное рубцевание ткани печени, напоминающее цирроз, вызванный хроническим алкогольным поражением (рис. 10.17). Помутнение хрусталика (катаракта), вероятно, происходит из-за накопления высокотоксичного галактитола, который вырабатывается в альтернативных метаболических путях и способствует абсорбции хрусталиком воды и его отеку. В ЦНС происходят неспецифические изменения: смерть клеток, отек и глиоз, особенно в зубчатом ядре мозжечка и оливах продолговатого мозга. Подобные изменения могут быть в коре больших полушарий и белом веществе.

Дети с этим заболеванием не способны нормально развиваться с самого рождения. Спустя несколько дней после начала грудного вскармливания появляются рвота и диарея. В течение первой недели жизни проявляются желтуха и спленомегалия, что может казаться продолжением физиологической желтухи новорожденных. В течение нескольких недель возникает катаракта, и между 6 и 12 мес выявляется умственная отсталость. Однако даже без лечения умственная отсталость обычно не столь тяжелая, как в

случае ФКУ. Накопление галактозы и галактозо-1-фосфата в почках нарушает транспорт аминокислот, что приводит к аминоацидурии. Отмечается увеличение частоты возникновения фульминантной септицемии, вызванной *E. coli*, возможно в результате подавления антибактериальной активности нейтрофилов. В периоде новорожденности также наблюдаются гемолиз и коагулопатии.

Галактоземия может быть заподозрена при обнаружении в моче простых сахаров (кроме глюкозы), но тесты, непосредственно определяющие неполноценные трансферазы в лейкоцитах и эритроцитах, более надежны. Антенатальная диагностика возможна путем определения активности GALT в культивируемых клетках амниотической жидкости или уровня галактитола в амниотической жидкости. Было зарегистрировано более 140 мутаций гена *GALT*; при этом замена глутамина на аргинин в кодоне 188 (*Gln188Arg*) — наиболее распространенная мутация у представителей европеоидной расы (за исключением латиноамериканцев), в то время как замена серина на лейцин в кодоне 135 (*Ser135Leu*) — наиболее частая мутация у афроамериканцев.

Большинство клинических и морфологических симптомов галактоземии можно предупредить, если как можно раньше исключить из диеты больного ребенка галактозу, по крайней мере до 2-летнего возраста. Контроль питания, введенный сразу после рождения, предотвращает развитие катаракты и повреждения печени и обеспечивает практически нормальное развитие ребенка. Однако даже при введении диетических ограничений у взрослых пациентов часто отмечаются нарушения речи и половой функции (особенно синдром истощения яичников), а также атаксия, но реже.

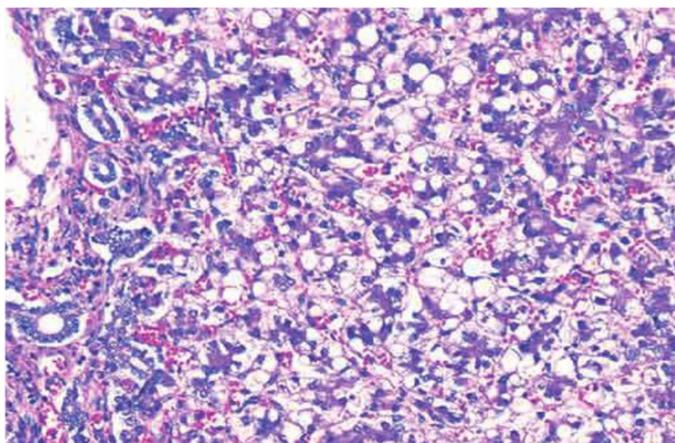


РИС. 10.17 Галактоземия. В печени видны интенсивные жировые изменения и небольшой фиброз [предоставлено Dr. Wesley Tyson, The Children's Hospital, Denver, CO].

КИСТОЗНЫЙ ФИБРОЗ

Кистозный фиброз (муковисцидоз) — нарушение эпителиального транспорта ионов в железах, участвующих в экзокринной секреции, и в поверхностном эпителии дыхательных путей, ЖКТ и репродуктивной системы. Для детей с этим заболеванием характерно образование аномально вязкого слизистого секрета,

что ведет к обструкции протоков экзокринных желез различных органов и проявляется хроническими заболеваниями легких с рецидивирующими вторичными инфекциями, панкреатической недостаточностью, стеатореей, мальабсорбцией, развитием цирроза печени, кишечной непроходимости, мужского бесплодия. Заболевание может манифестировать в любом возрасте — с момента рождения до позднего детского и даже пубертатного периода.

Кистозный фиброз занимает первое место по распространенности среди летальных генетических заболеваний, поражающих в основном представителей европеоидной расы. Частота — 1 случай на 2500 новорожденных детей. В США частота носительства генов данного заболевания составляет 1 : 20 представителей европеоидной расы. Это заболевание редко наблюдается среди азиатов, афроамериканцев и латиноамериканцев. Хотя кистозный фиброз наследуется по ауто-сомно-рецессивному механизму, последние исследования выявили, что даже у гетерозигот частота развития дыхательных и панкреатических нарушений выше, чем в общей популяции [29, 30]. Кистозный фиброз определяется как заболевание с менделевским характером наследования, однако существует огромное количество фенотипических вариантов, обусловленных разнообразными мутациями генов, ассоциированными с кистозным фиброзом, тканеспецифическими эффектами этих генов и влиянием недавно открытых генов-модификаторов этой болезни [31].

Ген, ассоциированный с кистозным фиброзом: нормальное строение и функции. В нормальной эпителии протоков желез ионы хлора транспортируются посредством трансмембранных белков, формирующих хлорные каналы. Первичный дефект при кистозном фиброзе связан с нарушением работы белка хлорных каналов, кодируемого геном регулятора трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе (*CFTR*), расположенным на хромосоме 7q31.2. Полипептидная цепь из 1480 аминокислот составляет молекулу *CFTR*, которая имеет два трансмембранных домена (в каждом по 6 α -спиралей), два цитоплазматических нуклеотидсвязывающих домена (NBD) и регуляторный домен (RD) (рис. 10.18). Два трансмембранных домена формируют канал, через который проходят ионы хлора. Активация его опосредована агонист-индуцированным увеличением цАМФ с последующей активацией протеинкиназы А, фосфорилирующей RD. Связывание и гидролиз АТФ происходят в NBD и необходимы для открытия и закрытия канала в ответ на цАМФ-опосредованный сигнал.

В последние годы были открыты несколько важных аспектов функционирования *CFTR*:

- *CFTR* регулирует множество дополнительных ионных каналов и клеточных процессов. Изначально *CFTR* считали регулятором только хлорных каналов, но сейчас стало известно, что *CFTR* может регулировать многие ионные каналы и клеточные процессы, главным образом через взаимодействие с NBD. В частности, *CFTR* регулирует хлорные каналы, выпрямляющие выхо-

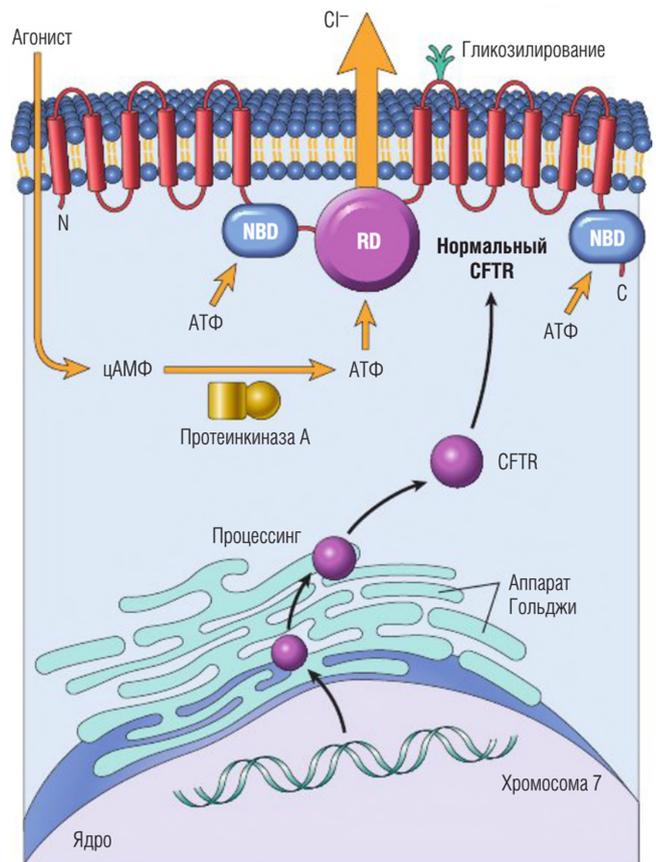


РИС. 10.18 Нормальная структура и активация трансмембранного регулятора кистозного фиброза (*CFTR*). *CFTR* состоит из двух трансмембранных доменов, двух нуклеотидсвязывающих доменов (NBD) и регуляторного домена (RD). Агонисты (например, ацетилхолин) связываются с эпителиальными клетками и увеличивают количество циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который активирует протеинкиназу А и фосфорилирует RD, что приводит к открытию хлорного канала. Мутация гена *CFTR* нарушает фолдинг белка в аппарате Гольджи/ЭПР и разрушает *CFTR* до его представления на поверхности клетки. Другие мутации затрагивают синтез *CFTR*, NBD и RD, а также мембраносвязывающие домены (см. текст). АТФ — аденозинтрифосфат.

дящий ток, калиевые каналы, выпрямляющие входящий ток (*Kir6.1*), эпителиальные натриевые каналы (*ENaC*), каналы плотных межклеточных соединений, а также клеточные процессы, вовлеченные в транспорт АТФ и продукцию слизи. Взаимодействие *CFTR* и *ENaC* имеет, возможно, наибольшее патофизиологическое значение для развития кистозного фиброза. *ENaC* располагается на апикальной поверхности секретирующих клеток эпителия и отвечает за захват натрия из люминальной жидкости, делая ее гипотоничной. При нормальном функционировании *CFTR* *ENaC* ингибированы, а при кистозном фиброзе активность *ENaC* возрастает, заметно увеличивая поглощение натрия через апикальную мембрану. Важность этого феномена обсуждается далее в контексте легочной и желудочно-кишечной патологии при кистозном фиброзе. Но существует одно исключение: в потовых протоках человека в результате мутации *CFTR* актив-

ность ENaC уменьшается, формируется пот, содержащий ионы натрия, и ионы хлора в высоких концентрациях, что является непременным условием классического кистозного фиброза. Этот феномен лежит в основе «соленого» пота, который матери часто обнаруживают у своих больных детей;

- функции CFTR тканеспецифичны, следовательно, последствия мутаций CFTR также тканеспецифичны. Основные функции CFTR в протоках потовых желез — реабсорбция люминальных ионов хлора и усиление реабсорбции ионов натрия через ENaC (см. ранее). В связи с этим нарушение функции CFTR ведет к уменьшению реабсорбции хлорида натрия и продукции гипертонического пота (рис. 10.19). Однако в дыхательном эпителии и эпителии ЖКТ CFTR является одним из важнейших регуляторов активной секреции хлора в слизь. В этом случае мутации CFTR приводят к уменьшению или прекращению секреции хлора в просвет органа (см. рис. 10.18). Активное внутриполостное поглощение натрия также увеличивается (за счет прекращения инги-

бирования активности ENaC), и оба эти процесса повышают пассивную реабсорбцию воды из просветов протоков, понижая содержание воды в поверхностном слое секрета, покрывающем слизистые оболочки клетки. Таким образом, у больных кистозным фиброзом в бронхах и ЖКТ не увеличивается концентрация ионов в секрете на поверхности эпителия по сравнению со здоровыми людьми, что отличается от процессов, происходящих в потовых железах. Патогенез дыхательных и желудочно-кишечных осложнений при кистозном фиброзе, вероятно, связан с уменьшением объема поверхностной изотонической жидкости. В легких такая дегидратация ведет к нарушению мукоцилиарного клиренса и накоплению гиперконцентрированного вязкого секрета, который затрудняет прохождение воздуха и предрасполагает к рецидивирующим легочным инфекциям [32];

- CFTR регулирует транспорт бикарбонатов. Транспортная функция CFTR опосредуется реципрокными взаимодействиями с семейством анионов, названных SLC26, которые экспрессируются

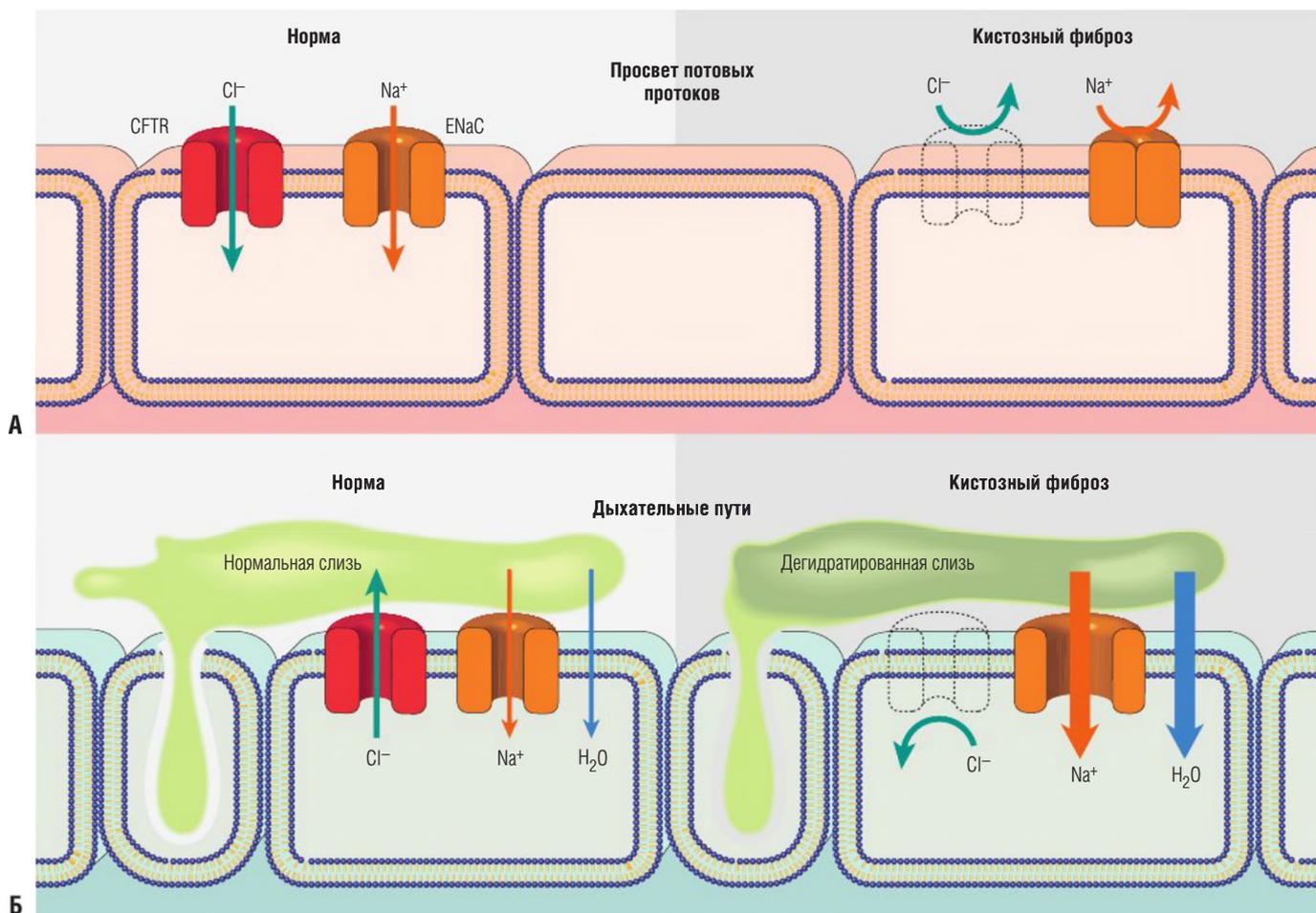


РИС. 10.19 (А) Дефект хлорных каналов в потовых железах приводит к увеличению концентрации ионов хлора и натрия в поте. (Б) В дыхательных путях больных кистозным фиброзом происходит уменьшение секреции ионов хлора и увеличение реабсорбции ионов натрия и воды, что приводит к дегидратации слизистого секрета, покрывающего клетки эпителия, нарушению мукоцилиарного клиренса и закупорке дыхательных путей слизью. CFTR — трансмембранный регулятор кистозного фиброза; ENaC — эпителиальные натриевые каналы.

на апикальной поверхности клеток совместно с CFTR [33]. Это было обнаружено в некоторых вариантах мутаций *CFTR*, когда транспорт хлора полностью или преимущественно сохранялся, а транспорт бикарбонатов был заметно нарушен. Щелочной секрет продуцировался нормальными тканями, а кислотный (из-за отсутствия бикарбонатов) — эпителиальными тканями, содержащими мутантный аллель *CFTR*. Снижение полостного рН может привести к различным негативным эффектам, например осаждению муцина и закупорке протоков, а также усиленному прикреплению бактерий к муцину. Панкреатическая недостаточность — классическое проявление кистозного фиброза — возникает практически всегда, когда есть мутации *CFTR*, связанные с нарушением транспорта бикарбонатов.

Ген кистозного фиброза: спектр мутаций и генотип-фенотипические корреляции. С тех пор как в 1989 г. удалось клонировать ген *CFTR*, было обнаружено более 1300 мутаций, способных вызывать кистозный фиброз. Эти мутации были сгруппированы в шесть классов на основе их воздействия на белок CFTR:

- **класс I: нарушение синтеза белка.** Эти мутации ассоциированы с полной утратой CFTR поверхностными клетками эпителия;
- **класс II: нарушение фолдинга, процессинга и транспорта белка.** Эти мутации приводят к нарушению формирования белка от эндоплазматического ретикула до аппарата Гольджи; белок не свертывается до конца в нативную структуру, не гликозилируется и денатурируется, даже не достигнув поверхности клеток. Наиболее частой мутацией класса II является делеция трех нуклеотидов, кодирующих фенилаланин в положении 508 ($\Delta F508$). Во всем мире эта мутация может быть найдена у $\approx 70\%$ пациентов с кистозным фиброзом. Мутации класса II также ассоциированы с полным отсутствием белка CFTR на апикальной поверхности эпителиальных клеток;
- **класс III: нарушение регуляции.** Мутации этого класса блокируют активацию CFTR, предотвращая связывание и гидролиз АТФ, существенное условие для транспорта ионов (см. ранее). Таким образом, CFTR представлен на поверхности клеток в нормальном количестве, но не функционирует;
- **класс IV: снижение проводимости.** Эта мутация, как правило, встречается в трансмембранном домене CFTR, который формирует ионный канал для прохождения хлора. Количество CFTR на апикальной поверхности в норме, но снижена его функция. Этот класс обычно ассоциирован с легкими формами заболевания;
- **класс V: снижение количества.** Эти мутации, как правило, оказывают влияние на места соединения или промотор CFTR, что приводит к уменьшению количества нормального белка. Данный класс мутаций также связан с «мягким» фенотипом заболевания;

- **класс VI: измененное регулирование других ионных каналов.** Поскольку CFTR вовлечен в регуляцию множества различных клеточных ионных каналов, мутации этого класса влияют на регуляторную роль CFTR. В некоторых случаях эта мутация оказывает влияние как на проводимость, так и на регуляцию других ионных каналов. Например, мутация $\Delta F508$ является общей для классов II и VI.

Поскольку кистозный фиброз — аутосомно-рецессивное заболевание, больной человек имеет мутации в обоих аллелях. Обычно комбинация мутаций на двух аллелях влияет как на весь фенотип, так и на органоспецифические проявления (рис. 10.20). Таким образом, две «тяжелые» мутации (классов I, II и III), приводящие к полному отсутствию CFTR, ассоциированы с классическим кистозным фиброзом (панкреатическая недостаточность, синусно-легочные инфекции, симптомы поражения ЖКТ), в то время как «легкие» мутации (классов IV и V) на одном или обоих аллелях приводят к формированию менее тяжелого фенотипа. Этот общий постулат генотип-фенотипической корреляции наиболее заметен на примере поражений поджелудочной железы при наличии «легкой» мутации в одном из аллелей и фенотипа с панкреатической недостаточностью при гомозиготных «тяжелых» мутациях. В противоположность этому генотип-фенотипические корреляции менее последовательны при легочных нарушениях, что связано с развитием вторичных модификаторов (см. далее). Поскольку генетическое определение мутаций *CFTR* в настоящее время получило широкое распространение, становится все более очевидно, что пациенты с заболеванием, не относившимся ранее к кистозному фиброзу, также имеют мутации *CFTR*. Это пациенты с идиопатическим хроническим панкреатитом, хроническими болезнями легких с поздней манифестацией, идиопатическими бронхоэктазами, обструктивной азооспермией, вызванной двухсторонней аплазией семявыносящего протока (см. далее). У большинства этих пациентов нет других признаков кистозного фиброза, несмотря на наличие биаллельной мутации *CFTR*, в связи с чем таких пациентов относят к группе *неклассического*, или *атипичного*, кистозного фиброза [34]. Выявление таких лиц важно не только для последующего ведения, но также в целях генетического консультирования.

Генетические и экологические модификации. Кистозный фиброз остается одним из наиболее изученных примеров аксиомы «один ген — одна болезнь», но появляется все больше доказательств того, что есть генетические модификаторы, которые помимо *CFTR* модулируют частоту и тяжесть органоспецифических признаков [35]. Серьезность легочных проявлений при кистозном фиброзе ассоциирована с полиморфизмом нескольких генов, особенно *MBL2* и *TGF- β 1*. Маннозосвязывающий лектин является ключевым эффектором врожденного иммунитета, участвующим в фагоцитозе микроорганизмов. Полиморфизм в одном или обоих аллелях гена *MBL2* снижает уровень циркулирующего белка, что ассоциируется с увеличенным



РИС. 10.20 Разнообразие клинических проявлений мутации гена кистозного фиброза от наиболее тяжелых до бессимптомных. CFTR — трансмембранный регулятор кистозного фиброза [Wallis C: Diagnosing cystic fibrosis: blood, sweat, and tears. Arch Dis Child 76:85, 1997].

риском развития терминальной стадии легочной патологии. TGF-β является прямым ингибитором функции CFTR [36, 37]. В большом многоцентровом исследовании гомозиготных пациентов с мутацией ΔF508 было обнаружено сочетание двух специфических полиморфизмов в 5'-концах гена TGF-β1, ассоциированных с тяжелой легочной патологией [38]. Также выявлены несколько генетических изменений, которые могут оказывать влияние на появление мекониевого илеуса при кистозном фиброзе, хотя конкретные гены пока еще точно не идентифицированы [39].

Экологические факторы также могут приводить к фенотипическим различиям у пациентов с одинаковым генотипом CFTR. Лучший пример — легочные заболевания, где корреляции фенотипа и генотипа могут быть весьма неожиданными. Как говорилось ранее, патологическая мукоцилиарная активность из-за дегидратации слизи обуславливает неспособность дыхательных путей освобождаться от бактерий. При этом происходит колонизация нижних отделов дыхательных путей *P. aeruginosa*, носящая вначале интермиттирующий, а затем хронический характер. Такой колонизации способствует конкурентная вирусная инфекция. Неподвижность слизи приводит к низкому содержанию кислорода в поверхностном секрете дыхательных путей, что, в свою очередь, способствует образованию альгинатов, слизистых полисахаридных масс. В результате формируется биопленка, защищающая бактерии от антител и антибиотиков, позволяющая им укрыться от иммунной системы организма и приводящая к деструктивным изменениям и хронизации заболевания легких. Антитела и клеточно-опосредованные иммунные реакции действуют против самого организма, приводя к легочной деструкции, но при этом не затрагивают бактерии. Очевидно, что по-

мимо генетических факторов (например, класса мутации) серьезное влияние на развитие заболевания при кистозном фиброзе могут оказывать множество факторов окружающей среды (вирулентность микроорганизмов, адекватность терапии, интеркуррентные и сопутствующие инфекции, курение и различные аллергии).

Морфология. Патологоанатомические изменения значительно различаются в зависимости от того, какие железы поражены, и от тяжести поражения. У детей с неклассической формой кистозного фиброза заболевание протекает легко и серьезно не влияет на их рост и развитие. При вовлечении поджелудочной железы болезнь принимает тяжелое течение с развитием кишечной мальабсорбции из-за панкреатической ахилии, что приводит к нарушениям роста и постнатального развития. В других случаях нарушение секреции слизи ведет к нарушению мукоцилиарного клиренса, обструкции бронхов и бронхиол и присоединению легочных инфекций (рис. 10.21). При всех вариантах заболевания потовые железы морфологически не изменены.

Аномалии поджелудочной железы обнаруживаются у 85–90% больных кистозным фиброзом. В более легких случаях накопление слизи и эктазия происходят только в мелких протоках экзокринных желез. При более тяжелых формах болезни, чаще отмеченных у детей старшего возраста и подростков, протоки закрываются полностью, вызывая атрофию экзокринных желез и прогрессирующий фиброз (см. рис. 10.21). Может развиваться полная атрофия экзокринной части паренхимы поджелудочной железы с фиброзом и липоматозом стромы, на фоне которых сохраняются островки эндокринной паренхимы органа. Полная утрата экзокринной функции поджелудочной железы приводит к нарушению абсорбции жиров, и развивающийся при этом авитаминоз А может способствовать

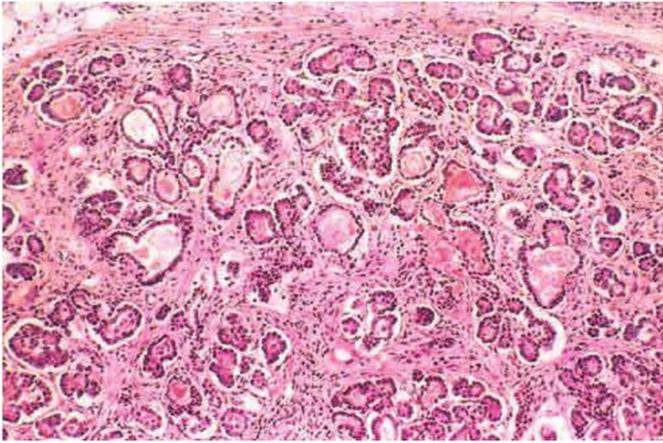


РИС. 10.21 Изменения в поджелудочной железе при кистозном фиброзе легкой и средней степени тяжести. Протоки расширены и закупорены эозинофильным муцином, паренхиматозные железы атрофичны и замещены фиброзной тканью.

плоскоклеточной метаплазии эпителия протоков поджелудочной железы, которые и так уже повреждены густым слизистым секретом. В тонкой кишке у маленьких детей также обнаруживаются крупные, повышенной вязкости слизистые пробки. В некоторых случаях они вызывают непроходимость тонкой кишки, называемую мекониевым илеусом.

Поражение печени имеет аналогичные проявления. Желчные каналы закупориваются слизистым секретом, что сопровождается пролиферацией протоков и воспалением в портальных трактах. Жировой гепатоз печени — частая находка при биопсии. Со временем у ≈ 35% пациентов развивается фокальный билиарный цирроз (см. главу 18), который постепенно захватывает всю печень, что проявляется в виде диффузно расположенных узлов-регенератов. Такое тяжелое поражение печени встречается менее чем у 10% больных.

В **слюнных железах** часто обнаруживаются изменения, сходные с таковыми в поджелудочной железе: прогрессирующее расширение протоков, плоскоклеточная метаплазия покровного эпителия, атрофия желез, сопровождающаяся фиброзом.

Легочные изменения — наиболее тяжелое осложнение кистозного фиброза (рис. 10.22). Они формируются в результате образования густого слизистого секрета подслизистыми железами дыхательного дерева со вторичной обструкцией и инфекцией дыхательных путей. Бронхиолы часто растянуты вязкой слизью, что сопровождается значительной гиперплазией продуцирующих слизь клеток и гипертрофией желез. Суперинфекция приводит к развитию тяжелого хронического бронхита и бронхоэктазов (см. главу 15). Во многих случаях развивается абсцесс легкого. *S. aureus*, *H. influenzae* и *P. aeruginosa* считаются наиболее распространенными микроорганизмами, вызывающими легочные инфекции. Как было упомянуто ранее, часто выявляется мукоидная форма *P. aeruginosa* (алгинатпродуцирующая), вызывающая хроническое воспаление. Еще более опасным является увеличение частоты инфекций, связанных с группой других псевдомонад, а также с комплексом *V. septicus*, который включает по меньшей мере 9 вариантов, из них *V. septicus* распространена наиболее широко среди больных кистозным фиброзом. Эта условно-патогенная бактерия (оппортунистическая) об-

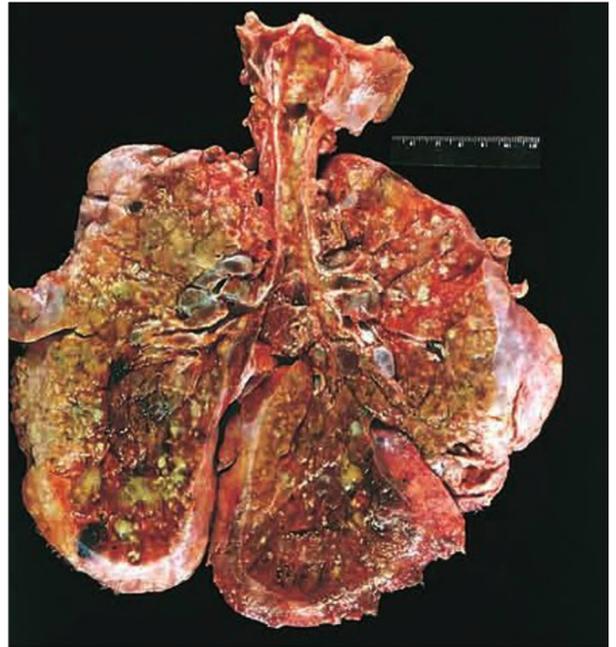


РИС. 10.22 Легкие больного, умершего от кистозного фиброза. Отмечаются большое количество слизистых пробок и дилатация трахеобронхиального дерева. Легочная паренхима консолидировалась за счет секрета и пневмонии (зеленый цвет связан с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa*) [предоставлено Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA].

ладает особо высокой устойчивостью, и инфекции, связанные с ней, ассоциированы с молниеносным течением болезни (*sepsis*-синдром), увеличением времени пребывания в стационаре и повышенной смертностью [40]. Другими оппортунистическими бактериями могут быть *S. maltophilia* и нетуберкулезные микобактерии. У больных кистозным фиброзом часто встречается аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Азооспермию и бесплодие диагностируют у 95% больных мужчин, доживших до половой зрелости; у этих пациентов часто диагностируют врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока. У некоторых мужчин данный дефект может служить единственным симптомом, позволяющим предположить мутацию *CFTR*.

Клинические признаки. Существует немного детских заболеваний, имеющих такую разнообразную симптоматику, как кистозный фиброз (табл. 10.6). Симптомы заболевания могут проявляться как при рождении, так и много лет спустя, вовлекая одну систему органов или несколько. Приблизительно 5–10% случаев диагностируют при рождении или сразу после него в связи с развитием мекониевого илеуса. В более старшем возрасте может встречаться дистальная кишечная непроходимость, проявляясь повторяющимися эпизодами боли в нижнем правом квадранте живота, иногда пальпируется масса в правой подвздошной ямке.

Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы обнаруживают у большинства пациентов с кистозным фиброзом (85–90%). Ее связывают с «тяжелыми» мутациями в обоих аллелях *CFTR* (т.е.

ТАБЛИЦА 10.6 Клинические симптомы и диагностические критерии кистозного фиброза

Клинические симптомы

Хроническая болезнь легких и придаточных пазух

Персистирующее обсеменение/инфекция типичными для кистозного фиброза возбудителями, включающими *Staphylococcus aureus*, атипичную *Haemophilus influenzae*, мукоидные и немukoидные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*

Хронический кашель с мокротой

Наличие рентгенологических изменений легких (бронхоэктазов, ателектазов, инфильтратов)

Симптомы обструкции дыхательных путей (хрипы, задержка дыхания)

Назальные полипы; аномалии носовых пазух на рентгенограмме или компьютерной томографии

Пальцы в виде барабанных палочек, ногти в виде часовых стекол

Патология желудочно-кишечного тракта и нарушения питания

Тонкая кишка: мекониевый илеус, синдром дистальной кишечной непроходимости, пролапс прямой кишки

Поджелудочная железа: панкреатическая недостаточность, рецидивирующий острый панкреатит, хронический панкреатит

Печень: хроническая печеночная недостаточность, проявившаяся клинически или гистологически локальным билиарным циррозом или мультилобулярным фиброзом, длительная желтуха новорожденных

Питание: дефицит белка, гипопротеинемия, отек, вторичные авитаминозы жирорастворимых витаминов

Синдром потери солей

Острое солевое истощение

Хронический метаболический алкалоз

Мужские мочеполовые аномалии

Обструктивная азооспермия из-за врожденной двухсторонней аплазии семявыносящих протоков

Диагностические критерии

Одна или несколько характерных фенотипических особенностей

ИЛИ наличие кистозного фиброза в анамнезе у родного брата

ИЛИ положительный результат скринингового теста

у новорожденного

И

Увеличение концентрации хлора в поте в двух и более пробах

ИЛИ обнаружение двух мутаций, ассоциированных

с кистозным фиброзом

ИЛИ обнаружение патологического транспорта ионов

в назальном эпителии

[Rosenstein BJ, Cutting GR: The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr 132:589, 1998.]

ΔF508/ΔF508), в то время как у 10–15% больных с одной «тяжелой» и одной «легкой» (ΔF508/R117H) или двумя «легкими» мутациями экзокринная функция поджелудочной железы остается достаточной, и пациенты не нуждаются в ферментативном лечении (фенотип с достаточной функцией поджелудочной железы). Недостаточность функции поджелудочной железы связана с нарушением всасывания белков и жиров и увеличением их потери с каловыми массами. Клинические признаки мальабсорбции (например, обильный стул с неприятным запахом, вздутие живота, небольшая прибавка массы тела) появляются в течение первого года жизни. Нарушенное всасывание жиров может способствовать развитию дефицита не-

которых жирорастворимых витаминов и привести к клиническим симптомам авитаминозов А, D или К. Гипопротеинемия (иногда выраженная) может манифестировать развитием генерализованного отека. Постоянная диарея у 10% детей с кистозным фиброзом может вызвать пролапс прямой кишки. У пациентов с *достаточной функцией поджелудочной железы* обычно не наблюдают каких-либо желудочно-кишечных осложнений. Как правило, такие дети хорошо растут и развиваются. У некоторых больных кистозным фиброзом с достаточной функцией поджелудочной железы развивается «идиопатический» хронический панкреатит, который проявляется рецидивирующими болями в животе и может иметь жизнеугрожающие осложнения. У таких пациентов возможны и другие проявления кистозного фиброза, например легочные. «Идиопатический» хронический панкреатит также может встречаться как позднее начало изолированного кистозного фиброза при отсутствии других признаков заболевания (см. главу 19). Биаллельные мутации *CFTR* (обычно одна «легкая», одна «тяжелая») выявляются в большинстве случаев у пациентов, имеющих *неклассический кистозный фиброз*. *Эндокринная панкреатическая недостаточность (диабет)* необычна для кистозного фиброза и чаще всего является следствием существенной деструкции паренхимы поджелудочной железы.

Кардиореспираторные осложнения, такие как персистирующие легочные инфекции, обструктивная болезнь легких, формирование легочного сердца, — наиболее частая причина летальных исходов (≈ 80%) среди пациентов в США. К 18-летнему возрасту 80% пациентов с классической формой кистозного фиброза инфицированы *P. aeruginosa*. В связи с постоянным применением антибиотиков для профилактики инфицирования стафилококками у многих пациентов, к сожалению, появляются резистентные штаммы *Pseudomonas* spp. У пациентов, несущих одну «легкую» и одну «тяжелую» мутации *CFTR*, отмечаются поздние легочные проявления с нетяжелым течением заболевания, являющимся другим примером неклассического кистозного фиброза. Пациенты с мягкими формами легочных заболеваний либо не имеют поражения поджелудочной железы, либо оно слабо выражено. «Идиопатические» бронхоэктазы, развившиеся у взрослых в обследованной субпопуляции, связаны с мутациями *CFTR*. Рецидивирующие назальные полипы и полипы придаточных пазух могут встречаться у 25% пациентов с кистозным фиброзом; следовательно, дети, у которых обнаруживается этот симптом, обязательно должны быть проверены на наличие кистозного фиброза.

Заболевания печени встречаются на более поздних стадиях кистозного фиброза, однако с увеличением продолжительности жизни стали привлекать к себе все большее внимание. Фактически поражения печени — третья по распространенности причина смерти больных кистозным фиброзом после осложнений, связанных с сердечно-легочными заболеваниями и проблемами трансплантации. Результаты большинства исследований заставляют предположить, что у

13–17% пациентов с симптомами или биохимическими признаками поражения печени заболевание начиналось уже в пубертатный период. Однако у 30% больных может присутствовать и *бессимптомная гепатомегалия*. Обструкция общего желчного протока может возникать из-за камней или застоя желчи; это приводит к болям в животе и острому началу желтухи. Как уже говорилось, *билиарный цирроз* развивается меньше чем у 10% пациентов с кистозным фиброзом.

Приблизительно 95% мужчин с кистозным фиброзом бесплодны в результате *обструктивной азооспермии* из-за врожденной двухсторонней аплазии семявыносящих протоков, что в 80% случаев вызвано биллальной мутацией *CFTR*.

В большинстве случаев диагностика кистозного фиброза базируется на обнаружении постоянно повышенной концентрации электролитов в поте (часто мать обнаруживает, что ее ребенок «соленый»). Имеют значение также клинические признаки (заболевания легких, придаточных пазух, ЖКТ) и семейный анамнез. Меньшинство пациентов с кистозным фиброзом, особенно с одной «легкой» мутацией гена *CFTR*, могут иметь нормальный или почти нормальный анализ пота (< 60 ммоль/л). У данных пациентов полезным дополнительным тестом может быть измерение назальной трансэпителиальной разности потенциалов в естественных условиях. У пациентов с кистозным фиброзом значительно более выраженная отрицательная начальная разность потенциалов, чем в контрольной группе. Секвенирование *CFTR* является «золотым стандартом» диагностики кистозного фиброза, поэтому у больных с суггестивными клиническими признаками и/или наличием заболевания в семейном анамнезе генетический анализ обязателен.

Достигнуты значительные успехи в ведении пациентов с острыми и хроническими осложнениями кистозного фиброза, включающие мощную антимикробную терапию, заместительную терапию ферментами поджелудочной железы и трансплантацию легких. В последние годы появились новые методы лечения, основанные на определении функции *CFTR*. Теоретически кистозный фиброз, как и другие моногенные заболевания, должен поддаваться генотерапии. В настоящее время проходит ранняя фаза клинических испытаний нескольких аденовирусных векторов. Успешное лечение кистозного фиброза привело к увеличению продолжительности жизни пациентов, которые к 2006 г. были старше 36 лет [41]. Все больше это заболевание, обуславливавшее ранее высокую детскую смертность, переходит в разряд хронических болезней взрослых.

Синдром внезапной детской смерти

Национальный институт здоровья детей и развития человека определяет СВДС как «внезапную смерть ребенка в возрасте до 1 года, причина которой остается неизвестной даже после тщательного поиска, включающего проведение полного аутопсийного исследова-

ния, исследование места смерти и анализ клинического анамнеза» [42]. Таким образом, СВДС имеет неизвестную этиологию. Важно отметить, что многие случаи неожиданной младенческой смерти имеют патологоанатомическое или биохимическое обоснование причины смерти (табл. 10.7) и такие случаи нельзя относить к СВДС. Случаи неожиданной младенческой

ТАБЛИЦА 10.7 Факторы риска неожиданной младенческой смерти

Факторы, связанные с родителями

Молодой возраст матери (< 20 лет)
 Курение матери во время беременности
 Прием наркотических средств любым из родителей (в особенности марихуаны отцом и опиатов и кокаина матерью)
 Короткие интервалы между беременностями
 Поздний пренатальный уход или его отсутствие
 Низкое социально-экономическое положение
 Принадлежность к американским индейцам и афроамериканцам (социально-экономические факторы?)

Факторы, связанные с ребенком

Аномалии ствола мозга, связанные с нарушением возбуждения и кардиореспираторного контроля
 Недоношенность и/или низкая масса тела при рождении
 Мужской пол
 Ребенок от многоплодной беременности
 Синдром внезапной детской смерти ранее у сибса*
 Предшествующие респираторные инфекции
 Полиморфизм генов вегетативной нервной системы

Факторы окружающей среды

Сон в положении лежа на животе
 Сон на мягкой поверхности
 Гипертермия
 Совместный сон с родителями в первые 3 нед жизни

Нарушения, обнаруживаемые при аутопсии

Инфекции
 Вирусный миокардит
 Бронхопневмония
 Невыявленный ранее врожденный порок
 Врожденный аортальный стеноз
 Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии
 Преднамеренные насильственные действия (детоубийство)

Генетические и метаболические нарушения

Синдром удлинённого интервала QT (мутации *SCN5A* и *KCNQ1*)
 Заболевания, связанные с нарушением окисления жирных кислот (мутации *MCAD*, *LCHAD*, *SCHAD*)
 Гистиоцитозидная кардиомиопатия (мутации *MTCYB*)
 Аномальный воспалительный ответ (частичная делеция в *C4a* и *C4b*)

* Синдром внезапной детской смерти не единственная причина неожиданной младенческой смерти, скорее, он является диагнозом исключения. Следовательно, при аутопсии можно установить причины неожиданной смерти ребенка. Эти случаи нельзя называть синдромом внезапной детской смерти.

C4 — компонент 4 системы комплемента; *KCNQ1* — субъединица потенциал-управляемого калиевого канала, член 1 подсемейства KQT-подобных генов; *LCHAD* — длинноцепочечная 3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназа; *MCAD* — среднецепочечная ацил-коэнзим А-дегидрогеназа; *MTCYB* — митохондриальный цитохром В; *SCHAD* — короткоцепочечная 3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназа; *SCN5A* — натриевые каналы напряжения закрытого типа V α -полипептида.

смерти, когда доказательства альтернативного диагноза сомнительны или когда посмертный диагноз не может быть установлен, лучше описывать в соответствии с общепринятым определением СВДС [43]. Правда, в этом определении не учтен еще один аспект: ребенок обычно умирает во сне, как правило лежа на животе или на боку, поэтому СВДС также называют «смертью в колыбели».

Эпидемиология. СВДС — одна из причин смерти детей наряду с их гибелью из-за проблем с питанием и инфекций в развитых странах мира (включая США). В этих странах СВДС является основной причиной смерти детей в возрасте от 1 мес до 1 года и занимает третье место в структуре общей детской смертности после врожденных аномалий и заболеваний, связанных с недоношенностью и низкой массой тела при рождении. Достигнуто значительное снижение СВДС — с ≈ 120 случаев на 100 тыс. живорожденных детей в 1992 г. до 57 на 100 тыс. в 2002 г. — главным образом благодаря общенациональным информационным кампаниям, проведенным American Academy of Pediatrics. В странах, где случаи неожиданной смерти ребенка диагностируют как СВДС только после вскрытия, уровень смертности от СВДС находится в диапазоне от 10 на 100 тыс. новорожденных (в Нидерландах) до 80 на 100 тыс. (в Новой Зеландии) [44].

Приблизительно 90% всех случаев СВДС приходится на первые 6 мес жизни, больше всего между 2-м и 4-м месяцами. Это узкое «окно» пика СВДС — уникальная особенность синдрома, не зависящая от других факторов риска (см. далее) и географического положения. Большинство младенцев, у которых причина смерти — СВДС, умирают дома, обычно во время сна. Много лет основной причиной СВДС считали длительную асфиксию. Младенцев, у которых развивался жизнеугрожающий симптомокомплекс (сочетание апноэ, изменение цвета кожи или мышечного тонуса, удушье или рвота), считали находящимися в группе риска возникновения в дальнейшем СВДС.

Однако эпидемиологические исследования выявили, что жизнеугрожающий симптомокомплекс и СВДС имеют различные факторы риска и возраст манифестации и являются, вероятно, несвязанными синдромами. Дети с жизнеугрожающим симптомокомплексом часто недоношенные или имеют анатомическую причину дыхательных нарушений. Это различие и объясняет, почему домашний контроль асфиксии, который внедряли среди американских семей для профилактики СВДС, оказал минимальное влияние на снижение риска его развития [45].

Морфология. В ходе патологоанатомических исследований детей, умерших от СВДС, получены противоречивые гистологические результаты. При аутопсии типичных случаев СВДС чаще всего обнаруживают множественные петехиальные кровоизлияния (в $\approx 80\%$ случаев), обычно локализующиеся в тимусе, париетальной и висцеральной плевре и перикарде. При макроскопическом исследовании в легких отмечают застой крови, при микроскопическом — выявляют в большинстве случаев гиперемии сосудов с отеком легких или без него. Эти изменения, возможно, являются следстви-

ем агонии, т.к. найдены в сопоставимых количествах у детей с установленными причинами внезапной смерти. В пределах верхних дыхательных путей (гортани и трахеи) могут быть гистологические признаки недавней инфекции (коррелирующие с клиническими симптомами), но не настолько значимые, чтобы стать причиной смерти. В ЦНС выявляют астроглиоз ствола головного мозга и мозжечка. С помощью сложных морфометрических методов исследования удалось обнаружить количественные изменения в стволе головного мозга — гипоплазию дугообразного ядра, а в некоторых случаях снижение количества нейронов. Неспецифическими признаками могут быть очаги экстрамедуллярного гемопоза в печени и околонадпочечниковые скопления бурого жира; можно предположить, что последние симптомы служат проявлением хронической гипоксемии, замедления нормального развития и хронического стресса. Таким образом, при аутопсии обычно не удается установить точную причину смерти, что может быть связано с полиэтиологичностью СВДС. Задача вскрытия состоит в исключении других причин внезапной смерти в грудном возрасте, например недиагностированной инфекции, врожденной аномалии или генетического заболевания (см. табл. 10.7), наличие любой из которых исключает СВДС.

Патогенез. Обстоятельства, при которых возникает СВДС, были тщательно изучены. На данный момент считается, что СВДС — это многофакторное состояние. Предложена модель «тройного риска» СВДС, заключающаяся во взаимодействии трех перекрещивающихся факторов: (1) восприимчивости ребенка; (2) критического периода развития механизмов поддержания гомеостаза (т.е. в возрасте первых 6 мес жизни); (3) экзогенного стрессорного фактора [46]. В соответствии с этой моделью подверженность ребенка внезапной смерти во время критического периода развития могут определять несколько факторов. Восприимчивость может быть присуща как родителям, так и ребенку, в то время как экзогенные стрессорные воздействия представляют собой факторы окружающей среды (см. табл. 10.7).

Рассмотрено множество факторов, которые могли бы объяснить восприимчивость детей. Наиболее убедительной считают гипотезу, что СВДС отражает нарушения возбуждения и кардиореспираторного контроля. Области ствола головного мозга, в особенности дугообразное ядро, расположенное на вентральной медуллярной поверхности, играют ключевую роль в ответе организма возбуждением на негативные воздействия, такие как гиперкапния, гипоксия и температурный стресс, возникающие во время сна. В эти возбуждающие реакции, как и в регулирование других гомеостатических функций (частоты дыхания, кровяного давления и рефлекса верхних дыхательных путей) вовлечена серотонинергическая система продолговатого мозга. Нарушение функции серотонин-зависимой сигнальной системы в стволе мозга может быть основой СВДС у некоторых детей [47]. Недавние исследования на мышцах с разрушенной соматостатиновой системой регуляции в стволе продолговатого мозга выявили много особенностей, которые могли бы внести вклад в понимание механизмов развития

СВДС, включая недостаточное возбуждение в ответ на внешние стрессорные воздействия [48].

По результатам эпидемиологических и генетических исследований был выявлен ряд дополнительных факторов риска СВДС и предложена модель «тройного риска». Дети, рожденные преждевременно и имеющие маленькую массу тела при рождении, попадают в группу риска. Этот риск тем выше, чем меньше гестационный возраст и масса тела новорожденного. Установлено, что мужской пол связан с немного большим риском развития СВДС. СВДС у старшего брата или сестры увеличивает риск развития синдрома у новорожденного, что подчеркивает значение генетической предрасположенности (см. далее). Следует исключить травму в результате жестокого обращения с ребенком. У большинства детей с СВДС в анамнезе была описана предшествующая инфекция дыхательных путей, но конкретный микроорганизм выделен не был. Эти инфекции способны предрасположить уже уязвимого младенца к еще большему нарушению кардиореспираторного контроля и возбуждения. В данном контексте хеморецепторы гортани могут стать недостающим звеном между инфекциями верхних дыхательных путей, положением лежа на животе (см. далее) и СВДС. При стимуляции эти рецепторы оказывают, как правило, угнетающее действие на кардиореспираторный рефлекс. Стимуляция хеморецепторов происходит в результате инфекций дыхательных путей, когда увеличивается объем секрета, а положение лежа на животе приводит к нарушению глотания и уменьшению просвета дыхательных путей, что наблюдается даже у здоровых детей. У младенцев, имеющих предрасположенность к СВДС в виде сниженного возбуждения, подавление кардиореспираторного рефлекса может стать фатальным. Генетическими предрасполагающими факторами могут быть полиморфизмы генов, увеличивающие риск СВДС. Эти гены связаны с серотонинергической системой регуляции и автономной иннервацией, что подчеркивает важность этих процессов в патофизиологии СВДС [49].

В дополнение к предрасполагающим факторам, связанным с ребенком, было выявлено несколько факторов риска, связанных с матерью. Курение женщины во время беременности является одним из важных факторов, т.к. эпидемиологические исследования выявили, что у детей, подвергшихся воздействию никотина внутриутробно, риск развития СВДС в 2 раза выше, чем у детей, родившихся от некурящих матерей [50]. Молодой возраст матери, частые беременности и несоответствующий уход за новорожденными также ассоциируются с риском СВДС.

Среди потенциальных причин сон в положении лежа на животе, сон на мягкой поверхности и гипертермия, вероятно, представляют собой наиболее важные, но поддающиеся модификации факторы риска СВДС [42, 44]. Положение ребенка на животе предрасполагает его к одному или нескольким отрицательным стимулам (гипоксии, гиперкапнии, гипертермии) во время сна. Положение на боку считали надежной альтернативой сну на животе, но во многих исследованиях установили существенный риск при обоих положени-

ях. American Academy of Pediatrics теперь признает позицию сна лежа на спине единственной безопасной и уменьшающей риск СВДС. Кампания, проведенная American Academy of Pediatrics, по уменьшению риска СВДС привела к существенному сокращению случаев СВДС начиная с 1994 г.

Как было установлено, СВДС не единственная причина неожиданной младенческой смерти. Фактически СВДС — диагноз исключения после тщательного изучения места смерти и полного аутопсийного исследования. Последнее может помочь в выяснении причины неожиданной младенческой смерти в свыше 20% случаев СВДС. Инфекции (например, вирусный миокардит или бронхопневмония) являются наиболее распространенными причинами неожиданной младенческой смерти, за которыми следуют недиагностированные врожденные аномалии. В результате прогресса в молекулярной диагностике и расшифровки генома человека было выявлено несколько генетических причин неожиданной младенческой смерти. Например, нарушения процесса окисления жирных кислот, характеризующиеся дефектами митохондриальных ферментов, могут быть причиной 5% случаев неожиданной младенческой смерти. Другие недавно открытые генетические причины неожиданной младенческой смерти перечислены в табл. 10.7.

Опухоли и опухолевидные образования у новорожденных и детей

Только 2% злокачественных опухолей возникают в детском возрасте, тем не менее злокачественные новообразования (включая лейкемию) являются причиной более 9% летальных исходов среди детей в США в возрасте 4–14 лет, и только смертность в результате несчастных случаев превышает этот показатель. Доброкачественные опухоли распространены еще больше и вызывают интерес, т.к. иногда они приводят к серьезным осложнениям из-за своей локализации или интенсивного роста.

Иногда трудно отличить даже морфологически истинные опухоли от опухолевидных образований. В связи с этим необходимо выделять две категории опухолевидных образований и отличать их от истинных опухолей.

Термином *гетеротипия* или *хористома* называют микроскопические скопления нормальных клеток или ткани, имеющие аномальное расположение. Примерами могут служить ткань поджелудочной железы, расположенная в стенке желудка или тонкой кишки, или небольшое скопление клеток надпочечника в почках, легких, яичниках или любой другой области. Такие гетеротипические очаги обычно не имеют большого значения, однако клинически их можно спутать с новообразованиями. Реже гетеротипические очаги являются местами развития истинных опухолей, например карциномы надпочечника в яичнике.

Термином *гамартома* обозначают новообразование, возникающее в результате избыточного, но локального

роста клеток и тканей, идентичных тканям органа, в котором она развивается. Несмотря на зрелость и идентичность нормальным клеткам, элементы гамартомы не сохраняют нормальную структуру окружающей ткани. Различия между гамартомами и доброкачественными опухолями четко не определены, т.к. оба поражения могут иметь клональное происхождение.

Гемангиомы, лимфангиомы, рабдомиомы сердца, аденомы печени и кисты почек, легких или поджелудочной железы некоторые авторы интерпретируют как гамартомы, а некоторые — как истинные опухоли. Распространенность этих поражений в детском возрасте позволяет согласиться с предположением о том, что многие из них являются пороками развития. Их явная доброкачественная природа, однако, не исключает клинических проблем, возникающих постоянно, но редко опасных для жизни.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ И ОПУХОЛЕВИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

При лечении детей можно столкнуться практически с любой опухолью, но гемангиомы, лимфангиомы, фиброзные поражения и тератомы заслуживают особого внимания. Наиболее часто новообразования у детей являются так называемыми мягкотканными опухолями мезенхимального происхождения, а у взрослых большинство опухолей, как доброкачественных, так и злокачественных, имеют эпителиальное происхождение.

Гемангиома. Гемангиомы (см. главу 11) — наиболее часто встречающиеся опухоли в детском возрасте. Структурно они не отличаются от тех, которые наблюдаются у взрослых. Гемангиомы могут быть кавернозными и капиллярными, последние часто являются более клеточными, чем у взрослых, что не влияет на течение заболевания. У детей капиллярные гемангиомы чаще всего располагаются на коже, иногда на лице и волосистой части головы, где формируют плоские или слегка приподнятые образования красно-

синего цвета неправильной формы («винные пятна»). Капиллярные гемангиомы занимают большую площадь и характеризуются эктазией сосудов. Гемангиомы могут с возрастом увеличиваться в размерах, но в большинстве случаев регрессируют (рис. 10.23). Гемангиомы чаще всего имеют только косметическое значение, но иногда они служат признаком наследственного заболевания, связанного с поражением внутренних органов, например синдрома Гиппеля–Линдау (см. главу 20). Субпопуляция кавернозных гемангиом ЦНС может иметь семейный характер; эти семейные мутации затрагивают один из трех генов церебральных кавернозных мальформаций.

Лимфатические опухоли. Большое количество образований имеет лимфатическое происхождение. Некоторые из них — лимфангиомы — являются гамартомами или относятся к опухолям, тогда как другие, называемые лимфангиэктазиями, представляют собой патологические расширения существовавших ранее лимфатических каналов.

Лимфангиомы характеризуются наличием кистозных и кавернозных пространств. Лимфангиомы могут располагаться на коже, но нередко их обнаруживают в более глубоких тканях шеи, подмышечной области, в средостении и забрюшинном пространстве. Несмотря на то что гистологически эти опухоли являются доброкачественными, они имеют склонность увеличиваться в размерах и могут сдавливать структуры средостения и нервные узлы в подмышечной впадине, что приводит к клиническим проблемам.

Лимфангиэктазии, напротив, обычно представляют собой диффузный отек части или всей конечности; значительные деформации могут быть результатом поражения подкожных и глубоких лимфатических сосудов. Поражение не прогрессирует и обычно не выходит за границы первоначальной локализации. Тем не менее это создает косметические проблемы, которые часто трудно исправить хирургически.

Соединительнотканые опухоли. У новорожденных и детей встречаются соединительнотканые опухоли, которые варьируют от незначительных проли-

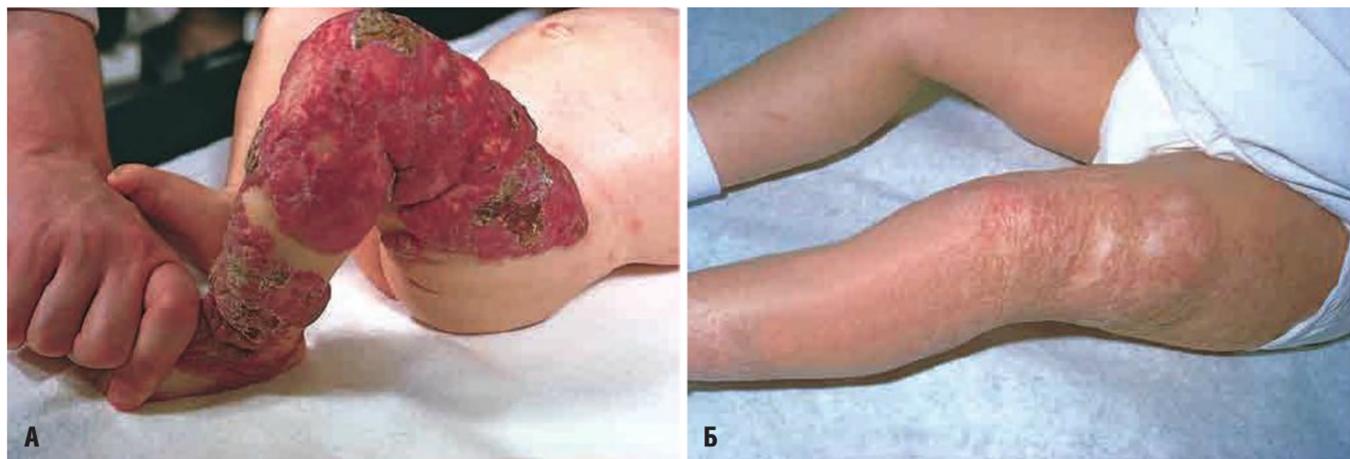


РИС. 10.23 Капиллярная гемангиома. (А) Врожденная капиллярная гемангиома (внешний вид при рождении). (Б) Внешний вид в 2-летнем возрасте ребенка после спонтанной регрессии опухоли [предоставлено Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA].

феративных опухолей из веретенообразных клеток (при фиброматозе) до многоклеточных поражений (при врожденной детской фибросаркоме), неотличимых от фибросарком у взрослых. Биологическое поведение опухоли только на основе ее гистологического строения спрогнозировать невозможно, однако, несмотря на общие черты с фибросаркомой взрослых, врожденная детская фибросаркома имеет хороший прогноз. Недавно при врожденной детской фибросаркоме была описана характерная хромосомная транслокация $t(12;15)(p13;q25)$, в результате которой происходит слияние *ETV6-NTRK3* [51]. Нормальный продукт гена *ETV6* является фактором транскрипции, в то время как продукт гена *NTRK3* (также известный как *TRKC*) является тирозинкиназой. Как и другие гибридные белки тирозинкиназы в опухолях человека, белок *ETV6-NTRK3* обладает активностью и постоянно стимулирует передачу сигналов по сигнальным путям *RAS* и *PI3K/АКТ* (см. главу 7). Среди опухолей мягких тканей гибридный транскрипт *ETV6-NTRK3* уникален для детской фибросаркомы, что делает его диагностическим маркером.

Тератомы. Тератомы отличаются разной степенью гистологической зрелости и биологического поведения. Тератомы могут быть доброкачественными высокодифференцированными кистозными поражениями (зрелые тератомы), поражениями неопределенного потенциала (незрелые тератомы) или злокачественными, обычно имеющими компоненты герминативных опухолей, как, например, эндодермальная опухоль (см. главу 21). Тератомы имеют два возрастных пика манифестации: (1) приблизительно в 2 года (врожденные опухоли); (2) в позднем пубертатном периоде или позже. Более поздние поражения могут иметь пренатальное происхождение, но отличаются более медленным ростом.

Крестцово-копчиковые тератомы — наиболее распространенные герминативные опухоли у детей, составляют более 40% всех опухолей (рис. 10.24). Они возникают с частотой 1 случай на 20–40 тыс. новорожденных, в последнее время чаще у девочек, чем у мальчиков. Вероятно, из-за некоторого совпадения механизмов тератогенеза и онкогенеза $\approx 10\%$ крестцово-копчиковых тератом сочетаются с врожденными пороками развития, первичными дефектами задней кишки и области клоака и другими срединными дефектами (менингоцеле, расщелиной позвоночника), причем, как полагают, причиной их не является местное воздействие опухоли.

Приблизительно 75% этих тератом гистологически зрелые и доброкачественные, а $\approx 12\%$ — злокачественные и фатальные. Остальные — незрелые тератомы, потенциал малигнизации которых зависит от количества незрелых элементов. Большинство доброкачественных тератом обнаруживают у грудных детей младше 4 мес, в то время как злокачественные обычно диагностируют у детей старшего возраста. Другие локализации тератом в детстве — яички (см. главу 21), яичники (см. главу 22) и различные срединные области, такие как средостение, забрюшинное пространство, голова и шея.



РИС. 10.24 Крестцово-копчиковая тератома. Обратите внимание на огромный размер опухоли по сравнению с размером новорожденного.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Злокачественные опухоли у детей биологически и гистологически отличаются от таковых у взрослых. Основные отличия (на некоторые из которых мы уже ссылались):

- локализация и типы опухолей;
- относительно частая ассоциация между тератогенезом (нарушением развития) и онкогенезом (индукцией опухолевого роста);
- распространенность предрасполагающих наследственных и генетических аберраций;
- тенденция злокачественной опухоли плода и новорожденного спонтанно регрессировать или приобретать дифференцировку;
- хорошая чувствительность к терапии многих опухолей, повышенная выживаемость детей после химиотерапии и лучевой терапии.

Локализация и типы опухолей

Злокачественные опухоли у детей в основном локализируются в системе кроветворения, нервной ткани (особенно в ЦНС и симпатической нервной системе, мозговом веществе надпочечников, сетчатке), мягких тканях, костях, почках. У взрослых наиболее распространенные места — кожа, легкие, молочные железы, предстательная железа и толстая кишка.

Опухоли, пик возникновения которых приходится на возраст до 10 лет, включают: (1) лейкомию (преимущественно острую лимфобластную лейкомию); (2) нейробластому; (3) опухоль Вильмса; (4) гепатобластому; (5) ретинобластому; (6) рабдомиосаркому; (7) тератому; (8) саркому Юнга; (9) ювенильную астроцитому; (10) медуллобластому; (11) эпендимому. Другие формы злокачественных опухолей также встречаются у детей, но не имеют такого распространения. Приблизительное распределение по возрасту разных злокачественных новообразований приведено в табл. 10.8.

ТАБЛИЦА 10.8 Злокачественные опухоли, часто встречающиеся у детей

От 0 до 4 лет	От 5 до 9 лет	От 10 до 14 лет
Лейкемия	Лейкемия	Гепатоцеллюлярная карцинома
Ретинобластома	Ретинобластома	Мякотканые саркомы
Нейробластома	Нейробластома	Остеогенная саркома
Опухоль Вильмса	Гепатоцеллюлярная карцинома	Карцинома щитовидной железы
Гепатобластома	Мякотканые саркомы	Болезнь Ходжкина
Мякотканые саркомы (особенно рабдомиосаркома)	Опухоли ЦНС	
Тератомы	Саркома Юинга	
Опухоли ЦНС	Лимфома	

ЦНС — центральная нервная система.

Лейкемия у детей в возрасте до 15 лет приводит к большему количеству летальных исходов, чем все опухоли, вместе взятые.

Гистологически многие злокачественные негематопэтические опухоли у детей уникальны и имеют тенденцию к более примитивному (эмбриональному), а не плеоморфно-анапластическому строению. В опухолях часто можно обнаружить черты органогенеза, свойственного области, в которой развилась опухоль, поэтому в их название часто добавляют «-бластома», например нефробластома (опухоль Вильмса), гепатобластома, нейробластома. В связи с примитивным гистологическим строением многие опухоли у детей поддаются определению опухолей из мелких круглых клеток. Они характеризуются пластами клеток с мелкими ядрами округлой формы. Дифференциальная диагностика должна включать нейробластома, опухоль Вильмса, лимфомы (см. главу 14), рабдомиосаркому (см. главу 26), саркому Юнга (периферическую нейроэктодермальную опухоль) (см. главу 26), медуллобластома (см. главу 28) и ретинобластома (см. главу 29). Обычно для проведения дифференциальной диагностики достаточно гистологического анализа, однако при необходимости также проводят дополнительные исследования (хромосомный анализ, иммуногистохимические реакции, электронную микроскопию). В данном разделе рассмотрим нейробластические опухоли, нейробластома и опухоль Вильмса. Другие злокачественные новообразования обсуждены в главах, посвященных соответствующим органам.

Нейробластические опухоли

Термин *нейробластическая опухоль* объединяет группу неоплазий симпатических ганглиев и мозгового вещества надпочечников. Эти опухоли происходят из примордиальных клеток нервного валика, заполняющих эти области. Как семейство нейробластические опухоли имеют определенные особенности, включающие спонтанную или вызванную лечением дифференцировку примитивных нейробластов в зрелые, спонтанную регрессию и широкий диапазон клинических проявлений и прогнозов, которые часто отражают степень гистологической дифференцировки. Нейробластома — один из наиболее важных представителей этого семейства. В большинстве случаев это экстракраниальная солидная опухоль, наиболее часто встре-

чающаяся у детей. Частота составляет ≈ 1 случай на 7 тыс. новорожденных (в США ежегодно регистрируют ≈ 700 случаев). Средний возраст, в котором диагностируют заболевание, — 18 мес; $\approx 40\%$ случаев выявляют в грудном возрасте. Большинство нейробластом появляются спорадически, но 1–2% носят семейный характер. В таком случае новообразования могут развиваться в обоих надпочечниках или иметь множественные первичные автономные очаги. Конституциональная мутация в гене киназы анапластической лимфомы (*ALK*) (см. главу 14) часто является главной причиной наследственной предрасположенности к нейробластома [52]. В субпопуляции спорадических нейробластом также обнаруживают соматические доминантно-негативные мутации гена *ALK*. Предположительно для лечения опухоли, развившейся в результате мутации *ALK* в соматическом или конституциональном варианте, будут эффективны препараты, воздействующие на активность этой киназы.

Несмотря на заметные успехи в терапии этого заболевания, прогноз пятилетней выживаемости остается на уровне 40%. Как будет описано далее, на прогноз оказывают значительное влияние возраст и стадия и в целом дети моложе 18 мес имеют значительно лучший прогноз, чем пациенты более старшего возраста (при одинаковой тяжести заболевания).

Морфология. В детском возрасте $\approx 40\%$ всех нейробластом развиваются в мозговом веществе надпочечников, другие могут возникнуть в любом месте по ходу симпатических волокон, с наиболее частой локализацией в паравертебральной области брюшной полости (25%) и заднем средостении (15%). Опухоли могут появиться в различных местах, таких как таз, шея, головной мозг (церебральная нейробластома).

При макроскопическом исследовании нейробластома имеет разные размеры: от крошечных узлов (опухоль *in situ*) до больших образований массой более 1 кг (рис. 10.25). Нейробластомы *in situ* наблюдаются в 40 раз чаще, чем крупные опухоли. Большинство таких «молчаливых» неоплазий спонтанно регрессируют, оставляя после себя только очаг фиброза или кальцификат, которые можно обнаружить у взрослого. Часть нейробластом четко отграничены фиброзной псевдокапсулой, однако другие могут инфильтрировать и глубоко врастать в такие прилежащие структуры, как почки, почечная вена и полая вена, а также окутывать аорту. На разрезе эти опухоли представляют собой мяг-



РИС. 10.25 Надпочечниковая нейробластома у 6-месячного ребенка. Геморрагичная, частично инкапсулированная опухоль расположена в открытой левой почке и прорастает в аорту и левую почечную артерию [предоставлено Dr. Arthur Weinberg, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

кую серую ткань. В больших опухолях обнаруживаются очаги некроза, кистозные полости и кровоизлияния. Иногда можно даже прощупать внутриопухолевые кальцификаты.

Гистологически классические нейробластомы представлены мелкими незрелыми клетками с темными ядрами, небольшим количеством цитоплазмы и плохо очерченными границами; клетки формируют плотные пласты. Такие опухоли трудно отличить от других опухолей из мелких круглых клеток. Нередко визуализируются митотическая активность, фрагментация ядер (кариорексис) и плеоморфизм. Между клетками располагаются слабо эозинофильные фибриллярные элементы (нейропиль), соответствующие нервным отросткам примитивных нейробластов. В типичных случаях можно увидеть псевдорозетки Гомера–Райта, в которых опухолевые клетки сгруппированы концентрически вокруг центрального пространства, заполненного нейропилем (рис.10.26). Другими полезными методами являются иммуногистохимическое определение нейрон-специфической эналазы и выявление мелких мембраносвязанных цитоплазматических секреторных гранул, содержащих катехоламин. В некоторых неоплазиях обнаруживаются признаки созревания, спонтанного или индуцированного лечением. Более крупные клетки с обильной цитоплазмой, большим везикулярным ядром и выделяющимся ядром (ганглионарные клетки на разных стадиях созревания) могут чередоваться с эмбриональными нейробластами. Такие опухоли называют *ганглионейробластомой*. Для более дифференцированных опухолей характерно отсутствие нейробластов и множество крупных клеток, напоминающих зрелые ганглионарные клетки; такие опухоли называют *ганглионевромами* (рис.10.27). Превращение нейробластов в ганглионарные клетки обычно сопровождается появлением шванновских клеток. Наличие стромы шванномы, состоящей из организованных пуч-

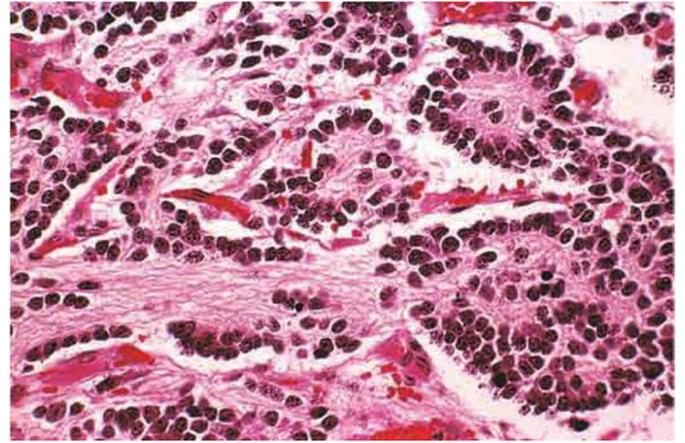


РИС. 10.26 Надпочечниковая нейробластома. Эта опухоль представлена мелкими клетками, погруженными в обильный волокнистый матрикс (нейропиль).

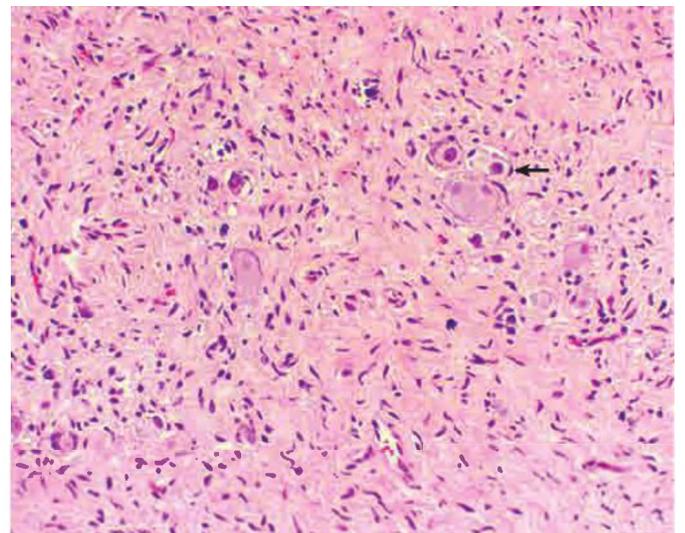


РИС. 10.27 Ганглионевромы, возникающие при спонтанном или лекарственно-индуцированном развитии нейробластом, характеризуются наличием множества крупных клеток с везикулярным ядром и обилием эозинофильной цитоплазмы (стрелка), которые представляют собой неопластические ганглионарные клетки. В подлежащей строме присутствуют веретеновидные шванновские клетки.

ков отростков зрелых шванновских клеток и фибробластов, — необходимое условие для гистологической диагностики ганглионейробластомы и ганглионевромы; наличие ганглионарных клеток само по себе не может служить критерием зрелости. Происхождение шванновских клеток в нейробластоме остается спорным вопросом; некоторые исследователи полагают, что они представляют собой реактивную популяцию предсуществующих клеток, привлеченную опухолевыми клетками. Однако исследования методом микродиссекции выявили, что шванновские клетки имеют такие же генетические изменения, как и опухолевые клетки нейробластомы, что говорит об опухолевом происхождении первых [53]. Независимо от гистогенеза выявление шванновских клеток связано с благоприятным прогнозом (табл. 10.9).

Метастазы появляются рано и широко распространяются. Помимо местного инфильтративного распростра-

ТАБЛИЦА 10.9 Прогностические факторы нейробластом

Фактор	Благоприятный вариант	Неблагоприятный вариант
Стадия*	Стадии 1, 2A, 2B, 4S	Стадии 3, 4
Возраст*	< 18 мес	> 18 мес
Гистология* Выявление стромы шванномы и дифференцировки ганглиоцитов [†] Индекс митоза-кариорексиса [§]	Присутствует < 200/5000 клеток	Отсутствует > 200/5000 клеток
Плоидность ДНК*	Гипердиплоидия или почти триплоидия	Почти диплоидия
<i>N-MYC</i> *	Не амплифицируется	Амплифицируется
Удлинение хромосомы 17q	Отсутствует	Присутствует
Укорочение хромосомы 1p	Отсутствует	Присутствует
Укорочение хромосомы 11q	Отсутствует	Присутствует
Экспрессия TRKA	Присутствует	Отсутствует
Экспрессия TRKB	Отсутствует	Присутствует
Экспрессия теломеразы	Отсутствует или низкая	Высокая

* Наиболее часто используемые в клинической практике параметры.

[†] Не только наличие, но и количество стромы шванномы характерно для гистологического строения опухоли с более благоприятным прогнозом. Хотя бы 50% стромы должно приходиться на строму шванномы, чтобы провести дифференциальную диагностику ганглионейробластомы и ганглионевромы.

[§] Индекс митоза-кариорексиса рассчитывают как количество митотических фигур или фигур кариорексиса на 5000 опухолевых клеток в случайных участках.

TRKA — рецептор тирозинкиназы A; TRKB — рецептор тирозинкиназы B; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

нения и лимфогенного метастазирования отмечается тенденция гематогенного метастазирования, при этом поражаются печень, легкие, костный мозг и кости.

Приведем *международную систему стадирования нейробластомы*, наиболее широко используемую в разных странах:

- *стадия 1*: локализованная опухоль, которую возможно удалить полностью, с микроскопическими признаками резидуальной болезни или без них; подтвержденное отсутствие поражения и спаянности лимфоузлов с той же стороны (спаянные с опухолью лимфатические узлы вовлекаются в опухолевый процесс);
- *стадия 2A*: локализованная опухоль, которую невозможно удалить полностью; отсутствие поражения и спаянности лимфоузлов с той же стороны, подтвержденное микроскопическим исследованием;
- *стадия 2B*: локализованная опухоль с возможностью полного или частичного удаления; микроскопически установлено поражение лимфоузлов с той же стороны и увеличение контралатеральных лимфоузлов без их поражения опухолевым процессом;
- *стадия 3*: нерезектабельная односторонняя опухоль, распространяющаяся на противоположную сторону с поражением регионарных лимфатических узлов или без поражения; локализованная односторонняя опухоль с поражением контралатеральных лимфатических узлов;
- *стадия 4*: любая первичная опухоль с метастазами в отдаленные лимфатические узлы, кости, костный мозг, печень, кожу и/или другие органы (кроме тех, которые относятся к стадии 4S);
- *стадия 4S* (S — специальная): локализованная первичная опухоль (стадии 1, 2A и 2B) с метастазами в

кожу, печень и/или костный мозг; стадия 4S определяется только у детей до 1 года.

К сожалению, у большинства детей (60–80%) на момент постановки диагноза опухолевый процесс имеет стадию 3 или 4 и только у 20–40% — стадию 1, 2A, 2B или 4S. Верное стадирование имеет наибольшее значение для прогноза.

Клинические признаки и особенности, влияющие на прогноз. У детей младше 2 лет с нейробластомами обычно наблюдают выпуклый живот (из-за присутствия новообразования в брюшной полости), лихорадку и потерю массы тела. У детей старшего возраста нейробластомы могут оставаться незамеченными до тех пор, пока не возникнут гепатомегалия, асцит, дыхательные и желудочно-кишечные расстройства, боли в костях в связи с метастазированием. Нейробластомы дают распространенные метастазы лимфогенным и гематогенным путями, как правило в печень, легкие и кости, а также в костный мозг. Могут также присутствовать проптоз и экхимоз, т.к. метастазы часто поражают периорбитальную область. Дисфункция мочевого пузыря и кишечника может быть вызвана пара-спинальными нейробластомами, которые поражают нервные сплетения. У новорожденных диссеминированные нейробластомы могут проявляться в виде множественных метастазов в кожу с изменением ее цвета (появлением синего оттенка, вследствие чего родилось неудачное название «ребенок, похожий на черничный пирог»). Около 90% нейробластом независимо от их локализации продуцируют катехоламины (как и феохромоцитомы), в результате в крови повышаются уров-

ни катехоламинов и их метаболитов, таких как ванилминдальная и гомованилиновая кислоты, что является важным диагностическим критерием. Несмотря на выработку катехоламинов, гипертензия при этих опухолях развивается гораздо реже, чем при феохромоцитоме (см. главу 24). Ганглионевромы, в отличие от злокачественных нейробластом, имеют тенденцию к формированию больших бессимптомных масс и возникновению симптомов сдавления.

Прогноз нейробластом чрезвычайно variabelен. Некоторые клинические, гистопатологические, молекулярные и биохимические факторы были рассмотрены в качестве прогностических (см. табл. 10.9) [54], на основании их пациенты были классифицированы на имеющих низкий, средний и высокий риск. При успешной терапии у первых двух категорий долгосрочный прогноз выживаемости составляет 80–90%, в то время как в группе высокого риска — менее чем 40%. Наиболее прогностически значимые факторы нейробластом:

- **возраст пациента и стадия опухолевого процесса.** Нейробластомы на стадиях 1, 2А или 2В имеют хороший прогноз независимо от возраста (низкий или средний риск); единственное исключение из этого правила касается опухолей с амплификацией онкогена *N-MYC* (см. далее). Дети до 1 года с локализованной первичной опухолью и распространенными метастазами в печень, костный мозг, кожу (стадия 4S) представляют собой особую группу, у которой заболевание способно к спонтанному регрессу. Биологические основы такого поведения опухоли пока неизвестны. Возраст 18 мес является критической точкой для прогноза [55]. Дети моложе 18 мес имеют превосходный прогноз выживания независимо от стадии опухоли. Дети старше 18 мес попадают в группу среднего риска, в то время как высокая стадия опухоли или прогностические неблагоприятные факторы, например амплификация *N-MYC* в опухолевых клетках, свидетельствуют о высоком риске и плохом прогнозе;
- **морфология.** Это независимый прогностический фактор для нейробластических опухолей. Недавно была предложена классификация опухолей по морфологическому «возрасту», которая предусматривает разделение опухолей на благоприятные и неблагоприятные гистологические варианты (см. табл. 10.9);
- **амплификация онкогена *N-MYC*.** Молекулярное событие, оказывающее, возможно, самое большое влияние на прогноз, особенно для опухолей, которые изначально имели благоприятный прогноз [56]. Появление амплификации *N-MYC* сразу переводит пациента в группу высокого риска независимо от его возраста, стадии и гистологии опухоли. *N-MYC* располагается дистально на коротком плече 2-й хромосомы (2p23-p24). Амплификация *N-MYC* кариотипически выявляется не в области хромосомы 2p23-p24, а, скорее, как экстрахромосомные двойные маленькие тела

хроматина или гомогенно окрашиваемые области на других хромосомах (рис. 10.28). Амплификация *N-MYC* присутствует в ≈ 20–30% первичных опухолей, в основном на поздней стадии, при этом амплификация коррелирует с худшим прогнозом. Амплификация *N-MYC* в настоящее время является наиболее частой генетической патологией, которую используют в стратификации риска нейробластических опухолей (см. далее);

- **плодность опухолевых клеток.** Коррелирует с прогнозом у детей до 2 лет, но в более старшем возрасте теряет свою независимую прогностическую ценность. В широком смысле нейробластомы могут быть разделены на две категории:

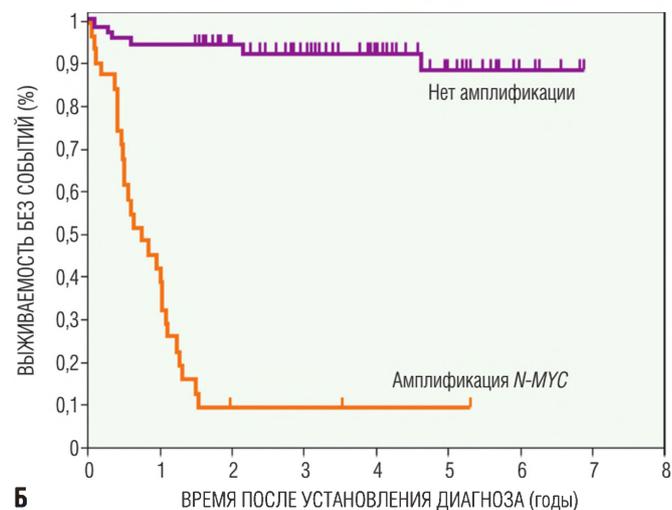
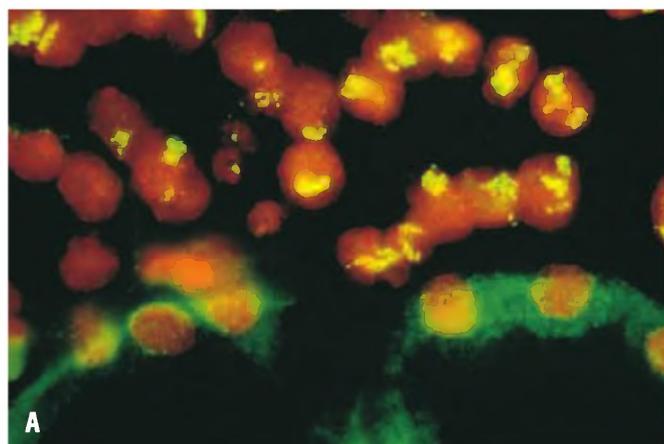


РИС. 10.28 (А) Флуоресцентная гибридизация *in situ* с использованием флуоресцентной пробы на *N-MYC* в секционных тканях. Клетки нейробластомы с большим полем окрашивания (желтый цвет); это соответствует амплификации *N-MYC* в виде гомогенных окрашиваемых областей. Эпителий почечных канальцев в нижней части фотографии характеризуется окрашиванием цитоплазмы (зеленый цвет), но не ядер. **(Б)** Кривая Каплана–Мейера выживаемости детей моложе 1 года с метастатической нейробластомой. Трехлетняя выживаемость детей, у которых опухоли не имели амплификации *N-MYC*, составляла 93%, в то время как у детей с амплификацией *N-MYC* выживаемость составляла только 10% [предоставлено Dr. Timothy Triche, Children’s Hospital, Los Angeles, CA — А; Brodeur GM: Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 3:203–216; 2003 — Б].

близкие к диплоидным и близкие к триплоидным (гипердиплоидные), при этом последние ассоциируются с лучшим прогнозом. Установлено, что гипердиплоидные нейробластомы имеют нарушения механизма митоза, ведущий к нерасхождению хромосом, но при этом выявляется стабильный кариотип. Напротив, более агрессивная, близкая к диплоидной, опухоль имеет генерализованную геномную нестабильность с множественными несбалансированными транслокациями и хромосомными перестройками, которые сохраняют почти полную плоидность, но в результате формируется сложный кариотип с неблагоприятными прогностическими последствиями.

Итак, возраст, стадия, статус *N-MYC*, гистология и плоидность опухолевых клеток в настоящее время — основные критерии для стратификации риска и определения методов лечения нейробластом. Известны также некоторые молекулярные особенности, влияющие на прогноз. Наиболее важные из них:

- *гемизиготная делеция дистального отдела короткого плеча 1-й хромосомы* в области р36. Обнаруживается в 25–35% первичных опухолей. Утрата 1р36 в нейробластомах имеет устойчивую корреляцию с амплификацией *N-MYC*, а также стадией заболевания и увеличением риска рецидива болезни в локализованных опухолях [57]. *Гемизиготная делеция генетического материала в хромосоме 11q* — другой неблагоприятный прогностический фактор. Ряд микроскопических исследований позволил предположить, что эта делеция является наиболее часто встречающейся аномалией в нейробластомах [58];
- *частичное увеличение дистального участка длинного плеча 17-й хромосомы*. Выявляется в 50% опухолей и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, особенно с риском рецидивов в локализованных опухолях без амплификации *N-MYC* [59];
- *экспрессия специфических нейротрофиновых рецепторов*. Нейротрофиновые рецепторы — это семейство тирозинкиназных рецепторов, в частности TRKA, TRKB и TRKC (также известный как NTRK3), регулирующих рост, развитие и дифференцировку нервных клеток. Высокая экспрессия TRKA в нейробластомах — благоприятный прогностический маркер, ассоциированный с ранней стадией опухоли и отсутствием амплификации *N-MYC*. В противоположность этому повышение экспрессии TRKB в опухолях коррелирует с неблагоприятными биологическими характеристиками, включая амплификацию *N-MYC*, и свидетельствует о более тяжелой стадии болезни.

Хотя обсуждение методов лечения нейробластом находится за рамками этой книги, упомянем два многообещающих подхода, которые на данный момент оценивают экспериментально. Первый подход заклю-

чается в применении ретиноидов в качестве дополнительной терапии, приводящей к дифференцировке нейробластомы. Напомним, что сигнальный путь ретиноевой кислоты играет исключительную роль для клеточной дифференцировки в процессе эмбриогенеза. Другой подход — таргетная терапия, направленная на разрушение в нейробластомах онкогенных TRKB путем использования молекул-ингибиторов их тирозинкиназной активности. Наконец, необходимо упомянуть о скрининговых программах для нейробластом. Поскольку огромное количество нейробластом выявляют катехоламины, попадающие в кровь, обнаружение метаболитов катехоламинов в моче (ванилилминдальной и гомованилиновой кислот) помогло бы выявлять детей, у которых опухоли, если они есть, имеют бессимптомное течение. Однако в двух больших исследованиях в Европе и Северной Америке не было показано улучшения показателей летальности при проведении такого скрининга, т.к. обнаруженные опухоли имели благоприятные биологические характеристики, и затраты на скрининг не оправдали его результаты [60, 61]. Таким образом, скрининговые программы для нейробластом в настоящее время не пропагандируют.

Опухоль Вильмса

Опухоль Вильмса возникает у ≈ 1 из 10 тыс. детей в США и является наиболее часто встречающейся первичной опухолью почек у детей и четвертой по частоте злокачественной опухолью в популяции детей в США. Пик возникновения опухоли приходится на промежуток между 2 и 5 годами, а 95% опухолей появляются до достижения ребенком 10-летнего возраста. Приблизительно в 5–10% случаев опухоль Вильмса поражает обе почки или одновременно (синхронные опухоли), или последовательно (метахронные опухоли). Двухсторонняя опухоль Вильмса возникает в среднем на 10 мес раньше, чем опухоль, поражающая одну почку, и, как предполагается, эти пациенты имеют герминативную мутацию одного из генов, ответственных за развитие опухоли Вильмса (см. далее). Биология этой опухоли отражает несколько важных характеристик, присущих детским опухолям: взаимосвязь врожденных пороков развития с высоким риском неоплазий, гистологическое сходство опухоли и развивающегося органа, значительную эффективность лечения, а также роль предраковых поражений и справедливость гипотезы «два удара» с участием рецессивных генов-супрессоров опухолей (см. главу 7) [62]. Рост показателей эффективности терапии опухоли Вильмса (с 30% несколько десятилетий назад до 85% в настоящее время) является одним из значительных успехов современной педиатрической онкологии.

Патогенез и генетические аспекты. Риск развития опухоли Вильмса повышен в некоторых группах врожденных пороков развития (например, при WAGR-синдроме, синдроме Дениса–Драша, синдроме Беквита–Видемана) и связан с определенными хромосомными локусами. Хотя доля опухолей, развивающихся в рамках данных синдромов, составляет не более 10%,

их изучение обеспечило более глубокое понимание биологии опухоли Вильмса.

Первая группа пациентов имеет WAGR-синдром, характеризующийся аниридией, пороками развития гениталий и умственной отсталостью. При этом вероятность развития опухоли Вильмса составляет 33%. Дети с WAGR-синдромом несут конституциональную (на уровне зародышевых клеток) делецию хромосомы 11p13. При исследовании были обнаружены ген *WT1*, ассоциированный с опухолью Вильмса, и близко расположенный доминантный ген аниридии *PAX6*, локализующиеся на хромосоме 11p13. У пациентов с делецией, затрагивающей *PAX6*, и нормальной функцией *WT1* развивается спорадическая аниридия, но не увеличивается риск развития опухоли Вильмса. Конституциональная делеция гена *WT1* при WAGR-синдроме является первым ударом; развитие опухоли Вильмса у этих пациентов часто коррелирует с нонсенс-мутацией или мутацией со сдвигом рамки считывания во втором аллеле *WT1* (второй удар).

Вторая группа пациентов имеет синдром Дениса–Драша, который характеризуется дисгенезией гонад (мужской псевдогермафродитизм) и ранней нефропатией, ведущей к почечной недостаточности. Эта группа отличается высоким риском развития опухоли Вильмса ($\approx 90\%$). Клубочковую патологию при этом синдроме описывают как диффузный мезангиальный склероз (см. главу 20). Как и при WAGR-синдроме, у этих пациентов отмечается патология *WT1*, которая проявляется доминантно-негативной миссенс-мутацией в цинксвязывающей области гена *WT1*, что оказывает влияние на его ДНК-связывающие свойства. Эта мутация изменяет функцию оставшегося аллеля дикого типа, что проявляется только мочеполовыми аномалиями, но не опухолевым ростом. Опухоли Вильмса на фоне синдрома Дениса–Драша развиваются только при биаллельной инактивации *WT1*. Помимо опухоли Вильмса эти пациенты также имеют риск развития опухолей из зародышевых клеток — *гонадобластом* (см. главу 21), вероятно вследствие нарушения нормального формирования гонад.

WT1 кодирует ДНК-связывающий фактор транскрипции, который экспрессируется во время эмбриогенеза в пределах некоторых тканей, включая почки и половые железы. Белок *WT1* важен для нормального формирования почек и половых желез. *WT1* имеет множество партнеров для связывания, и их выбор определяет, будет *WT1* функционировать как активатор или репрессор транскрипции [63]. Были выявлены многочисленные транскрипционные мишени *WT1*, включающие гломерулярные подоцит-специфические белки и гены, ассоциированные с индукцией дифференцировки клеток. Несмотря на важность *WT1* в процессах нефрогенеза и его определенную роль как гена-супрессора опухолей, только $\approx 10\%$ пациентов со спорадическими (несиндромными) опухолями Вильмса имеют мутации *WT1*. Это позволяет предположить, что большинство таких опухолей возникает генетически различными путями.

Дети с синдромом Беквита–Видемана также имеют высокий риск развития опухоли Вильмса, но клиниче-

ски отличаются от предыдущих двух групп пациентов и характеризуются увеличением отдельных органов (органомегалией), макроглоссией, гемигипертрофией, пупочной грыжей и патологическим увеличением клеток коры надпочечников (надпочечниковой цитомегалией). Синдром Беквита–Видемана послужил моделью для изучения неклассического механизма развития опухолей у человека — геномного импринтинга (см. главу 5) [64]. Генетический локус, вовлеченный у таких больных в патологический процесс, располагается на 11-й хромосоме в сегменте p15.5 (*WT2*), дистальнее локуса *WT1*. Эта область содержит несколько генов, которые в норме экспрессируются только с одним из двух родительских аллелей, при этом второй родительский гомолог транскрипционно не активирован за счет метилирования промоторной области.

В отличие от WAGR-синдрома и синдрома Дениса–Драша генетическая основа синдрома Беквита–Видемана значительно более гетерогенна, т.к. во всех случаях вовлечен не только ген *11p15.5*. Более того, фенотип синдрома Беквита–Видемана, включающий предрасположенность к возникновению опухолей, зависит от специфических нарушений области импринтинга *WT2*. Один из генов этой области — *IGF2*, который в норме экспрессируется только отцовским аллелем, в то время как материнский аллель подвергается импринтингу.

В некоторых опухолях Вильмса можно обнаружить утрату импринтинга (т.е. экспрессию *IGF2* с материнским аллелем), что ведет к чрезмерному образованию белка IGF-2. В других случаях происходит селективная делеция импринтинга материнского аллеля, комбинация с дупликацией транскрипционно активного отцовского аллеля (унипарентальной дисомией) в опухоли, которая имеет идентичный эффект с точки зрения гиперэкспрессии IGF-2. Поскольку IGF-2 является эмбриональным фактором роста, этим можно объяснить наличие у пациентов с синдромом Беквита–Видемана клинического симптома избыточного роста, а также повышенного риска появления опухоли Вильмса. Из всех генов области импринтинга *WT2* самую сильную связь с предрасположенностью к развитию опухолей при синдроме Беквита–Видемана имеет ген *IGF2* [65]. В субпопуляции людей с этим синдромом также отмечается мутации регулятора клеточного цикла *CDKN1C* (также известного как *p57* или *KIP2*), однако у этих пациентов риск развития опухоли Вильмса значительно ниже. Пациенты с синдромом Беквита–Видемана также имеют повышенный риск развития гепатобластомы, панкреатобластомы, опухоли коры надпочечников и рабдомиосаркомы.

Недавние генетические исследования определили роль β -катенина в развитии опухоли Вильмса. Следует напомнить (см. главу 7), что β -катенин принадлежит к сигнальному пути WNT. Доминантно-негативные мутации гена, кодирующего β -катенин, были обнаружены в $\approx 10\%$ спорадических опухолей Вильмса. Существует значительное перекрытие мутаций *WT1* и β -катенина, что предположительно определяет синергизм этих событий в генезе опухоли Вильмса [66].

Нефрогенные островки

Предполагают, что нефрогенные островки — это клетки-предшественники опухоли Вильмса, которые иногда обнаруживают в почечной паренхиме, прилежащей к опухоли. Нефрогенные островки появляются в 25–40% случаев при односторонней опухоли и в ≈ 100% случаев при двухсторонней опухоли Вильмса. Во многих случаях нефрогенные островки имеют одинаковые генные мутации с прилежащей опухолью Вильмса, что подтверждает их пренеопластический статус. Внешний вид нефрогенных островков варьирует от объемных масс (гиперпластических островков) до склерозированных островков, состоящих преимущественно из фиброзной ткани, в которой периодически встречаются незрелые канальцы или клубочки. Необходимо отмечать наличие в препарате нефрогенных островков, т.к. это повышает риск развития опухоли Вильмса в контралатеральной почке и определяет частоту и регулярность наблюдений на долгие годы.

Морфология. Макроскопически опухоль Вильмса чаще всего имеет вид большого, единичного, хорошо отграниченного новообразования, хотя в 10% случаев на момент постановки диагноза опухоль может быть двухсторонней или мультицентричной. На разрезе опухоль имеет серый оттенок, обладает мягкой консистенцией, возможны очаги кровоизлияний, кистозной дегенерации и некроза (рис. 10.29).

Микроскопически опухоль Вильмса характеризуется наличием структур, напоминающих различные стадии нефрогенеза. В большинстве случаев можно обнаружить классическую трехфазную комбинацию зародышевых, стромальных и эпителиальных клеток, хотя количественное соотношение этих клеток в опухоли может быть различным (рис. 10.30). Пласты мелких клеток с некоторыми отличительными особенностями составляют бластный компонент. Эпителиальная дифференцировка обычно принимает вид рудиментарных канальцев или клубочков. Клетки стромы часто имеют фибробластическую или миксоидную природу, однако нередко наблюдается дифференцировка в клетки по-



РИС. 10.29 Опухоль Вильмса в нижней части почки с характерным серым оттенком и четкими контурами.

перечнополосатых мышц. Иногда можно выявить и другие гетерологичные элементы, включая плоский или железистый эпителий, клетки гладких мышц, жировую, хрящевую, костную или нейрогенную ткань. Приблизительно 5% опухолей содержат очаги анаплазии (клетки с крупным гиперхромным плеоморфным ядром и патологическими фигурами митоза). Анаплазия связана с мутациями *p53* и развитием резистентности к химиотерапии [67]. Напомним, что *p53* запускает процессы апоптоза в клетке в ответ на повреждение ДНК (см. главу 1). Утрата функции *p53* объясняет устойчивость анапластических клеток к цитотоксической химиотерапии.

Клинические признаки. Большинство детей с опухолью Вильмса имеют огромное новообразование в брюшной полости, которое удается свободно пропальпировать и которое может выходить за границу срединной линии и спускаться в таз. После травмиру-

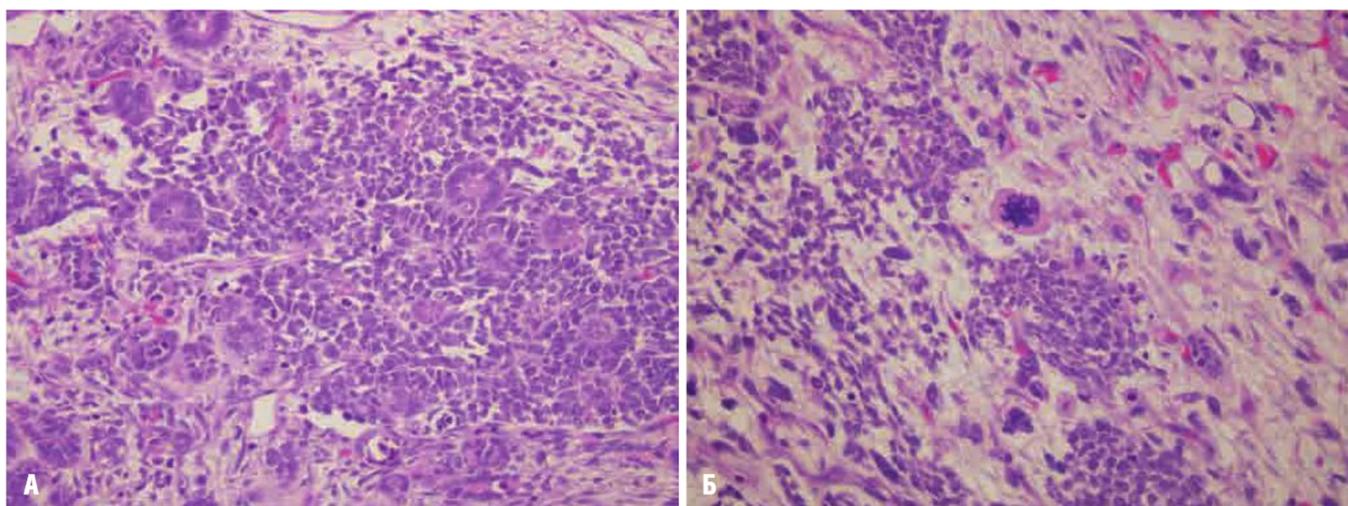


РИС. 10.30 (А) Опухоль Вильмса с плотно расположенными синими клетками, которые составляют бластный компонент, и рудиментарные канальцы, представляющие собой эпителиальный компонент. Хотя видны множественные фигуры митоза, признаков атипии нет. **(Б)** Локальная анаплазия в других областях той же опухоли Вильмса характеризуется клетками с гиперхромными плеоморфными ядрами и фигурами митоза.

ющего воздействия могут появиться гематурия и боль в животе. Кишечная непроходимость и гипертензия — частые симптомы. У значительного числа таких пациентов находят метастазы в легких во время постановки первичного диагноза.

Большинство пациентов с опухолью Вильмса можно вылечить, однако анаплазия опухоли является предвестником плохого прогноза. Анаплазия даже при локализованном росте опухоли в пределах почки (т.е. без экстраренального распространения) определяет повышенный риск рецидивов и летальных исходов, что подчеркивает необходимость точной гистологической верификации этого процесса. Молекулярные параметры, коррелирующие с неблагоприятным прогнозом, — утрата генетической информации на хромосомах 11q и 16q и удлинение хромосомы 1q в клетках опухоли. Наряду с увеличением количества выживших пациентов с опухолью Вильмса поступают сообщения об относительном повышении риска развития других первичных опухолей, таких как саркомы костей и мягких тканей, лейкемии и лимфомы, рак молочной железы. Некоторые из этих новообразований имеют конституциональную мутацию в гене, отвечающем за предрасположенность к злокачественным опухолям, другие являются последствием лечения, обычно лучевой терапии [68]. Этот трагичный результат привел к ограничению использования лучевой терапии при опухоли Вильмса и других онкологических заболеваниях у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Minino AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD: Deaths: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 55:1, 2007.
2. Roessler E, Muenke M: How a Hedgehog might see holoprosencephaly. *Hum Mol Genet* 12 Spec No 1:R15, 2003.
3. Horton WA, Hall JG, Hecht JT: Achondroplasia. *Lancet* 370:162, 2007.
4. Knobloch J, Shaughnessy JD, Jr., Ruther U: Thalidomide induces limb deformities by perturbing the Bmp/Dkk1/Wnt signaling pathway. *Faseb J* 21:1410, 2007.
5. Yelin R, Schyr RB, Kot H et al: Ethanol exposure affects gene expression in the embryonic organizer and reduces retinoic acid levels. *Dev Biol* 279:193, 2005.
6. Li YX, Yang HT, Zdanowicz M et al: Fetal alcohol exposure impairs Hedgehog cholesterol modification and signaling. *Lab Invest* 87:231, 2007.
7. Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnell RH: Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci* 7:724, 2006.
8. Faiella A, Wernig M, Consalez GG et al: A mouse model for valproate teratogenicity: parental effects, homeotic transformations, and altered HOX expression. *Hum Mol Genet* 9:227, 2000.
9. Koo SH, Cunningham MC, Arabshahi B, Gruss JS, Grant JH, 3rd: The transforming growth factor-beta 3 knock-out mouse: an animal model for cleft palate. *Plast Reconstr Surg* 108:938, 2001.
10. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 109:1007, 2007.
11. Nesin M: Genetic basis of preterm birth. *Front Biosci* 12:115, 2007.
12. Elovitz MA, Wang Z, Chien EK, Rychlik DF, Phillippe M: A new model for inflammation-induced preterm birth: the role of platelet-activating factor and Toll-like receptor-4. *Am J Pathol* 163:2103, 2003.
13. Kinzler WL, Kaminsky L: Fetal growth restriction and subsequent pregnancy risks. *Semin Perinatol* 31:126, 2007.
14. Miura K, Yoshiura K, Miura S et al: Clinical outcome of infants with confined placental mosaicism and intrauterine growth restriction of unknown cause. *Am J Med Genet A* 140:1827, 2006.
15. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al: Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 132:171, 2006.
16. Hermansen CL, Lorah KN: Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician* 76:987, 2007.
17. Hamvas A: Inherited surfactant protein-B deficiency and surfactant protein-C associated disease: clinical features and evaluation. *Semin Perinatol* 30:316, 2006.
18. Chen J, Smith LE: Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 10:133, 2007.
19. Bancalari E, Claure N: Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30:164, 2006.
20. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM: Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30:171, 2006.
21. Speer CP: Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 11:354, 2006.
22. Thebaud B: Angiogenesis in lung development, injury and repair: implications for chronic lung disease of prematurity. *Neonatology* 91:291, 2007.
23. Caplan MS, Simon D, Jilling T: The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 14:145, 2005.
24. Abrams ME, Meredith KS, Kinnard P, Clark RH: Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death. *Pediatrics* 120:84, 2007.
25. Scriver CR: The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat* 28:831, 2007.
26. Zurfluh MR, Zschocke J, Lindner M et al: Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat* 2008.
27. Harding CO, Gillingham MB, Hamman K et al: Complete correction of hyperphenylalaninemia following liver-directed, recombinant AAV2/8 vector-mediated gene therapy in murine phenylketonuria. *Gene Ther* 13:457, 2006.
28. Fridovich-Keil JL: Galactosemia: the good, the bad, and the unknown. *J Cell Physiol* 209:701, 2006.
29. Wang X, Kim J, McWilliams R, Cutting GR: Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of the cystic fibrosis mutation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131:237, 2005.
30. Cohn JA, Neoptolemos JP, Feng J et al: Increased risk of idiopathic chronic pancreatitis in cystic fibrosis carriers. *Hum Mutat* 26:303, 2005.
31. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr et al: Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 7:179, 2008.
32. Boucher RC: Cystic fibrosis: a disease of vulnerability to airway surface dehydration. *Trends in molecular medicine* 13:231, 2007.
33. Shcheynikov N, Ko SB, Zeng W et al: Regulatory interaction between CFTR and the SLC26 transporters. *Novartis Found Symp* 273:177, 2006.
34. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB et al: Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of pediatrics* 153:S4, 2008.
35. Cutting GR: Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 6:237, 2005.
36. Howe KL, Wang A, Hunter MM, Stanton BA, McKay DM: TGFbeta down-regulation of the CFTR: a means to limit epithelial chloride secretion. *Exp Cell Res* 298:473, 2004.
37. Pruliere-Escabasse V, Fanen P, Dazy AC et al: TGF-beta 1 down-regulates CFTR expression and function in nasal polyps of non-CF patients. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288:L77, 2005.
38. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD et al: Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 353:1443, 2005.

39. Blackman SM, Deering-Brose R, McWilliams R et al: Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 131:1030, 2006.
40. Mahenthalingam E, Urban TA, Goldberg JB: The multifarious, multireplicon *Burkholderia cepacia* complex. *Nat Rev Microbiol* 3:144, 2005.
41. Boyle MP: Adult cystic fibrosis. *JAMA* 298:1787, 2007.
42. American Academy of Pediatrics Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. The changing concept of sudden infant death syndrome: diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and new variables to consider in reducing risk. *Pediatrics* 116:1245, 2005.
43. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW et al: Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics* 114:234, 2004.
44. Moon RY, Horne RS, Hauck FR: Sudden infant death syndrome. *Lancet* 370:1578, 2007.
45. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics* 111:914, 2003.
46. Guntheroth WG, Spiers PS: The triple risk hypotheses in sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 110:e64, 2002.
47. Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG et al: Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. *JAMA* 296:2124, 2006.
48. Audero E, Coppi E, Mlinar B et al: Sporadic autonomic dysregulation and death associated with excessive serotonin autoinhibition. *Science*, New York, NY 321:130, 2008.
49. Weese-Mayer DE, Ackerman MJ, Marazita ML, Berry-Kravis EM: Sudden Infant Death Syndrome: review of implicated genetic factors. *Am J Med Genet A* 143:771, 2007.
50. Adgent MA: Environmental tobacco smoke and sudden infant death syndrome: a review. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 77:69, 2006.
51. Lannon CL, Sorensen PH: ETV6-NTRK3: a chimeric protein tyrosine kinase with transformation activity in multiple cell lineages. *Semin Cancer Biol* 15:215, 2005.
52. Mosse YP, Laudenslager M, Longo L et al: Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 455:950, 2008.
53. Mora J, Cheung NK, Juan G et al: Neuroblastic and Schwannian stromal cells of neuroblastoma are derived from a tumoral progenitor cell. *Cancer research* 61:6892, 2001.
54. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL: Neuroblastoma. *Lancet* 369:2106, 2007.
55. London WB, Castleberry RP, Matthay KK et al: Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 23:6459, 2005.
56. Brodeur GM, Maris JM: Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott; 2006:933.
57. Attiyeh EF, London WB, Mosse YP et al: Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med* 353:2243, 2005.
58. George RE, Attiyeh EF, Li S et al: Genome-wide analysis of neuroblastomas using high-density single nucleotide polymorphism arrays. *PLoS ONE* 2:e255, 2007.
59. Schleiermacher G, Michon J, Huon I et al: Chromosomal CGH identifies patients with a higher risk of relapse in neuroblastoma without MYCN amplification. *Br J Cancer* 97:238, 2007.
60. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ et al: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 346:1041, 2002.
61. Schilling FH, Spix C, Berthold F et al: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 346:1047, 2002.
62. Rivera MN, Haber DA: Wilms' tumour: connecting tumorigenesis and organ development in the kidney. *Nat Rev Cancer* 5:699, 2005.
63. Hohenstein P, Hastie ND: The many facets of the Wilms' tumour gene, WT1. *Hum Mol Genet* 15 Spec No 2:R196, 2006.
64. Feinberg AP: The epigenetics of cancer etiology. *Semin Cancer Biol* 14:427, 2004.
65. Bjornsson HT, Brown LJ, Fallin MD et al: Epigenetic specificity of loss of imprinting of the IGF2 gene in Wilms tumors. *J Natl Cancer Inst* 99:1270, 2007.
66. Tycko B, Li CM, Buttyan R: The Wnt/beta-catenin pathway in Wilms tumors and prostate cancers. *Curr Mol Med* 7:479, 2007.
67. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ et al: Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 24:2352, 2006.
68. Robison LL, Green DM, Hudson M et al: Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 104:2557, 2005.

Предметный указатель

В алфавитном порядке английского языка

А

α -глюкозидазы дефицит 173
 α -гранулы 128
 α -меланоцитостимулирующий гормон, энергетический баланс 500
 α -частицы 482
 α_1 -антитрипсин
воспаление 69
дефицит 158
генетическая основа 159
накопление белка 38
 α_2 -макроглобулин, воспаление 69
ABO несовместимость, водянка плода 524
ABL ген 317, 319, 320
Absidia spp. 439
AIRE белок, иммунологическая толерантность 234
Akt киназа 98, 332
ALDH2*2 (неактивный аллель ацетальдегиддегидрогеназы) 471
ALK ген 541
Ang1 (ангиопоэтин 1), ангиогенез 109
Ang2 (ангиопоэтин 2), ангиогенез 109
APC ген-супрессор опухолей
рак толстой кишки 350
семейный аденоматозный полипоз толстой кишки 309, 324, 330, 331
АРОВЕС3G, ВИЧ 269
ARF ген-супрессор опухолей 332
Ascaris lumbricoides 386
Aspergillus
fumigatus 438
род 438, 439
ATR (атаксия-телеангиэктазия и Rad3) 329
ATTR (транстиретин амилоида) 283, 284

В

β -каротин 491
 β -катенина ген 317, 324, 330
опухоль Вильмса 546
 β -хемокины 68
 β -частицы 482
 β_2 -микроглобулин, амилоидоз 284
В-клеточная лимфома
ассоциированная со СПИДом 279
вирус Эпштейна–Барр 357
В-лимфоциты
активация 217–220
иммунный ответ 207, 209
иммунологическая толерантность 234–237
лимфоидные органы 211, 212
распознавание антигена 217
СПИД 272
сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия (Брутона) 259–261
Babesia
divergens 442
microti 442
Bacteriodes fragilis 431
BAFF, системная красная волчанка 242
BAK, апоптоз 334
BAX, апоптоз 334, 335
BCL-2 ген
апоптоз 30–32, 334
канцерогенез 348
фоликулярная лимфома 346
Bcl-xl, апоптоз 334
BCR ген 319, 320
BCR-ABL белок-гибрид 319, 320, 346
BH3-only белки, апоптоз 30, 32, 334
BID, апоптоз 334
BMP (костный морфогенетический белок) 92

Bordetella pertussis 415

Borrelia

burgdorferi 380, 430
recurrentis 430
BRAF ген 317
BRCA1 309, 310, 324, 343, 347
BRCA2 309, 310, 324, 343
Brugia sp. 449
Burkholderia cepacia комплекс,
кистозный фиброз 534

С

С-белок 132
С-реактивный белок 82
С-хемокины 68
С1 ингибитора дефицит 264
С2 дефицит 264
С3 дефицит 264
С3 конвертаза 70
С5 конвертаза 70
С3а 70–72
С3b 70
С4а 70
С5а 70–72
СА-125, маркер опухоли 371
Calymmatobacterium donovani 417
Candida spp. 435–437
albicans 435
СС-хемокины 68
рецептор (CCR) 69
CCND1 ген 346
CCR5 69, 154, 390, 401
CCR7 213, 340
CD2 209
CD4 209
CD4+ Т-клетки
ВИЧ-инфекция 270, 275
гиперчувствительность типа IV 230, 231

- иммунный ответ 207, 209, 217, 219
 пролиферация и дифференцировка 230
 CD5 267
 CD8 209
 CD8+ Т-клетки
 ВИЧ-инфекция 274, 275
 иммунный ответ 207, 209, 213
 клеточно-опосредованная
 цитотоксичность 232
 отторжение трансплантата 253, 254
 CD16 210
 CD25, иммунологическая
 толерантность 236
 CD28 209
 CD44 молекула адгезии,
 метастазирование 339
 CD56 210
 CD95, апоптоз 334
 CDK (циклин-зависимая киназа)
 клеточный цикл 94, 321
 протоонкогены 317, 321
 функции 323
CDK4 ген 317, 326
 CDK1 (ингибитор циклин-зависимой
 киназы)
 клеточный цикл 94, 321
 функции 323
CDKN2A ген 326, 347
Ceracia-синдром, кистозный фиброз 534
Chlamydia
 trachomatis 381, 389, 433
 генитальная 433
 передача половым путем 389
 род 381
Clostridium
 botulinum 432
 difficile 432
 perfringens 397, 431, 432
 septicum 431
 sordellii 380
 tetani 432
 род 431
c-MYC онкоген 317, 356
COL1A1 ген 162
COL1A2 ген 162
COL5A1 ген 162
COL5A2 ген 162
Corynebacterium diphtheriae 411
 CREST синдром 241, 250, 251, 253
Cryptococcus neoformans 438
 CTLA-4, анергия 235, 236
Cunninghamella spp. 439
 CX3C-хемокины 68, 69
 CXС-хемокин 68
 CXС-хемокинов рецептор (CXCR) 69
 CXCR4 69
 метастазирование 340
 СПИД 267, 268, 275
 CYP (система ферментов цитохрома
 P-450) 459, 460
 CYP1A1 352
 CYP2E1, метаболизм этанола 471
- D**
 δ-гранулы (плотные) 128, 129
 Δ9-тетрагидроканнабинол 478, 479
 D-димеры 132
 DALY (годы жизни с поправкой
 на инвалидность) 456
Diphyllobothrium latum (солитер рыб)
 386, 446
- E**
 E-кадгерин
 ген 324
 метастазирование 338
 E-селектин, воспаление 54, 55
EBNA-2 ген 356
Echinococcus
 granulosus 446, 447
 род 382, 386, 446
Entamoeba histolytica 388
ERBB1 ген 317, 318
ERBB1 рецептор 94
ERBB2 ген 317, 318, 347, 368, 369
ERBB2 рецептор 94
Escherichia coli
 абсцессы 431
 морфология 380
 ETV6-NTRK3 транскрипт,
 образовавшийся при слиянии 540
 EWS-FLI1 белок 346
EWSR1 ген 346
 EZH2, канцерогенез 348
- F**
 Fas-ассоциированный домен смерти,
 апоптоз 32, 334
 Fas-лиганд, апоптоз 32–34, 236
FBN1 ген 160, 161
FBN2 ген 160
 Fc-рецептор, гиперчувствительность
 типа II 226, 227
 FGF-2 (фактор роста фибробластов 2),
 ангиогенез 326
FGF-3 ген 317
FGFR3 (рецептор фактора роста
 фибробластов 3) 514
 FISH (флуоресцентная гибридизация
 in situ) 199, 200
 FLIP, апоптоз 32, 334
FLT3 ген 316, 317
FMR1 ген 154, 187–189
 FMRP белок 186, 187, 189
 FMS-подобный тирозинкиназный
 рецептор 3, протоонкоген 316, 317
 FOS 98
 Foxp3, иммунологическая
 толерантность 236
Fusobacterium necrophorum 431
- G**
 γ-лучи 482
 γ-хемокины (С-хемокины) 68
 G-белок-связанные рецепторы
 98–100
 воспаление 56, 57
- G-сегментирование 175, 176
 G₁ фаза клеточного цикла 93
 G₁/S точка контроля клеточного
 цикла 93, 94, 322
 роль RB в регуляции 325, 326
 G₂ фаза клеточного цикла 93
 G₂/M точка контроля клеточного
 цикла 93, 94, 322, 323
Giardia lamblia 381
 GM1 ганглиозидоз 167
 GM2 ганглиозидоз 167
 GRB-2 белок 98
 GWAS (исследование полногеномных
 ассоциаций) 152, 197, 198
- H**
Haemophilus ducreyi 389, 417
 NapMap проект 197, 198
 Hedgehog сигнальный путь 514
Helicobacter pylori как канцероген 358
 HER2/Neu 94, 318
HGF протоонкоген 317
 HHV-8 (герпес-вирус человека 8-го
 типа) 277
HRAS протоонкоген 317, 318
HST1 протоонкоген 317
- I**
 I-клеточная болезнь 167
 IgA дефицит изолированный 261, 262
INK4a ген-супрессор опухолей 324,
 332
INT2 ген 317
 IPЕХ заболевание (иммунное
 дерегулирование, полиэндокрино-
 патия, энтеропатия, сцепленные
 с X-хромосомой заболевания) 236
- J**
 JAK2, миелопролиферативные
 заболевания 320
 Janus-киназ семейство, белки 98, 99
 JC вирус, СПИД 277
JUN ген 98
- K**
Klebsiella
 granulomatis 389, 417
 pneumoniae, морфология 380
KRAS онкоген 317, 318
 рак толстой кишки 350
- L**
 L-селектин, воспаление 53, 54
Listeria monocytogenes 412
LKB1 ген-супрессор опухолей 344
LMP-1 ген 356
L-MYC протоонкоген 317, 321
- M**
 M фаза клеточного цикла 93
MAGE семейство генов 360
 MALT, *Helicobacter pylori* 358
MBL2 ген, кистозный фиброз 532

- MC4R (рецептор меланокортина 4), энергетический баланс 501, 502
MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок 1) 68
MDM2 329
MDMX 329
MIP-1 α (воспалительный белок макрофагов 1 α) 68
mir34, повреждение ДНК 328, 329
MLH1 ген 342, 347
MLL ген 346
MSH (α -меланоцитостимулирующий гормон), энергетический баланс 500
MSH2 ген 342
Mucor spp. 439
MYC онкоген 320, 321, 345, 346, 348, 349
Mycobacterium avium-intracellulare комплекс 424
СПИД 276, 277, 424
Mycobacterium tuberculosis 418–426
гранулематозное воспаление 81
клинические признаки 420–422
морфология 422–424
патогенез 418, 420
СПИД 276, 277
эпидемиология 418
- N**
N-ацетил-*p*-бензохинонимин, метаболизм ацетаминофена 475
Neisseria
gonorrhoeae 380, 388, 389, 414, 415
meningitidis 414, 415
NF1 ген 324, 333
NF2 ген 324, 333
N-MYC протоонкоген 317, 320, 321, 347
нейробластома 544, 545
Nocardia
asteroides 414
brasilensis 414
NOD-2 ген, аутоиммунные заболевания 238
Notch путь, ангиогенез 109, 110, 336, 337
NPC1 164, 169
NPC2 164, 169
NPY (нейропептид Y), энергетический баланс 317, 318
NRAS онкоген 317, 318
- O**
Onchocerca volvulus 450, 451
- P**
p14 ген 323, 347
p16 ген-супрессор опухолей 324
p53 ген-супрессор опухолей 324, 327–330
апоптоз 33, 35, 335
гепатоцеллюлярная карцинома 352, 353
маркер опухоли 372
рак 327–330
толстой кишки 350
функции 323
p63 330
p73 330
P-селектин, воспаление 53, 54
PAX6 ген, опухоль Вильмса 546
PBGFB ген 317
PD-1, анергия 235, 236
PDGFRB ген 317
Peptostreptococcus spp. 431
PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа) 98
PI3K/АКТ сигнальный путь 332
Plasmodium
falciparum 440–442
malariae 440
ovale 440
vivax 440
род 381, 440–442
жизненный цикл и патогенез 440, 441
морфология 441, 442
резистентность организма 441
эпидемиология 440
Pneumocystis jiroveci 276
Porphyromonas spp. 431
Prevotella spp. 431
PTCH ген-супрессор опухолей 333
PTPN-22 ген, аутоиммунитет 237
PYY (пептид YY), энергетический баланс 502, 503
- R**
RAG-1 (активирующий рекомбинацию ген 1) 208
RAG-2 (активирующий рекомбинацию ген 2) 208
RAR (рецепторы ретиноевой кислоты) 492
RAS онкоген 317–319, 348, 349
RB
белок 94, 158, 325–327
ген-супрессор опухолей 309, 323–327
карман 326
RBP (ретинолсвязывающий белок) 491
RET протоонкоген 316, 317
Rh-иммунизация 524
Rh-несовместимость, водянка плода 523, 524
Rhizopus spp. 439
RXR (ретиноидный X-рецептор) 460
- S**
S-белок 132
SAA (сывороточный амилоид А) белок 281–283
SAP ген 362
SFTBC ген 520
SFTPB ген 520
SHOX ген, синдром Тернера 184, 185
SIS протоонкоген 317
SMAD рецептор 332
Smad (цитоплазматический фактор транскрипции) 96
SMAD2 ген 324
SMAD4 ген 324, 332
SNAIL, метастазирование 341
SOS фактор 98
SRY ген 182
Staphylococcus aureus 410
Streptococcus
agalactiae 410
mutans 410, 411
pneumoniae 410, 411
морфология 380
pyogenes 392, 408–411
Strongyloides stercoralis 446
- T**
Т-клетки
CD4+
ВИЧ-инфекция 270, 275
гиперчувствительность типа IV 230, 231
иммунный ответ 207, 209, 217, 219
пролиферация и дифференцировка 230
CD8+
ВИЧ-инфекция 274, 275
иммунный ответ 207, 209, 213
клеточно-опосредованная цитотоксичность 232
отторжение трансплантата 253, 254
Т-клеточная лейкемия взрослого, вирус Т-клеточной лейкемии человека типа I 354, 355
Т-клеточная острая лимфоидная лейкемия, генетическая основа 346
Т-клеточный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция 270–272
Т-клеточный рецептор (TCR) 208
Т-лимфоциты
активация 208, 209, 217, 218, 220
анергия 235, 236
естественные киллеры 210, 211
иммунный ответ 207–209
иммунологическая толерантность 234–237
лимфоидные органы 211, 212
наивные 212, 213, 218
пролиферация и дифференцировка 218
распознавание антигена 216–220
регуляторные 235, 236
рециркуляция 212, 213
хелперные
гиперчувствительность замедленного типа 230, 231
гиперчувствительность типа I 221, 222
иммунный ответ 207, 208, 217, 219
пролиферация и дифференцировка 230, 231
хроническое воспаление 79

- цитотоксические
 иммунный ответ 207, 208
 иммуносупрессия 362
 клеточно-опосредованная
 цитотоксичность 232, 233
 отторжение трансплантата 253, 254
 противоопухолевый эффект 361
 распознавание опухолевых антигенов 359, 360
 эффекторные 212, 213, 218
 ответ дифференцированных клеток 231–233
- Taenia*
saginata 446
solium 446
- TCR (Т-клеточный рецептор) 208
- TGFA* ген 317
- Т_H-клетки
 гиперчувствительность замедленного типа 230, 231
 гиперчувствительность типа I 223
 иммунный ответ 207, 208, 217, 219
 пролиферация и дифференцировка 230, 231
- Т_H1-клетки
 гиперчувствительность замедленного типа 231, 232
 туберкулез 419, 420
- Т_H2-клетки, гиперчувствительность типа I 223, 224
- Т_H17-клетки, гиперчувствительность типа I 231, 232
- Tie2, ангиогенез 109
- TMPRSS2* ген, аденокарцинома предстательной железы 347
- TNM система, определение стадии опухоли 366
- Toll-подобный рецептор
 TLR-4, преждевременные роды 517
 воспаление 49, 56, 57
 врожденный иммунитет 206
 септический шок 143
 системная красная волчанка 242, 243
- TORCH инфекция перинатальная 523
- Toxocara canis* 382
- Toxoplasma gondii* 381
 СПИД 276
- Treponema pallidum*, гранулематозное воспаление 81
- Trichinella spiralis* 447, 448
- Trichomonas vaginalis* 381, 389
- Trypanosoma*
brucei gambiense 444
brucei rhodesiense 444
cruzi 445
- TWIST, метастазирование 341
- U**
UBE3A ген 191
- Ureaplasma*
urealyticum 389
- род 381
- V**
Varicella zoster вирус 403
 VDRL-тест 428
VHL ген 325, 333, 347
- W**
 WAGR синдром 501
 опухоль Вильмса 545
 WNT сигнальный путь
 APC 330, 331
 протоонкогены 317
 WNT/ β -катенина сигнальный путь, регенерация 100
Wolbachia spp. 450
WT1 ген-супрессор опухолей 324, 333
 опухоль Вильмса 546
Wuchereria bancrofti 449
- X**
 X-инактивация 182
 X-рецептор ретиноидный (RXR) 460
 X-хроматин 182
XIST ген 182
- Y**
 Y-хромосома, специфическая мужская область 182
Yersinia pestis 417

В алфавитном порядке русского языка

- 1,3-бутадиен, профессиональные риски 467
 1,25-дигидроксивитамин D 494, 495
 2,3,7,8-тетрахлор-дibenзо-*p*-диоксин, профессиональные риски 467
 3,4-метилendioксиметамфетамин 478
 5-гидрокситриптамин, воспаление 62, 63
 5-гидроксиэйкозатетраеновая кислота, воспаление 64
 7-дегидрохолестерин 511, 512
 25-гидрoвитамин D 494, 495
- А**
 Абerrантная экспрессия клеточных белков как опухолевых антигенов 359
 Абсцесс 74–76
 анаэробный 431
 в брюшной полости 431
 легкого, стафилококковый 410
 Авария автомобильная, механические травмы 479
 Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (Брутона) 259–261
 Агенезия 513
 Агенты
 алкилирующие как канцерогены 351
 ассоциированные
 с профессиональной деятельностью 308
 ацилирующие как канцерогены 351
 в сигаретном дыме 469
 инфекционные
 бактерии 378–380
 вирусы 378, 379
 механизмы повреждения 390, 391
 входные ворота 384–386
 гельминты 378, 381, 382
 грибы 378, 381
 категории 378–382
 механизмы развития инфекции 390–405
 передача 388, 389
 половым путем 388, 389
 повреждение клеток 12, 13
 прионы 378
 простейшие 378, 381
 распространение и диссеминация 387, 388
 специальные методы выявления 382
 средства биотерроризма 383, 384
 уклонение от иммунной системы 393–395
 эктопаразиты 382
 механизмы повреждения 391–393
 канцерогенные см. Канцерогенные агенты
 микробные 351, 354
 Helicobacter pylori 358
 ДНК-вирусы онкогенные 355
 РНК-вирусы онкогенные 354
 радиационные 353, 485–487
 токсичные, хроническое воспаление 77
 химические
 врожденные аномалии 514
 повреждение клеток 12
 токсичность 458
 экологические 307
 Агранулоцитоз, гиперчувствительность типа II 226
 Агрегация тромбоцитов 128, 129
 Адаптация клеточная 6–12
 атрофия 9–11
 гиперплазия 8, 9
 гипертрофия 6–8
 метаплазия 11, 12
 определение 5, 6
 Адаптерные белки, передача сигналов 98
 Адгезивные гликопротеины
 во внутриклеточном матриксе 103–105
 Адгезии молекулы, эндотелиально-лейкоцитарные 53–55
 Адгезины 392
 Адгезия
 бактерий к клеткам
 организма-хозяина 392
 лейкоцитов
 воспаление 53–55
 дефицит 55, 61
 тромбоцитов 128, 129
 Аденовирус, структура 379
 Аденозиндезаминазы дефицит 158, 263
 Аденозинмонофосфат 3',5'-циклический 98, 100
 Аденозинтрифосфата истощение, повреждение клеток 19, 20
 Аденокарцинома 293
 желудка, *Helicobacter pylori* 358
 предстательной железы 346, 347
 толстой кишки, морфология 296
 Аденома 292, 293
 печени, оральные контрацептивы 474, 475
 плеоморфная 293
 толстой кишки 350
 щитовидной железы 296
 Адипонектин, энергетический баланс 500, 502

- Адиipoциты, энергетический баланс 501, 502
- Азокрасители как канцерогены 351, 352
- Азооспермия, муковисцидоз 534, 536
- Азота активные формы
ишемически-реперфузионное повреждение клеток 26
лейкоцит-опосредованное повреждение тканей 59
фагоцитоз 58
- Азота диоксид как загрязнитель воздуха 461
- Азота оксид
воспаление 62, 66, 67
повреждение клеток 22
фагоцитоз 58, 59
- Азурофильные гранулы, воспаление 69
- Акантоз пигментно-сосочковый, рак 365, 366
- Активатор плазминогена
тканевый 126–128, 132, 133
фибринолиз 132, 133
- Активаторы транскрипции, протоонкогены 317
- Активации пролиферации пероксисом рецепторы 492
- Активируемые протеазами рецепторы 131, 132
воспаление 71, 72
- Активирующий рекомбинацию ген (RAG)
RAG-1 208
RAG-2 208
- Активность процессов пролиферации тканей 88
- Активные формы азота
ишемически-реперфузионное повреждение клеток 26
лейкоцит-опосредованное повреждение тканей 59
фагоцитоз 58
- Активные формы кислорода
воспаление 62, 66
лейкоцит-опосредованное повреждение тканей 59
метаболизм этанола 471
повреждение клеток 21–24
ишемически-реперфузионное старение клеток 44, 45
токсичность 459
фагоцитоз 58
- Актиномицеты 408
- Алдрин, профессиональные риски 467
- Алкаптонурия 40, 174
- Алкилирующие агенты как канцерогены 351
- Алкоголизм
недостаточное питание 487
острое отравление 471, 472
хроническое отравление 472
- Алкоголь
воздействие 470–472
- зависимость
рак 307
эпидемиология 470
содержание в крови 470
тератоген 514
- Алкогольдегидрогеназа 470, 471
- Алкогольная фетопатия 514
- Алкогольные заболевания печени 472
патогенез 471
- Алкогольный гиалин 39
- Алкогольный панкреатит 472
- Алкогольный синдром плода 472, 514
- Аллель
ацетальдегиддегидрогеназы неактивный (ALDH2*2) 471
доминантно-негативный 156
- Аллель-специфическая полимеразная цепная реакция 195
- Аллергены 222, 223
- Аллергические заболевания, хроническое воспаление 77
- Аллергический бронхолегочный аспергиллез 438
- Аллергия 221–225
неатопическая 225
- Аллотрансплантат, отторжение 253–257
кроветворные стволовые клетки 257, 258
механизмы 253–255
острое 255, 256
паренхиматозные органы 257
почка 255–257
профилактика 257
сверхострое 255, 256
хроническое 256
- Альбинизм 159
- Альвеолярное повреждение диффузное вследствие шока 146
- Альгинат, муковисцидоз 533
- Амастигота, лейшманиа 443
- Амебовидная миграция, метастазирование 339
- Амиды как канцерогены 351
- Амилин, энергетический баланс 503
- Амилоид
окрашивание 281, 282, 285
определение 281
старение 284, 285
физическая природа 281, 282
химическая природа 281, 282
эндокринный 284, 285
языка 286
- Амилоидная полинейропатия семейная 285
- Амилоидный белок 280–282
A β 282
AA 281, 283, 284
AL 281, 283, 284
- Амилоидоз 39, 280–287
ассоциированный с гемодиализом 284, 285
вторичный 82, 282, 284
диагностика 286, 287
- дискразия иммуноцитов 283, 284
желудочно-кишечный 286
классификация 283–285
клинические признаки 286, 287
локализованный 284, 285
морфология 285, 286
наследственный 284, 285
патогенез 282, 283
первичный 283, 284
печени 286
почек 285, 286
прогноз 287
свойства амилоидных белков 281, 282
селезенки 286
сенильный сердца 285
системный 284, 285
сердца 286
системный 283–285
реактивный 284
сенильный 284, 285
языка 286
- Амины
ароматические как канцерогены 351, 352
вазоактивные
воспаление 62, 63
гиперчувствительность типа I 223
- Амнион, узелки 512
- Амниотические тяжи 511, 512
- Амплификация генов, злокачественные опухоли 347
- Амфетамины, злоупотребление 476, 478
- АМФ-зависимая протеинкиназа 344
- Анаболические стероиды, побочные эффекты 475
- Анализ
РНК 201, 202
сцепления 196, 198
- Анальгетическая нефропатия 476
- Анаплазия 296–298, 305, 367
опухоль Вильмса 547, 548
- Анафазное отставание 176
- Анафилаксия 70
системная 225, 226
- Анафилактический шок 142
- Анафилатоксины 63, 70, 222
- Анаэробные бактерии 431–433
- Ангиобласты 107
- Ангиогенез 107–110
белки внеклеточного матрикса как регуляторы 109, 110
заживление ран 110, 112, 114
канцерогенез 314, 335–337
предсуществующие сосуды 107, 108
рост нового сосуда 110
факторы роста и рецепторы 108, 109
хроническое воспаление 77
эндотелиальные клетки-предшественники 108
- Ангионевротический отек наследственный 264

- Ангиопоэтин 1 (Ang1), ангиогенез 109
 Ангиопоэтин 2 (Ang2), ангиогенез 109
 Аневризма, тромбоз 134
 Анемия
 апластическая, опухоль 365
 водянка плода 524, 525
 гемолитическая аутоиммунная 226, 228
 пернициозная, гиперчувствительность типа II 228
 серповидно-клеточная
 генетическая основа 154, 155
 тромбоз 134
 Фанкони 342, 343
 Анергия 235, 236
 Анеуплоидия 176
 Анкилостома 386
 Анкирин 158
 Аннексин V, апоптоз 30
 Аноиксис, апоптоз 339
 Аномальный гемоглобин,
 серповидно-клеточная анемия 154
 Анорексия нервная 490
 Антивирусная защита, врожденный иммунитет 206
 Антиген
 дифференцировка 361
 захват 217, 218
 защитный, сибирская язва 413
 лейкоцитарный человека
 аллели
 отторжение трансплантатов 255
 синдром Шегрена 248, 249
 аутоиммунитет 237
 гаплотип 215
 комплекс
 иммунный ответ 212–215
 связь заболеваний с 215, 216
 молекулы, иммунный ответ 212–215
 совместимость
 при трансплантации 257
 онкофетальный 360, 361, 372
 опухолевый 358–361
 опухолеспецифический 359
 опухоль-ассоциированный 359
 презентация 213, 215–217
 простат-специфический 371
 процессинг 215
 рака яичка 360
 распознавание 208, 216, 217
 секвестрированный 237
 Антигенная вариабельность 393, 394
 Антигенная маскировка, уклонение от иммунной защиты 362
 Антикоагулянт волчаночный 241
 Антикоагулянтные эффекты эндотелия 127
 Антикоагулянтный синдром, системная красная волчанка 135
 Антинейтрофильные цитоплазматические антитела, васкулит 228
 Антиоксидант 66
 витамины 498, 505
 удаление свободных радикалов 22, 23
 Антипротеазы, воспаление 69
 Антиретровирусная лекарственная терапия ВИЧ-инфекции 279, 280
 Антитела 207, 209
 антифосфолипидные, системная красная волчанка 241
 антиядерные
 васкулит 228
 системная красная волчанка 239–243, 247
 системный склероз 250, 251
 противоопухолевые эффекторные механизмы 361, 362
 секреция 219, 220
 цитоплазматические
 антинейтрофильные, васкулит 228
 Антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность 210, 226
 Антитромбин III 127, 128, 132
 Антитромботические события 126, 127
 Антитромботические эффекты эндотелия 126–128
 Антифибринолитические эффекты эндотелия 128
 Антифосфолипидные антитела, системная красная волчанка 241
 Антифосфолипидный синдром 135
 вторичный 242
 Антиципация, синдром ломкой X-хромосомы 188
 Антиядерные антитела
 васкулит 228
 системная красная волчанка 239–243, 247
 системный склероз 250, 251
 Антракос 39
 Аортальная дилатация, синдром Марфана 161
 Аплазия 513
 Апластическая анемия, опухоль 365
 Апоптоз 27–35
 p53-индуцированный 329
 биохимические признаки 29, 30
 внешний (инициированный рецептором смерти) путь 31, 32
 внутренний (митохондриальный) путь 30, 31
 заболевания, ассоциированные с нарушениями процессов апоптоза 34
 иммунологическая толерантность 235, 236
 индуцированный рецепторами TNF 33, 34
 клинико-патологические взаимосвязи 33–35
 механизмы 30–33
 морфологические изменения 14, 15, 28, 29
 неправильное свертывание белков 28, 33
 обзор 5, 12
 опосредованный цитотоксическими Т-лимфоцитами 34
 определение 27
 патологические состояния 28
 повреждение ДНК 28, 33
 потеря факторов роста 33
 причины 27, 28
 регуляторные гены, канцерогенез 312
 регуляция клеточных популяций 87
 удаление мертвых клеток 33
 уклонение от иммунной защиты 362
 уклонение при канцерогенезе 314, 333–335
 фаза запускающая 32
 физиологический 27, 28
 Апоптозные тельца 15, 27–29, 33
 Апоптосомы 31
 Арахидоновая кислота
 гиперчувствительность типа I 224
 метаболиты, воспаление 55, 62–64
 Арахнодактилия контрактурная врожденная 160
 Ароматические амины как канцерогены 351, 352
 Артериальный тромб 136, 137
 Артрит
 иммунные комплексы 229
 реактивный 229
 ревматоидный,
 гиперчувствительность типа IV 231
 системная красная волчанка 240, 246
 хронический, болезнь Лайма 431
 Артрохалазический тип синдрома Элерса–Данло 162
 Артюза реакция 229, 230
 Асбест
 как канцероген 308
 пневмокониоз 467
 Аскорбиновая кислота 438
 дефицит 498
 токсичность 498
 функции 498
 Аспартилглюкозаминурия 167
 Аспергиллез 438, 439
 аллергический бронхолегочный 438
 инвазивный 438, 439
 поражения 439
 Аспергиллома 438
 Аспирин
 механизм действия 64, 65
 побочные эффекты 475, 476
 Астроглиоз, синдром внезапной детской смерти 537
 Атаксия
 спиноцеребеллярная 186
 Фридрейха 186

- Атаксия-телеангиэктазия 44, 309, 342
и Rad3 (ATR) 329
мутантная (ATM) 323, 329, 342
- Атеросклероз 38
артериальный тромбоз 137
диета 505
заместительная гормональная
терапия 473
курение 468
хроническое воспаление 76, 77
- Атипичное наследование моногенных
заболеваний 155, 185–192
геномный импринтинг 190–192
гонадный мозаицизм 192
мутации в митохондриальных генах
189, 190
наследственная оптическая
нейропатия Лебера 190
синдром
Ангельмана 191, 192
ломкой X-хромосомы 154, 186
Прадера–Вилли 191, 192
тринуклеотидные повторы 156,
186–189
- Атмосферного воздуха загрязнение
460, 461
- Атопия 225
- Атрофия 9–11
денервационная 10
дентаторубральная
и паллидолюжисовая 186
коричневая 11
механизмы развития 11
мышечная спинобульбарная 186
определение 9
от бездействия 9, 10
от давления 10
патологическая 9
причины 9, 10
- Аутоантитела, системная красная
волчанка 229, 239–242
- Аутоиммунитет
ген предрасположенности 237
иммунологическая толерантность
234–237
инфекции 237, 238
механизмы 237–239
определение 206, 233
- Аутоиммунная гемолитическая
анемия 226, 228
- Аутоиммунная тромбоцитопеническая
пурпура 228
- Аутоиммунные болезни 233–253
HLA аллели 215
воспаление
острое 50
хроническое 77
воспалительные миопатии 241, 253
клинические признаки 233, 234
комбинированное поражение
соединительной ткани 253
красная волчанка
лекарственно-индуцированная
240, 241, 248
- подострая кожная 248
системная 239–248
аутоантитела 229, 239–242
диагностические критерии 239,
240
клинические признаки 229, 244,
247
морфология 244–247
эпидемиология 239
этиология и патогенез 242–244
хроническая дискоидная 247
несостоятельный апоптоз 35
общая характеристика 239
органоспецифические 234
синдром Шегрена 241, 248–250
системные (генерализованные) 234
системный склероз 241, 250–253
узелковый полиартериит и другие
васкулиты 229, 253
эпидемиология 233
- Аутоиммунный лимфопролифера-
тивный синдром 237
- Аутоиндуцирующие пептиды 391
- Аутокринный сигнал 97
- Аутосомно-доминантные заболевания
155, 156
- Аутосомно-доминантные синдромы
наследственные 309
- Аутосомно-рецессивные синдромы
наследственные 309
- Аутосомы, цитогенетические
заболевания 178–181
- Аутофагические вакуоли 11, 35
- Аутофагия 6, 11, 12, 35
опухолевые клетки 345
- Аутофаголизосома 35
- Афлатоксин и гепатоцеллюлярная
карцинома 352, 438, 505
- Ахондроплазия 514
- Ацетальдегид, метаболизм этанола
470, 471
- Ацетальдегиддегидрогеназа 470, 471
- Ацетаминофен, токсичность 475
- Ацетилсалициловая кислота
отравление 475, 476
побочные эффекты 475
- Ацидоз молочный вследствие шока
146
- Ацилирующие агенты
как канцерогены 351
- Аэробный гликолиз, канцерогенез 344
- Аэрозоли кислотные как загрязнители
воздуха 461
- Б**
- Бабезиоз 412, 413
- Базальные мембраны 102, 103
- Базофил, гиперчувствительность
типа I 222, 223
- Бактериальная вирулентность 391
- Бактериальное повреждение,
механизм 391
- Бактериальные инфекции 407–435
абсцессы 431
- актиномицеты 408
анаэробные 431–433
болезнь Лайма 430
венерическая гранулема 417
возвратный тиф 430
глобальное бремя болезней 456
грамотрицательные 408, 414
грамположительные 408
дифтерия 411
зоонозные 408
кишечные 408
клещевой тиф 434, 435
кlostридиальные 408, 431
коклюш 415
комплекс *Mycobacterium
avium-intracellulare* 424
контагиозные детские 408
лепра 425
листериоз 412
микобактерии 408, 418
нейссерии 414
нокардиоз 414
облигатные внутриклеточные 433
пиогенные кокки 408
пятнистая лихорадка Скалистых
гор 435
риккетсиоз 434, 435
сибирская язва 384, 412
синегнойная палочка 416
сифилис 426
СПИД 276
стафилококковые 408
стрептококковые и энтерококковые
410
сыпной тиф 434, 435
трепонемные (спирохетозные) 408,
426–431
туберкулез 418
хламидийные 433
чума 417
шанкرويد (мягкий шанкр) 417
- Бактериальный экзотоксин 392
- Бактериальный эндотоксин 392
- Бактерии 378–381
адгезия к клеткам организма-
хозяина 392
анаэробные 431–433
вирулентность 391, 392
внутриклеточные
вирулентность 392
облигатные 381, 433–435
факультативные 381
грамотрицательные 379
грамположительные 379
классификация 379
колонизация 380
механизмы бактериального
повреждения 391–393
передающиеся половым путем 389
пиогенные 74
плотоядные 410
структура 379, 380
энтерогенные 385
- Бактериофаги 391

- Бактерицидный, повышающий проницаемость белок 59
- Баланит 437
- Бара тельце 182
- «Барабанные палочки», рак 365, 366
- Бедность и недостаточное питание 487
- Беквита–Видемана синдром при опухоли Вильмса 546
- Белково-энергетическая недостаточность 487–491
- Белковые болезни накопления 39
- Белковые капли реабсорбции в проксимальных почечных канальцах 38
- Белок
- 4.1, нарушение 158
- AIRE, иммунологическая толерантность 234
- BCR-ABL 319, 320, 346
- BH3-only, апоптоз 30, 32, 334
- C-реактивный 82
- EWS-FLI1 346
- FMRP 186, 187, 189
- GRB-2 98
- RB 94, 158, 325–327
- адаптерный, передача сигналов 98
- активатор гуанозинтрифосфатазы (GAP) 318
- амилоидный 280–282
- Аβ 282
- AA 281, 283, 284
- AL 281, 283
- предшественник 282
- бактерицидный, повышающий проницаемость 59
- Бенс-Джонса, амилоидоз 283
- витамин D-связывающий (DBP) 494
- внеклеточного матрикса, ангиогенез 109, 110
- внутриклеточное накопление 38, 39
- гормонсвязывающий
- паратиреоидный, гиперкальциемия при злокачественных опухолях 364, 365
- гуанозинтрифосфатсвязывающий, активированный, протоонкоген 318
- дериват очищенный 232
- из семейства Janus-киназ 98, 99
- ингибирующий апоптоз 334
- кислый секретлируемый, обогащенный цистеином (SPARC) во внеклеточном матриксе 106
- клеточная повышенная или аберрантная экспрессия как опухолевых антигенов 359
- клеточной адгезии во внеклеточном матриксе 104
- макрофагов 1α воспалительный 68
- морфогенетический костный (BMP) 92
- неправильно свернутый, апоптоз 28, 33, 34
- накопление 28
- основной главный фагоцитоз 59
- хроническое воспаление 80
- острой фазы 82
- повреждение клеток 19, 25
- прионный 378
- амилоидоз 282
- развернутый ответ 20, 33, 34
- распад, апоптоз 29
- регуляторный ядерный, протоонкогены 317
- ретинолсвязывающий (RBP) 491
- свертывание 34
- связывающий инсулиноподобный фактор роста 1, ожирение 503, 504
- сигнальной трансдукции, онкогены 317–319
- синдрома Вискотта–Олдрича 263
- снижение содержания, отек 122
- содержащий гомеобокс 516
- структурный, дефекты 160–163
- сурфактанта 520
- сывороточного амилоида А (SAA) 82
- хемоаттрактантный моноцитарный 1 (MCP-1) 68
- цитоскелета, накопление 39
- Белый инфаркт 141
- Бензол
- как канцероген 308
- профессиональные риски 467
- Бенс-Джонса белок, амилоидоз 283
- Беременность
- кокаин 477
- курение 470
- потребление алкоголя 472
- токсемия 518
- Бериллий
- как канцероген 308
- пневмокониоз 467
- Беркитта лимфома
- вирус Эпштейна–Барр 356, 357
- генетическая основа 320, 345, 346
- Бернара–Сулье синдром 128
- Бесплодие, кистозный фиброз 534
- Бёрнет, Макфарлейн 358
- Бикарбонаты, кистозный фиброз 531, 532
- Билирубин, внутриклеточное накопление 41
- Биоаэрозоль как загрязнитель воздуха в помещении 462
- Биоинформатика 150
- Биопсия
- опухолей тонкоигольная аспирационная 367
- рака 367
- сторожевого лимфоузла, карцинома молочной железы 303
- Биотерроризм 383
- Биотин, функции 499
- Бито пятна 493
- Бифенилы полихлорированные, профессиональные риски 466, 467
- Бластема, регенерация 100
- Блума синдром 309, 310, 342
- Болезнь(и) *см. также* Заболевания(я)
- I-клеточная 167
- ассоциированные с питанием 487–506
- белково-энергетическая недостаточность 487–490
- дефицит
- витаминов 491–499
- микроэлементов 500
- кахекия 489, 490
- маразм и квашиоркор 488, 489
- недостаточное питание 487, 488
- нервная анорексия и булимия 490, 491
- ожирение 499–504
- ассоциированные с факторами окружающей среды 456–487
- алкоголь 470–472
- воздействие табака 467–470
- глобальное бремя болезней 456, 457
- загрязнение
- воздуха 460–462
- металлами 462–466
- изменения климата 457, 458
- история вопроса 456
- механическая травма 479, 480
- наркотики 476–479
- определение 456
- повреждения лекарственными средствами 473–476
- поражение ионизирующей радиацией 482–487
- профессиональные риски 466, 467
- термическое повреждение 480–482
- токсичность химических и физических агентов 458–460
- электрическое повреждение 482
- эпидемиология 456
- аутоиммунные 233–253
- HLA аллели 215
- воспаление
- острое 50
- хроническое 77
- воспалительные миопатии 241, 253
- клинические признаки 233, 234
- комбинированное поражение соединительной ткани 253
- красная волчанка
- лекарственно-индуцированная 240, 241, 248
- подострая кожная 248
- системная 239–248
- аутоантитела 229, 239–242
- диагностические критерии 239, 240
- клинические признаки 229, 244, 247

- морфология 244–247
эпидемиология 239
этиология и патогенез 242–244
хроническая дискоидная 247
несостоятельный апоптоз 35
общая характеристика 239
органоспецифические 234
синдром Шегрена 241, 248–250
системные (генерализованные) 234
системный склероз 241, 250–253
узловатый полиартериит и другие васкулиты 229, 253
эпидемиология 233
Виллебранда 128
Вольмана 167
гиалиновых мембран 519–521
Гирке 173
Гоше 167, 169–171
гранулематозная хроническая 61
Грейвса, гиперчувствительность типа II 227, 228
декомпрессионная 140
детская пятая (инфекционная эритема), перинатальная инфекция 523
Дункана 407
иммунных комплексов системная 228, 229
инфекционные 378–451
анализ генетических изменений 193
бактериальные 407, 435
абсцессы 431
болезнь Лайма 430, 431
венерическая гранулема 417, 418
возвратный тиф 430
дифтерия 411, 412
клещевой тиф 434, 435
кlostридиальные 408, 431–433
коклюш 415, 416
комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare* 424, 425
лепра 425, 426
листериоз 412
нейссерии 414, 415
нокардиоз 414
пятнистая лихорадка Скалистых гор 435
риккетсиоз 434, 435
сибирская язва 383, 384, 408, 412, 413
синегнойная палочка 416
сифилис 426–430
стафилококковые 408–410
стрептококковые и энтерококковые 410, 411
сыпной тиф 434, 435
туберкулез 418–424
хламидийные 433, 434
чума 417
шанкرويد (мягкий шанкр) 417
вирусные 398–407
арбовирусные и геморрагические лихорадки 398, 401
ветряная оспа 403
вирус простого герпеса 401–403
Эпштейна–Барр 405–407
гепатит В 405
инфекционный паротит 399, 400
корь 399
лихорадка Западного Нила 400, 401
полиовирус 400
цитомегаловирус 403–405
глобальное бремя болезней 456, 457
глобальное потепление 457, 458
грибковые 435–439
аспергиллез 438, 439
зигомикоз 439
кандидоз 435–437
криптококкоз 437, 438
новые 382, 383
паразитарные 440–451
африканский трипаносомоз 444, 445
бабезиоз 442
болезнь Чагаса 445
лейшманиоз 442–444
лимфатический филяриатоз 449, 450
малярия 440–442
онхоцеркоз 450, 451
стронгилоидоз 446
трихинеллез 447, 448
цистицеркоз и эхинококкоз 446, 447
шистосомоз 448, 449
патогенез 378–398
распространяющиеся 457
итай-итай 466
Кеннеди 186
кессонная 140
коллагеновые 239
кошачьих царапин, гранулематозное воспаление 81
Краббе 167
Крона
гранулематозное воспаление 81
реакция гиперчувствительности типа IV 231
Лайма 380, 430, 431
МакАрдила 173
Мачадо–Джозефа 186
Микулича 249, 250
Минамата 465
накопления белковые 39
гликогена 39, 167, 171–174
лизосомные 165–173
Гоше 167, 169, 170
мукополисахаридоз 167, 171
Ниманна–Пика тип С 38, 169
типы А и В 167–169
Тяя–Сакса 153, 167, 168
Ниманна–Пика тип С 38, 169
типы А и В 167–169
остаточная минимальная, обнаружение 369
печени жировая неалкогольная, ожирение 504
Помпе 167, 173
Риттера 410
Сандхоффа 167
сердца
алкоголизм 472
глобальное потепление 458
ишемическая
глобальное бремя болезней 456
заместительная гормональная терапия 473
ожирение 504
системная красная волчанка 246, 247
нежелательные эффекты лекарственных средств 474
оральные контрацептивы 474
профессиональные риски 466
системный склероз 252
сывороточная 228, 229
Тяя–Сакса 153, 167, 168
вишнево-красное пятно в макуле 168
«трансплантат против хозяина» 258
Фабри 167
Хансена 425, 426
Хантингтона 186
хроническая гранулематозная 61
цереброваскулярные
глобальное бремя болезней 456
глобальное потепление 458
Чагаса 445
Боль 48, 76
воспалительные реакции 73
Бородавчатый эндокардит 136
Боррелиоз 430
Ботулотоксин 432
Брадикинин, воспаление 71, 72
Бронхолегочная дисплазия, респираторный дистресс-синдром новорожденных 521
Бронхопневмония герпетическая 403
Бронхоэктаз, кистозный фиброз 535
Брутона
агаммаглобулинемия 259
тирозинкиназа (Btk) 259
Брюшины псевдомиксома 303
Булимия 490
- В**
Вагинит кандидозный 436
Вазоактивные амины
воспаление 62, 63

- гиперчувствительность типа I 223
- Вазодилатация
- воспаление 50, 51, 73
- вследствие шока 146
- Вакуоли
- аутофагические 11, 35
- дистрофия, повреждение клеток 14
- Вальпроевая кислота, эмбриопатия 516
- Варбурга эффект 344
- Варибельная экспрессивность 155
- Варибельность антигенная 393, 394
- Варибельный поверхностный гликопротеин, африканский трипаносомоз 444
- Вариации количества копий (CNV) 150, 200
- Вариолиформный пустулез Капоши 402, 403
- Васкулит 125
- ANCA 228
- иммунокомплексный 229, 230
- неинфекционный 253
- опосредованный иммунными комплексами 229, 230
- отторжения 255, 256
- тромбоз 133
- Васкулогенез 107
- Везикуло-вакуолярные органеллы 51
- Вейбеля–Паладе тельца, воспаление 54
- Велокардиофациальный синдром 181
- Венозная тромбоземболия, заместительная гормональная терапия 473
- Венозный тромбоз 136, 137
- злокачественные опухоли 365
- Венула с высоким эндотелием 212, 213
- Вернера синдром 42–44
- Вернике–Корсакова синдром 472
- Ветряная оспа 403
- Взвеси
- загрязнение воздуха 461, 462
- профессиональные риски 466
- Виллебранда болезнь 128
- Виллебранда фактор 127, 128
- Вильмса опухоль(и) 333, 545
- клинические симптомы 547
- морфология 547
- патогенез и генетические аспекты 545
- синхронные и метасинхронные 545
- эпидемиология 545
- Виментиновые филаменты 39
- Винилхлорид
- как канцероген 308
- профессиональные риски 467
- Вино красное, ресвератрол 472
- Вирулентность внутриклеточных бактерий 391, 392
- Вирус(ы) 378
- JS, СПИД 277
- Т-клеточной лейкемии человека типа 1 (HTLV-1) 354
- varicella zoster* 403
- ветряной оспы 403
- врожденные аномалии 514
- гепатита
- В (HBV), онкогенез 357, 358
- С (HCV), онкогенез 357, 358
- ДНК-содержащий, онкогенный 355–358
- иммунодефицита человека (ВИЧ) 265–280, 389 *см. также*
- Синдром, приобретенного иммунодефицита
- влияние антиретровирусной лекарственной терапии 279
- возникновение и течение болезни 273–276
- жизненный цикл 267–270
- иммунный ответ 274
- инфицирование
- Т-клеток 267–270
- других клеток 271, 272
- клиническая латентность 274, 275
- клинические признаки 276–279
- механизм Т-клеточного иммунодефицита 270–272
- морфология 280
- оппортунистические инфекции 276, 279
- опухоли 277, 278
- патогенез 267–273
- поражений центральной нервной системы 273, 279
- первичная инфекция 273, 274
- прогноз 280
- пути передачи 265, 266
- репликация 268–270
- свойства 266, 267
- строение 266, 267
- туберкулез 276, 277, 421, 422
- формы 266
- хроническая инфекция 274, 275
- эпидемиология 265, 266
- индуцирующий синцитий 270
- классификация 378
- кори 399
- лихорадки Западного Нила 400
- механизмы развития инфекции 390, 391
- онкогенный, производный антиген опухоли 360
- папилломы человека (HPV) 389
- онкогенный потенциал 355, 356
- СПИД 279
- передающиеся половым путем 389
- повреждение, механизмы 390, 391
- простого герпеса (HSV) 389, 401–403
- морфология 402, 403
- половая инфекция 402
- СПИД 276
- структура 378, 379
- тропизм 390
- Эпштейна–Барр 405–407
- клинические признаки 407
- лимфома Беркитта 356, 357
- морфология 406, 407
- онкогенный потенциал 356, 357
- патогенез 405, 406
- СПИД 279
- структура 379
- Вирусные геморрагические лихорадки 401
- Вирусные инфекции 398
- арбовирусные и геморрагические лихорадки 398, 401
- бородавки 398
- ветряная оспа 403
- вирус
- простого герпеса 401–403
- Эпштейна–Барр 405–407
- гепатит В 405
- инфекционный паротит 399
- корь 399
- латентные 379
- хронические 401–404
- лихорадка Западного Нила 400, 401
- острые 398, 399
- пищеварительной системы 398
- полиовирус 400
- респираторной системы 398
- системные
- кожные высыпания 398
- системы кроветворения 398
- СПИД 276
- трансформирующие 405, 406
- хронические
- латентные (герпесвирусные) 401–404
- продуктивные 405
- центральной нервной системы 398
- цитомегаловирус 403–405
- Вирусный тропизм 390
- Вирусных частиц включения 378
- Вирхов, Рудольф 4, 48, 138
- Вирхова триада 133
- Вискотта–Олдрича синдром 263
- Витамин(ы)
- А 491
- дефицит 492, 493, 499
- источник 491
- метаболизм 491
- токсичность 493
- формы 491
- функции 492, 499
- В₁
- алкоголизм 472
- дефицит 499
- функции 499
- В₂
- дефицит 499
- функции 499
- В₆
- дефицит 499
- функции 499
- В₁₂
- витамин В₁₂-дефицитная анемия, гиперчувствительность типа II 228

- дефицит 499
 функции 499
- С**
 дефицит 498, 499
 токсичность 498
 функции 498, 499
- D**
 витамин D-связанные нарушения, гиперкальциемия 42
 витамин D-связывающий белок (DBP) 494
 гомеостаз кальция и фосфора 494, 496
 дефицит 496, 497, 499
 метаболизм 494, 495
 механизм действия 494
 рецептор, дефект 158
 токсичность 497
 функции 493, 499
 эффекты 497
- D₃** 493
- E**
 дефицит 499
 функции 499
- К**
 дефицит 499
 функции 499
 водорастворимые 491
 дефицит первичный и вторичный 491, 499
 жирорастворимые 491
 незаменимые 491
- ВИЧ-инфицированные лица, цитомегаловирус 405
- Влажная гангрена 17
- Внезапная детская смерть 536–538
- Внеклеточные сигналы 97–99
- Внеклеточный матрикс
 белки, ангиогенез 109, 110
 инвазия и метастазирование 337–339
 компоненты 102–106
 регенерация и репарация 86, 87, 106, 107
 функции 102
- Внешний (инициированный рецептором смерти) путь развития апоптоза 31, 32
- Внутриамниотическая инфекция 517
- Внутриклеточное накопление 6, 35–41
 белки 38, 39
 гиалиноз 39
 гликоген 39
 липиды 36–38
 пигменты 39–41
- Внутриклеточные бактерии
 вирулентность 392
 облигатные 381, 433–435
 факультативные 381
- Внутриутробная задержка роста плода 518
 влияние на мать 517, 518
- плаценту 518, 519
 причины 523–526
- Внутриутробная инфекция, недоношенность 517
- Внутриядерные базофильные включения, цитомегаловирусная инфекция 404
- Водорода пероксид
 воспаление 66
 повреждение клеток 22
 фагоцитоз 58, 59
- Воды задержка, отек 123
- Водянка плода 459–462
 иммунная 523–525
 клинические признаки 526
 морфология 525, 526
 неиммунная 524–526
 определение 523
- Возбудитель полиомиелита, инфекции 400
- Возвратный тиф 432
- Воздушная эмболия 140
- Волчанка красная
 лекарственно-индуцированная 241, 248
 подострая кожная 248
 системная 239–248
 аутоантитела 229, 239–242
 диагностические критерии 229, 230
 клинические признаки 229, 244, 247
 морфология 244–247
 эндокардит 136, 246, 247
 эпидемиология 239, 240
 этиология и патогенез 242–244
 хроническая дискоидная 247, 248
- Волчаночный антикоагулянт 241
- Волчаночный гломерулонефрит 240, 244–246
- «Волчья пасть» 511, 515, 516
- Вольмана болезнь 167
- Воспаление 48–83
 врожденный иммунитет 206, 207
 гиперчувствительность типа II 226, 227
 гнойное 74–76, 396
 гранулематозное 80, 81, 232, 396, 397
 иммунное 79, 229–233
 исторический аспект 48, 49
 ишемически-реперфузионное повреждение 26, 27
 клеточно-опосредованный иммунитет 218
 клинические признаки 48, 76
 медиаторы 62–72
 клеточного происхождения 62–69
 активные формы кислорода 62, 66
 вазоактивные амины (гистамин и серотонин) 62, 63
 лизосомные ферменты лейкоцитов 62, 69
- метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены, липоксины) 62–66
 нейропептиды 62, 69
 оксид азота 62, 66, 67
 фактор активации тромбоцитов 62, 66
 цитокины и хемокины 62, 67–69
 плазменно-белкового происхождения 69–72
 система коагуляции и система кининов 62, 71–73
 система комплемента 62, 69–71
 мононуклеарное 396, 397
 морфологические признаки 73–76
 общее представление 48
 определение 48
 острое 49–76
 иммунопатологические реакции 50
 инициаторы 49, 50
 инородные тела 50
 инфекционные токсины 49
 исходы 72–74
 компоненты 49
 лейкоциты 52–62
 высвобождение продуктов 59, 60
 мобилизация в очаги инфекции и повреждения 53–56
 нарушения функций 60–62
 повреждение
 сосудов опосредованное 52
 тканей опосредованное 59, 60
 распознавание микробов и некротических тканей 56, 57
 удаление повреждающих агентов 57–59
 некрот тканей 49, 50
 общее представление 48
 определение 49
 последовательность событий 75, 76
 сосудистые изменения 50–52
 терминальная фаза 48, 62
- отек 123
- последствия недостаточной или избыточной воспалительной реакции 48, 83
- репарация поврежденной ткани 48
- рожистое 410, 411
- серозное 73, 75
- системные эффекты 81–83
- фибринозное 73–75
- хроническое 76–81
 гранулематозное 80, 81
 злокачественные опухоли 311, 312
 клетки 79, 80
 макрофаги 77–79
 морфология 77
 общее представление 48
 определение 76
 причины 77

- прогрессирующее 73, 74
 рубцевание 397, 398
 целительное действие 49
 язвы 75, 76
 Воспалительное заболевание
 иммуноопосредованное 50, 77, 233,
 234
 кишечника гранулематозное 81
 связь с типами HLA 215, 216
 Воспалительные миопатии 241, 253
 Воспалительные реакции
 на инфекции 396–398
 Воспалительный белок макрофагов
 1 α (MIP-1 α) 68
 Воспалительный лимфаденит 52
 Воспалительный синдром
 иммунного восстановления 250
 наследственный 68
 «Восприимчивый фенотип»,
 врожденные аномалии 515
 Время
 протромбиновое 131
 частичное тромбопластиновое 131
 Врожденная детская фибросаркома
 540
 Врожденная инфекция,
 цитомегаловирус 404
 Врожденная контрактурная
 арахнодактилия 160
 Врожденное нарушение метаболизма
 527–529
 галактоземия 528, 529
 кистозный фиброз 529–539
 генетическая основа 154, 159,
 530–532
 клинические признаки 534–536
 морфология 533, 534
 экологические модификации 532,
 533
 фенилкетонурия 527, 528
 Врожденные аномалии 154, 510–516
 вариации 511–513
 определения 510
 патогенез 515, 516
 причины 513–515
 эпидемиология 510, 511
 Врожденный иммунитет 83, 206, 207
 цитокины 216
 Врожденный сифилис 427–429
 Выбухание клеточной мембраны
 с образованием пузырьков 14, 25
 Выпот серозный 73, 75
 Выпуклость волосяного фолликула,
 ниша стволовых клеток 92
 Высокоактивная антиретровирусная
 терапия, ВИЧ-инфекция 279, 280
- Г**
- Газовая гангрена 432
 Галактитол 528
 Галактоза, нарушения метаболизма
 528, 529
 Галактоземия 528, 529
 генетическая основа 159
- Галактозо-1-фосфат 528, 529
 Галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза
 528, 529
 дефицит 159
 Галактокиназа 528, 529
 Галактонаст 528
 Галлюциногены, наркомания 476
 Галогенирование, фагоцитоз 58
 Гамартома 294
 у новорожденных и детей 538
 Гаметоциты, малярия 440, 441
 Ганглиозидоз
 GM1 167
 GM2 153, 167–169
 Ганглиозиды как опухолевые
 антигены 361
 Ганглионевромы 542
 Ганглионейробластома 542
 Гангрена 141
 влажная 17
 газовая 432
 некроз 17
 Гаплоидная недостаточность 313
 Гаплотипы 196–198
 Гаррод, Арчибальд 527
 Гастроэнтерит, глобальное потепление
 458
 Гексозаминидаза
 α -субъединица, дефицит 153, 167,
 168
 мутации 158
 Гельминтоз, СПИД 276
 Гельминты 378, 381, 382
 Гемангиобласт 107
 Гемангиома
 капиллярная 539
 у новорожденных и детей 539
 Гемартроз 125
 Гематогенный путь метастазирования
 304
 Гематологическая патология
 рак 365, 366
 системная красная волчанка 240
 Гематома 125
 Гемизиготность 157
 Гемоглобин
 S 154
 устойчивость к малярии 441
 аномальный, серповидно-клеточная
 анемия 154
 дефект 158
 Гемоглобинопатии, генетическая
 основа 159
 Гемоглобинурия пароксизмальная
 ночная 264
 Гемодинамические нарушения
 122–126
 гиперемия и застой 124, 125
 кровотечения 124, 125
 отек 122, 123
 Гемолитическая болезнь
 новорожденных 226, 525
 Гемоперикард 125
 Гемоперитонеум 125
- Геморрагический диатез 124
 Гемосидерин, внутриклеточное
 накопление 40, 41
 Гемосидероз 40, 41
 Гемостаз 126–133
 вторичный 126, 127
 генетические нарушения 158
 каскад коагуляции 130–132
 первичный 126, 127
 последовательность событий 126,
 127
 тромбоциты 126–129
 эндотелий 126–128
 Гемостатическая пробка 126–128
 вторичная 129
 Гемоторакс 125
 Ген
 β -катенина 317, 324, 330
 опухоль Вильмса 546
 ABL 317, 319, 320
 ALK 541
 BCL-2
 апоптоз 30–32, 334
 канцерогенез 348
 фолликулярная лимфома 346
 BCR 319, 320
 BGF1 317
 BRAF 317
 CCND1 346
 CDK4 317, 326
 CDKN2A 326, 347
 COL1A1 162
 COL1A2 162
 COL5A1 162
 COL5A2 162
 Е-кадгерина 324
 EBNA-2 356
 ERBB1 317, 318
 ERBB2 317, 318, 347, 368, 369
 EWSR1 346
 FBN1 160, 161
 FBN2 160
 FGF-3 317
 FLT3 316, 317
 FMR1 154, 187–189
 JUN 98
 LMP-1 356
 MBL2, кистозный фиброз 532
 MLH1 342, 347
 MLL 346
 заживление ран 114
 метастазирование 338, 339
 MSH2 342
 NF1 324, 333
 NF2 324, 333
 NOD-2, аутоиммунные заболевания
 238
 NT2 317
 p14 323, 347
 PAX6, опухоль Вильмса 546
 PBGF1 317
 PDGFRB 317
 PTEN 324, 332, 344
 PTPN-22, аутоиммунитет 237

- SAP* 362
SFTBC 520
SFTPB 520
SFOX, синдром Тернера 184, 185
SMAD2 324
SMAD4 324, 332
SRY 182
TGFA 317
TMPRSS2, аденокарцинома предстательной железы 347
UBE3A 191
VHL 325, 333, 347
XIST 182
 амплификация, злокачественные опухоли 347
 болезни человека 151–154
 гибридный 346
 гормональный ответный элемент гена-мишени 100
 кандидат, анализ 197, 198
 коллагена 1A1 (*COL1A1*) 162
 митохондриальный, мутации 189, 190
 мутантной атаксии-телеангиэктазии (АТМ) 323, 329
 мутация и тромбоз протромбина 134, 135
 регуляторный, канцерогенез 312, 313
 ген-супрессор опухолей 323–332
 APC/ β -катенина сигнальный путь 330–332
 INK4a/ARF 332
 NF1 333
 NF2 333
 PTCH 333
 PTEN 324, 332
 RB 323–327
 TGF- β сигнальный путь 332
 TP53 327–330
 VHL 333
 WT1 333
 онкоген 315–323
 для белков сигнальной трансдукции 317–319
 для нерецепторных тирозинкиназ 319–323
 для регуляторов клеточного цикла 317
 для факторов роста 316–318
 для ядерных регуляторных белков 317
 семейство *MAGE* 360
 супрессор метастазирования 341
 супрессор опухолей 323, 324
 APC 309, 324, 330, 331
 семейный аденоматозный полипоз толстой кишки 350
 APC/ β -катенина сигнальный путь 330, 331
 ARF 332
 INK4a 324, 332
 INK4a/ARF 332
 LKB1 344
 NF1 333
 NF2 333
 p16 324
 p53 324, 327–330
 апоптоз 33, 35, 335
 гепатоцеллюлярная карцинома 352, 353
 маркер опухоли 372
 рак 327–330
 толстой кишки 350
 функции 323
 PTCH 333
 PTEN 324, 332
 RB 309, 323–327
 TGF- β сигнальный путь 317, 332
 VHL 333
 WT1 324, 333
 опухоль Вильмса 546
 трансмембранного регулятора кистозного фиброза, мутации 530–533
 циклина D 317, 321, 326
 циклина E 317, 321–323, 326
 Генетическая гетерогенность 155
 Генетическая предрасположенность к злокачественным опухолям 308
 Генетические заболевания 149–202
 вариации количества копий 150
 комплексные полигенные 152
 молекулярная диагностика 192
 анализ РНК 201
 генетические приобретенные изменения 193
 геномные изменения 199
 зародышевые клетки, изменения 193
 исследование полногеномных ассоциаций 152, 197
 маркеры полиморфизма 196
 метод
 сравнительной геномной гибридизации 199
 флуоресцентной гибридизации *in situ* 199
 показания 193
 полимеразная цепная реакция 193
 последовательность ДНК, изменения 194
 постнатальная 193
 пренатальная 193
 саузерн-блоттинг 196, 199
 эпигенетические изменения 200
 моногенные мутации 152
 атипичное наследование 154, 185
 геномный импринтинг 190
 гонадный мозаицизм 192
 мутации в митохондриальных генах 189
 наследственная оптическая нейропатия Лебера 190
 синдром
 Ангельмана 191
 ломкой X-хромосомы 154, 186, 187
 Прадера–Вилли 191
 тринуклеотидные повторы 154, 186
 менделевские заболевания 154–175
 алкаптонурия 174
 аутосомно-доминантные 155, 156
 аутосомно-рецессивные 156, 157
 биохимические и молекулярные основы 157–160
 болезнь
 Гоше 167, 169–171
 лизосомная накопления 165–174
 накопления гликогена 171–174
 Ниманна–Пика
 тип С 169
 типы А и В 167–169
 Тяя–Сакса 153, 167, 168
 дефект белков
 регулирующих рост клеток 158, 174
 рецепторных 158, 159, 163–165
 структурных 158, 160–163
 ферментных 165–174
 механизмы передачи 155–157
 мукополисахаридоз 167, 171
 семейная гиперхолестеринемия 163–165
 синдром
 Марфана 160, 161
 Элерса–Данло 161–163
 сцепленные с X-хромосомой 157
 однонуклеотидный полиморфизм 150
 повреждение клеток 13
 хромосомные 152, 175–185
 водянка плода 525, 524
 гермафродитизм
 и псевдогермафродитизм 185
 задержка роста плода 518
 канцерогенез 345–347
 нормальный кариотип 175, 176
 поражение аутосом 178–181
 поражение половых хромосом 181–185
 распространенность 513
 синдром
 делеции хромосомы 22q11.2 181
 Клайнфельтера 182, 183
 Тернера 183–185
 структурные 176
 трисомия 178, 179, 181
 по 21-й хромосоме (синдром Дауна) 178
 эпидемиология 150, 151
 Генетический анализ
 постнатальный 193
 пренатальный 193

- Генетический пол 185
Генетический полиморфизм 196
Генитальная инфекция *Chlamydia trachomatis* 433
Генитальный герпес 402
Генитальный пол 185
Генные чипы 194, 370
Геном, структура 150, 151
«Геном человека» 150
Геномика 150
Геномная нестабильность, канцерогенез 341
Геномные изменения, молекулярный анализ 199
Геномный импринтинг 190
 синдром Беквита–Видемана 546
 утрата 348, 546
Генотоксический стресс, вызывающий апоптоз 33
Гепарансульфат во внеклеточном матриксе 106, 107
Гепарин-индуцированной тромбоцитопении синдром 135
Гепариноподобные молекулы 127, 128
Гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста, регенерация и репарация тканей 95
Гепатит
 В, вирус (HBV) 405
 онкогенез 357, 358
 С, вирус (HCV), онкогенез 357, 358
 герпетический 403
Гепатоз жировой 14, 36, 37
 кистозный фиброз 534
Гепатомегалия
 галактоземия 528, 529
 кистозный фиброз 536
Гепатоцеллюлярная карцинома
 афлатоксин 352, 438, 505
 вирус гепатита В 357
 вирус гепатита С 357
 метастазирование 304
Гепатоцитов фактор роста
 протоонкоген 317
 регенерация и репарация тканей 94, 95
Гепсидин 82
Гермафродитизм 185
Герменативные центры
 в периферических лимфоидных органах 211
Героиновая наркомания 476–478
Герпес-вирусная инфекция 401–405
 вирус простого герпеса 401, 402
 генитальный герпес 402
 герпес-вирус человека 8-го типа (HHV-8) 277
Герпетическая бронхопневмония 403
Герпетический гепатит 403
Герпетический стромальный кератит 402
Герпетический эзофагит 403
Герпетический эпителиальный кератит 402
Гестационный возраст, масса тела
 большая 516
 низкая 516
 соответствующая 516
Гетерогенность генетическая 155
Гетеродимеризация 100
Гетерозиготность, феномен утраты 324
Гетероплазмия 190
Гетеротипия 538
Гетеротропное костное образование, дистрофическая кальцификация 41
Гетероциклические ароматические углеводороды как канцерогены 351
Гиалин алкогольный 39
Гиалиновых мембран болезнь 519–521
Гиалиноз 29
Гиалуронан во внеклеточном матриксе 103, 106, 107
Гибридизация
 геномная сравнительная 199, 369, 370
 флуоресцентная *in situ* (FISH) 199, 200
Гибридный ген
 саркома Юинга 346, 347
 хроническая миелоидная лейкемия 346
Гигантские клетки 80, 81
Гигиеническая гипотеза 225
Гигрома кистозная 523, 525, 526
Гидраденит 410
Гидроксильный ион
 воспаление 66
 повреждение клеток 22
Гидролаза кислая 165
Гидропическая дистрофия, повреждение клетки 14
Гидростатическое давление
 повышенное, отек 122, 123
Гийена–Барре синдром, гиперчувствительность типа II 231
Гингивостоматит 402
Гипер-IgM синдром 262
Гипервитаминоз
 А 493
 С 498
 D 497
Гипергликемия, септический шок 145
Гиперемия 124
 сосудов в легких, синдром внезапной детской смерти 537
Гиперинсулинемия, ожирение 503, 504
Гиперкальциемия
 злокачественная опухоль 364–366
 метастатическая кальцификация 41, 42
Гиперкератоз из-за дефицита витамина А 493
Гиперкоагуляция
 системная красная волчанка 241
 тромбоз 134, 135
Гиперметаболизм из-за термического ожога 480
Гиперпаратиреоидизм, гиперкальциемия 42
Гиперплазия 8, 9, 513
 гормональная 9
 компенсаторная 9, 101
 механизмы 9
 патологическая 9
 предстательной железы
 доброкачественная 9
 псевдоэпителиоматозная 418
 физиологическая 9
 фолликулярная, ВИЧ-инфекция 280
 эндометрия 9
Гиперподвижность, синдром Элерса–Данло 161, 162
Гипертензия артериальная во время беременности 518
Гипертермия злокачественная 481
Гипертиреоз, гиперчувствительность типа II 227, 228
Гипертрофическая остеоартропатия, рак 365, 366
Гипертрофические рубцы после ожога 481
Гипертрофия 6–8, 513
 механизмы 7, 8
 миокарда 6–8
Гиперфенилаланинемия 527, 528
Гиперхолестеринемия семейная 159, 163–165
Гиперхромия ядра 297, 298
Гиперчувствительность 220–233
 воспаление 50
 замедленного типа 230–233
 хроническое воспаление 77
 определение 220
 тип I 221–226
 местные реакции 222, 226
 тип II 221, 226–228
 тип III 221, 223–230
 тип IV 221, 230–233
Гипнозоиты малярии 440
Гиповолемический шок 126, 142, 143
 ожог 480
Гипогликемия, карцинома 365
Гипокальциемическая тетания 493
Гипоксическое повреждение клеток 25, 26
Гипоксия 12
 воспаление 48
 ионизирующая радиация 483
Гипоксия-индуцибельный фактор 1 26
Гипоксия-индуцибельный фактор 1 α 49
Гипоплазия 512, 513
 тимуса 262
Гипопротейнемия, отек 123
Гипотеза
 гигиеническая 225
 «два удара», онкогенез 324, 325
 клональной селекции 216
 Лайона 182

- Гипотермия 481
 Гипотрофия 513
 Гипохлорит, фагоцитоз 58, 59
 Гирке болезнь 173
 Гистамин
 воспаление 62, 63
 гиперчувствительность типа I 223
 Гистологические методы диагностики
 злокачественных опухолей 367
 Гистоны посттрансляционные,
 модификации при канцерогенезе
 347
 Гифы 381, 435
 Главный комплекс
 гистосовместимости
 молекулы
 аутоиммунитет 237
 иммунный ответ 208, 212–216
 классификация 213–215
 отторжение трансплантата 253,
 254
 связь заболеваний 215, 216
 уклонение от иммунной защиты
 362
 рестрикция 208
 Главный основной белок
 фагоцитоз 59
 хроническое воспаление 80
 Гланцманна тромбастения 128, 129
 Глиальные филаменты 39
 Гликоген
 внутриклеточное накопление 39
 метаболизм 171, 172
 Гликогенозы 39, 167, 171–174
 Гликозаминогликаны
 во внеклеточном матриксе 106, 107
 Гликоконъюгат gp63, лейшманиоз 443
 Гликолиз, канцерогенез 344
 Гликолипиды клеточной поверхности
 как опухолевые антигены 361
 Гликопротеин
 Пв/IIIa, недостаточность 128, 129
 адгезивный во внеклеточном
 матриксе 103–105
 вариабельный поверхностный,
 африканский трипаносомоз 444
 измененной клеточной поверхности
 как опухолевый антиген 361
 Глобальное бремя болезней 456, 457
 Глобальное потепление, влияние
 на здоровье 457, 458
 Гломерулонефрит
 волчаночный 240, 244–246
 мезангиальный 244
 мембранозный 245
 пролиферативный
 диффузный 244, 245
 локальный 244, 245
 иммунные комплексы 229
 постстрептококковый 229
 Глутатионпероксидаза 66
 удаление свободных радикалов 23
 Глюкозидаза лизосомная 173
 Глюкозо-6-фосфатазы дефицит 173
 Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
 дефицит 157, 160
 Глюкокортикостероид, заживление
 ран 115
 Глюкоцереброзидазы дефицит 167,
 169, 170
 Гной 17, 50, 74, 76
 Гнойное воспаление 74–76, 396
 Годы жизни с поправкой
 на инвалидность (DALY) 456
 Головного мозга отек 124
 Голопрозэнцефалия 516
 Гомеостаз 5
 кальция
 витамин D 494
 нарушение при повреждении
 клеток 21
 тканевый, стволовые клетки 91–93
 фосфора, витамин D 494–496
 Гомера–Райта псевдорозетки,
 нейробластома 542
 Гомогенно окрашивающиеся участки,
 канцерогенез 347
 Гомогентизиновая кислота
 внутриклеточное накопление 40
 недостаточность 40, 174
 Гомологичная рекомбинация 485
 Гомоцистеин, повышение уровня,
 тромбоз 134
 Гонадный мозаицизм 192
 Гонадный пол 185
 Гонадобластома, синдром
 Дениса–Драша 546
 Гонорея 380, 389, 414, 415
 Гормон(ы)
 α-меланоцитостимулирующий,
 энергетический баланс 500
 антидиуретический, синдром
 нарушенной секреции, рак 365
 заживление ран 115
 кишечника, энергетический баланс
 502, 503
 половые, системная красная
 волчанка 243
 эктопическая функция, опухоль
 364
 Гормональное действие роста опухоли
 363
 Гормональный ответный элемент
 гена-мишени 100
 Гортани хеморецепторы, синдром
 внезапной детской смерти 538
 Гоше
 болезнь 167, 169–171
 клетки 169–171
 Грамположительные бактериальные
 инфекции 408–414
 Гранзимы
 апоптоз 34
 клеточно-опосредованная
 цитотоксичность 233
 Гранулема 17, 61, 80, 81
 венерическая 417
 гиперчувствительность типа II 232
 иммунная 81
 инородного тела 80, 81
 малярийная (Дерка) 442
 туберкулезная 81
 Гранулематозная болезнь
 хроническая 61
 Гранулематозное воспаление 80, 81,
 232, 396, 397
 Гранулоцитов количество, острое
 воздействие облучения 485
 Гранулы
 липофусцина 11
 плотные (δ-гранулы) 128, 129
 специфические при воспалении 69
 Грануляционная ткань, образование
 111–114
 избыточное 116
 недостаточное 115
 Грей 482
 Грейвса болезнь,
 гиперчувствительность типа II 227,
 228
 Грелин, энергетический баланс
 500–502
 Грибковая инфекция 435–439
 аспергиллез 438, 439
 глубокая 381
 желудочно-кишечного тракта 385
 зигомикоз 439
 кандидоз 435–437
 криптококкоз 437, 438
 поверхностная 381
 СПИД 276, 277
 Грибы 378, 381
 Групп крови несовместимость,
 водянка плода 523
 Гуанозинтрифосфатазы белки-
 активаторы (GAP) 318
 протоонкоген 318
 Гудпасчера синдром 228
 Гуммы сифилитические 427–429
 Гуморальное отторжение 225, 256
 Гуморальный иммунитет 207, 217,
 219, 220
 Гунтера синдром 167, 171
 Гурлера псевдополидистрофия 167
 Гурлера синдром 167, 171
Д
 Давление
 гидростатическое повышенное,
 отек 122, 123
 плазмы коллоидно-осмотическое,
 отек 122, 123
 Дауна синдром 178–180
 Двенадцатиперстная кишка, язвы 75,
 76
 Двухцепочечные разрывы,
 радиационное поражение 485
 Дегрануляция тромбоцитов 129
 Дезинтегринов и мембраносвязанных
 металлопротеиназ семейство,
 заживление ран 114
 Декомпрессионная болезнь 140

- Декстрин остаточный 172
 Делеции 152–154, 177
 и вставки 153, 154
 иммунологическая толерантность 234
 канцерогенез 347
 Дельтаподобный лиганд, ангиогенез 109, 110
 Дендритные клетки
 ВИЧ-инфекция 272, 280
 врожденный иммунитет 206
 иммунный ответ 209, 210
 клеточный иммунитет 216–218
 Дениса–Драша синдром при опухоли Вильмса 545, 546
 Дериват белка очищенный 232
 Дерка гранулемы 442
 Дерматансульфаты во внеклеточном матриксе 106, 107
 Дерматит
 контактный 231–233
 лучевой 486
 Дерматомиозит, опухоли 365
 Дерматоспараксический тип синдрома Элерса–Данло 162
 Дерматофиты 381
 Дермоидная киста 294
 Десминовые филаменты 39
 Десмоид 116
 Десмоплазия 292
 Десмосомы во внеклеточном матриксе 105
 Дети недоношенные, респираторный дистресс-синдром 519–521
 Детоксикация 459
 Детская смертность
 глобальное бремя болезней 456
 уровень 510
 Дефекты ферментов 158, 159, 165–174
 алкаптонурия 174
 болезнь Гоше 167, 169–171
 лизосомная накопления 165–171
 Ниманна–Пика тип С 169
 типы А и В 168, 169
 Тяя–Сакса 153, 167, 168
 гликогенозы 171–174
 мукополисахаридоз 167, 171
 челюстно-лицевой области, частота 513
 Дефенсины, фагоцитоз 59
 Дефицит
 α -глюкозидазы 173
 С1 264
 С2 264
 С3 264
 IgA изолированный 261, 262
 адгезии лейкоцитов 55, 61
 аденозиндезаминазы 158, 263
 витаминов 491, 499
 А 491–493
 С 498
 D 495–497
 первичный и вторичный 491
 галактозо-1-фосфатуридил-трансферазы 159
 глюкозо-6-фосфатазы 173
 глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы 157, 160
 глюкоцереброзидазы 167, 169, 170
 йода 500
 меланина 159
 миелопероксидазы 61
 мышечной фосфоорилазы 173
 мышечной фосфофруктокиназы 173
 сурфактанта, респираторный дистресс-синдром новорожденных 520
 тиамина 499
 алкоголизм 472
 фтора 500
 Деформации, пороки развития 510, 511
 грудной клетки килевидная 160, 497
 Ди Джорджи синдром 181, 262
 Диабет сахарный
 беременной, мальформации 515
 инсулинорезистентный, гиперчувствительность типа II 228
 тип I, гиперчувствительность типа IV 231
 Диабетическая эмбриопатия 515
 Диагностика молекулярная
 анализ РНК 201, 202
 генетические заболевания 192–202
 генетические приобретенные изменения 193
 геномные изменения 199–201
 зародышевые клетки, изменения 193
 злокачественные опухоли 369, 370
 инфекционные агенты 382
 исследование полногеномных ассоциаций 152, 197, 198
 маркеры полиморфизма 196–199
 метод
 сравнительной геномной гибридизации 199–201
 флуоресцентной гибридизации *in situ* 199–201
 минимальная остаточная болезнь 369
 наследственная
 предрасположенность к раку 369, 370
 показания 193
 полимеразная цепная реакция 193–196
 последовательность ДНК, изменения 193–196
 постнатальная 193
 пренатальная 193
 прогноз злокачественных новообразований 369
 саузерн-блоттинг 195, 196, 199, 200
 эпигенетические изменения 200, 201
 сифилиса серологическая 428
 Диapedез лейкоцитов через эндотелий 53, 55
 Диарея, СПИД 276, 277
 Диатез геморрагический 124
 Дигидроптеридинредуктаза 527, 528
 Диеддрин, профессиональные риски 467
 Диета
 атеросклероз 505, 506
 богатая клетчаткой, рак толстой кишки 505
 галактоземия 529
 злокачественные опухоли 504, 505
 колоректальный рак 504, 505
 фенилкетонурия 528
 Дизрупция 511, 512
 Дилатация аортальная, синдром Марфана 161
 Диоксид азота как загрязнитель воздуха 461
 Диоксид серы, поллютанты 461
 Диоксин, профессиональные риски 466, 467
 Дискризия иммуноцитов с амилоидозом 284
 Дисомия унипарентальная 191, 546
 Дисплазия 298, 513
 бронхолегочная, респираторный дистресс-синдром новорожденных 521
 Диссеминация сосудистая, метастазирование 339
 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание 128
 септический шок 143–145
 Дистресс-синдром респираторный взрослых 145
 новорожденных 519–521
 Дистрофин
 дефект 158
 кахексия 490
 Дистрофия
 вакуольная, повреждение клеток 14
 гидропическая, повреждение клеток 14
 миотоническая 186
 Дисфагия, системный склероз 252
 Дисфункция органная, септический шок 145
 Дифенилов полибромированных эфир, профессиональные риски 467
 Дифтерия 411, 412
 Дифференцированные клетки, перепрограммирование 89–91

- Дифференцировка 87, 88
 антигены 361
 «лечение» 492
 новообразования 296, 297, 305
 стохастическая 88
- Диффузное альвеолярное повреждение вследствие шока 146
- Диффузный пролиферативный волчаночный гломерулонефрит 245
- Дихлородифенилтрихлорэтан, профессиональные риски 466, 467
- Дицентрические хромосомы 335, 336
- ДНК
 восстановление
 p53 328–330
 дефекты, канцерогенез 312–314, 342, 343
 ДНК-содержащие вирусы, онкогенные 355–358
 изменения последовательностей, определение 193–196
 метилирование, канцерогенез 347
 микрочипы 369, 370
 митохондриальная 189, 190
 повреждение
 апоптоз 28, 33
 восстановление 342
 ионизирующее излучение 483, 485, 486
 повреждение клеток 19, 25
 старение клеток 43, 44
 полиморфизм 196, 197
 разрывы и поломки мостиков 335, 336
 распад, апоптоз 29, 30
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы 9
- Доброкачественная опухоль
 номенклатура 292, 295
 определение 292
 у новорожденных и детей 539
 характеристики злокачественности 295–301, 305
 локальная инвазия 301, 305
 метастазирование 302, 305
 опухолевые стволовые клетки и клоны опухолевых клеток 300
 степень дифференцировки и анаплазия 296, 305
 темп роста 299
- Домен смерти
 Fas-ассоциированный 32, 334
 апоптоз 334
- Донованоз 417
- Древесный дым как загрязнитель воздуха в помещении 462
- Дрожжи 381, 435
- Дугообразное ядро
 гипоплазия, синдром внезапной детской смерти 537
 энергетический баланс 500, 502
- Дункана болезнь 407
- Дыхательная недостаточность, ожог, 480
- Дыхательные пути, инфекции 386
- Е**
 Единицы измерения радиации 482, 483
 Естественные киллерные Т-клетки 208, 209
 Естественный иммунитет 206
- Ж**
 Жар 48
- Железа(ы)
 поджелудочная
 аномалии, кистозный фиброз 533–535
 недостаточность, кистозный фиброз 534, 535
 регенерация 100
 потовые, кистозный фиброз 530, 531, 533
 предстательная
 аденокарцинома, генетическая основа 346, 347
 доброкачественная гиперплазия 9
 сальные, стволовые клетки 92
 слюнные
 кистозный фиброз 534
 смешанные опухоли 293, 294
 щитовидная, аденома 296
- Железо
 внутриклеточное накопление 40, 41
 дефицит 500
 функции 500
- Желтуха 41
 водянка плода 524, 525
 ядерная 524, 525
- Желудок
 аденокарцинома, *Helicobacter pylori* 358
 карцинома, питание 505
 лимфома, *Helicobacter pylori* 358
 язва 75, 76
- Желудочно-кишечный тракт
 амилоидоз 286
 инфекции 385, 386
 патология
 алкоголизм 472
 кистозный фиброз 535
 профессиональные риски 466
 распространенность 513
 рак толстой кишки
 аденокарцинома 296
 диета 504
 метастатический 303
 молекулярная модель развития 350
 наследственный неполипозный 309, 342
 системный склероз 251–253
- Желчный пузырь, камни, ожирение 504
- Женский половой тракт, миометрий, лейомиома 296, 305
- Женский псевдогермафродитизм 185
- Жизнеугрожающий
 симптомокомплекс 537
- Жиры потребление
 атеросклероз 505
 карцинома молочной железы 505
 рак толстой кишки 505
- Жировая дистрофия печени 14, 36, 37
- Жировая ткань, энергетический баланс 502
- Жировая эмболия 139, 140
- Жировой гепатоз 14, 36, 37
 кистозный фиброз 534
- Жировой некроз (стеатонекроз) 17, 18
- З**
 Заболевание(я)
 ПРХ (иммунное дерегулирование, полиэндокринопатия, энтеропатия, сцепленные с X-хромосомой заболевания) 236
 аллергические, хроническое воспаление 77
 ассоциированные с полом 157, 158
 аутосомно-рецессивные 156, 157
 воспалительные
 иммуноопосредованные 50, 77, 233, 234
 связь с типами HLA 215, 216
 вызываемые иммунными комплексами
 локализованные 228, 229
 системные 228, 229
 генетические 149–202
 вариации количества копий 150
 комплексные полигенные 152
 молекулярная диагностика 192
 анализ РНК 201
 генетические приобретенные изменения 193
 геномные изменения 199
 зародышевые клетки, изменения 193
 исследование полногеномных ассоциаций 152, 197
 маркеры полиморфизма 196
 метод
 сравнительной геномной гибридизации 199
 флуоресцентной гибридизации *in situ* 199
 показания 193
 полимеразная цепная реакция 193
 последовательность ДНК, изменения 194
 постнатальная 193
 пренатальная 193
 саузерн-блоттинг 196, 199
 эпигенетические изменения 200
 моногенные мутации 152
 атипичное наследование 154, 185

- геномный импринтинг 190
 гонадный мозаицизм 192
 мутации в митохондриальных генах 189
 наследственная оптическая нейропатия Лебера 190
 синдром
 Ангельмана 191
 ломкой X-хромосомы 154, 186, 187
 Прадера–Вилли 191
 тринуклеотидные повторы 154, 186
 менделевские заболевания 154–175
 алкаптонурия 174
 аутосомно-доминантные 155, 156
 аутосомно-рецессивные 156, 157
 биохимические
 и молекулярные основы 157–160
 болезнь
 Гоше 167, 169–171
 лизосомная накопления 165–174
 накопления гликогена 171–174
 Ниманна–Пика, тип С 169
 типы А и В 167–169
 Тея–Сакса 153, 167, 168
 дефект белков регулирующих рост клеток 158, 174
 рецепторных 158, 159, 163–165
 структурных 158, 160–163
 ферментных 165–174
 механизмы передачи 155–157
 мукополисахаридоз 167, 171
 семейная гиперхолестеринемия 163–165
 синдром
 Марфана 160, 161
 сцепленный с X-хромосомой 157
 Элерса–Данло 161–163
 однонуклеотидный полиморфизм 150
 повреждение клеток 13
 хромосомные 152, 175
 водянка плода 525, 524
 гермафродитизм и псевдогермафродитизм 185
 задержка роста плода 518
 канцерогенез 345
 нормальный кариотип 175
 поражение аутосом 178
 половых хромосом 181
 распространенность 513
 синдром делеции хромосомы 22q11.2 181
 Клайнфельтера 182
 Тернера 183
 структурные 176
 трисомия 178, 179, 181 по 21-й хромосоме (синдром Дауна) 178
 эпидемиология 150, 151
 инфекционные распространяющиеся, глобальное бремя болезней 457
 трансмиссивные, глобальное потепление 458
 кишечника воспалительное гранулематозное 81
 кожные побочные лекарственные реакции 473, 474
 профессиональные риски 466
 рак 364, 365
 системная красная волчанка 240, 246
 системный склероз 251, 252
 употребление героина 478
 комплексные полигенные 152, 175
 легких глобальное потепление 458
 нежелательные эффекты лекарственных средств 474
 профессиональные риски 466
 системная красная волчанка 247
 системный склероз 252
 хроническое, кистозный фиброз 535, 536
 менделевские 154–175
 алкаптонурия 174
 аутосомно-доминантные 155, 156
 аутосомно-рецессивные 156, 157
 биохимические и молекулярные основы 157–160
 болезнь
 Гоше 167, 169–171
 лизосомная накопления 165–174
 Ниманна–Пика тип С 169
 типы А и В 168, 169
 Тея–Сакса 167, 168
 врожденные аномалии 513
 гликогенозы 171–174
 дефект белков регулирующих рост клеток 158, 174
 рецепторных 158, 159, 163–165
 структурных 158, 160–163
 ферментных 165–174
 механизмы передачи 155–157
 мукополисахаридоз 167, 171
 семейная гиперхолестеринемия 163–165
 синдром Марфана 160, 161
 Элерса–Данло 161–163
 сцепленные с X-хромосомой 157
 миелопролиферативные, генетическая основа 320
 опосредованные реакцией гиперчувствительности типа II 228
 острые и недосадание 487
 передающиеся половым путем 388, 389
 печени жировая дистрофия 36, 37
 кистозный фиброз 533–536
 нежелательные эффекты лекарственных средств 474
 новообразования метастатические 303
 отек 122
 этанол 471, 472
 полиглутаминовые 186
 сопровождающиеся фиброзом 118
 сцепленные с X-хромосомой 157
 хронические и недостаточное питание 487
 Зависимость алкогольная рак 307
 эпидемиология 470
 Загрязнение 460–466
 атмосферного воздуха 460–462
 воздуха в помещении 462
 металлами 462–466
 Задержка воды, отек 123
 натрия, отек 123
 роста плода внутриутробная см. Внутриутробная задержка роста плода
 Заживление 106–110
 ангиогенез 107–110
 кожных ран 110–115
 восстановление прочности на разрыв 115
 вторичное (заживление вторичным натяжением) 111–113
 грануляционная ткань, образование 111–114
 клеточная пролиферация и отложение коллагена 111
 кровяной сгусток, формирование 111, 112
 макрофаги 111, 112, 114
 первичное (заживление первичным натяжением) 111
 remodelирование соединительной ткани 114
 рубец, образование 112, 113
 сокращение 112, 113
 фазы 110, 112, 113
 факторы роста и цитокины 111, 113
 местные и системные факторы 115
 нарушения 115–118
 регенерация и репарация 86, 87

- Заместительная гормональная терапия, побочные эффекты 473
 Замороженные срезы, диагностика рака 367
 Зана линии 136
 Запрограммированная смерть клетки 27
 Зародышевые клетки, мозаицизм 192
 Застой 124, 125
 легочный 124
 сосудистый, воспаление 74
 Застойные тромбы 136
 Защитный антиген, сибирская язва 413
 «Заячья губа» 511
 Зиверт 482, 483
 Зигомикоз 439
 риноцеребральный 439
 Злокачественная гипертермия 481
 Злокачественные опухоли
 анализ генетических изменений 193
 ассоциированные
 с профессиональной деятельностью 308
 генетическая предрасположенность 308
 гиперкальциемия 364–366
 диета 504
 доброкачественная опухоль 304, 305
 иммунная защита 358
 иммунный надзор и уклонение от 358, 362
 опухолевый антиген 359
 противоопухолевые эффекторные механизмы 361
 канцерогенный агент 350
 микробный 354
 Helicobacter pylori 358
 ДНК-вирусы онкогенные 355
 РНК-вирусы онкогенные 354
 радиационный 353, 484–487
 химический 350
 кахексия 364
 классификация и стадирование 366
 недифференцированных 368
 клинические аспекты 363
 лабораторная диагностика 367
 маркеры 371
 местное и гормональное действие 363
 молекулы, имеющие прогностическое и терапевтическое значение 368
 молекулярные основы 312
 амплификация генов 347
 ангиогенез 335
 геномная нестабильность 341
 ген-супрессор опухолей 323
 АРС/β-катенина сигнальный путь 330
 INK4a/ARF 332
 NF1 333
 NF2 333
 p53 327
 PTCH 333
 PTEN 332
 Rb 324–327
 TGF-β сигнальный путь 332
 VHL 333
 WT1 333
 гены, ассоциированные со злокачественными опухолями, нарушение регуляции 345
 инвазия и метастазирование 337
 во внеклеточный матрикс 337
 молекулярная генетика метастазирования 340
 сосудистая диссеминация и хоуминг опухолевых клеток 339
 клональность 312
 механизмы злокачественной трансформации 313
 микроРНК 313, 348
 многоступенчатый процесс 313, 348
 мутации 312
 онкогены 315–323
 для белков сигнальной трансдукции 317, 318
 для рецепторных тирозинкиназ 319
 для регуляторов клеточного цикла 317
 для факторов роста 316–318
 для ядерных регуляторных белков 317
 регуляторные гены 312
 стромальное микроокружение 343
 теломераза 335
 уклонение от апоптоза 333
 хромосомные изменения 345
 эпигенетические изменения 347
 эффект Варбурга 344
 молекулярные профили 370
 наследственная предрасположенность 369
 номенклатура 292, 293
 ожирение 307, 504
 определение 292
 оральные контрацептивы 474
 паранеопластические синдромы 364
 потребление алкоголя 472
 у новорожденных и детей 540
 локализация и типы 540
 нейробластическая 541
 опухоль Вильмса 545
 характеристика 295
 локальная инвазия 301, 305
 метастазирование 302, 305
 опухолевые стволовые клетки и клоны опухолевых клеток 300
 степень дифференцировки и анаплазия 296, 305
 темп роста 299, 305
 эпидемиология 304
 возраст 308
 генетическая предрасположенность 308
 заболеваемость 306
 приобретенные предопухолевые состояния 310
 регион и факторы окружающей среды 307
 Золотистый стафилококк 408–410
 метициллин-резистентный 410
 морфология 380, 409, 410
 Зоонозные бактериальные инфекции 408
 Зрелость легкого плода 521
 Зрение, витамин А 491, 493
 Зубы Хатчинсона 429
- И**
- Избыточное образование грануляционной ткани 116
 Изгиб 140
 Излучение рентгеновское 482
 Изохромосома 177, 178
 Илеус мекониевый, кистозный фиброз 534
 Иммунитет
 врожденный 83, 206, 207
 цитокины 216
 гуморальный 207, 209, 210, 217, 219
 переключение класса 219, 220
 созревание аффинности 219, 220
 естественный 206
 клеточно-опосредованный 207, 217–219
 клеточный 207, 217, 218
 приобретенный 207
 система презентации пептидов 212–215
 цитокины 216
 противоопухолевый 358
 иммунный надзор и уклонение от иммунной защиты 358, 362, 363
 опухолевый антиген 359, 360
 противоопухолевые эффекторные механизмы 361
 специфический 206, 207
 Иммунная водянка плода 523, 524
 Иммунная гранулема 81
 Иммунная защита
 от инфекций 389, 390
 повреждающее действие 393
 от опухолей 358–363
 иммунный надзор и уклонение от иммунной защиты 358, 362, 363
 опухолевый антиген 359–361
 противоопухолевые эффекторные механизмы 361, 362
 Иммунная система 206, 287
 клетки 207–209, 211
 нарушения
 амилоидоз 39, 280–287
 ассоциированный с гемодиализом 284, 285

- вторичный 82, 282–284
 дискразия иммуноцитов 283, 284
 классификация 283–287
 клинические признаки 286, 287
 локализованный 283–285
 морфология 285, 286
 наследственный (семейный) 284, 285
 патогенез 282, 283
 первичный 283
 свойства амилоидных белков 281, 282
 системный 282–285
 реактивный 284, 287
 сенильный 282, 284, 285
 эндокринный 284, 285
 аутоиммунные 233–253
 воспалительные миопатии 241, 253
 комбинированное поражение соединительной ткани 253
 лекарственно-индуцированная красная волчанка 241–243, 248
 общая характеристика 239
 подострая кожная красная волчанка 248
 синдром Шегрена 241, 248–250
 системная красная волчанка 239–248
 аутоантитела 239–242
 диагностические критерии 239, 240
 клинические признаки 229, 244, 247, 248
 морфология 244–247
 эпидемиология 239
 этиология и патогенез 242
 системный склероз 241, 250–255
 узелковый полиартериит и другие васкулиты 253
 хроническая дискоидная красная волчанка 247, 248
 гиперчувствительность 220–233
 типа I 221, 223–230
 типа II 221, 230–233
 типа III 50
 типа IV 221–226
 отторжение трансплантата 253
 кроветворные стволовые клетки 257, 258
 методы повышения выживаемости трансплантата 257, 258
 механизмы 253–255
 острое 255, 256
 паренхиматозные органы 257
 почка 255–257
 сверхострое 255, 256
 хроническое 256, 257
 синдром иммунодефицита
 воспаление 258–280
- вторичный 258, 264
 инфекции 259
 первичный 259–264
 генетическая основа 260
 генетически детерминированная недостаточность системы комплемента 264
 изолированный дефицит IgA 261
 мутации 260
 общий вариабельный 261
 с тромбоцитопенией и экземой (синдром Вискотта–Олдрича) 263
 синдром гипер-IgM 262
 Ди Джорджи 262
 сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия (Брутона) 259–261
 тяжелый комбинированный 262, 263
 системная красная волчанка 240
 органы 211–213
 Иммунное воспаление 79, 230–232
 Иммунные реакции, повреждение клеток 13
 Иммунный комплекс местная реакция 229, 230
 образование 228, 229
 отложение 227–229
 отложения, системная красная волчанка 245
 повреждение тканей 229, 230
 Иммунный надзор 358, 362–366
 Иммунный ответ 206–220
 активация лимфоцитов 216–220
 врожденный иммунитет 206, 207
 главный комплекс гистосовместимости 212–216
 гуморальный иммунитет 207, 217, 219
 затухание 220
 клетки иммунной системы 207–211
 клеточно-опосредованный иммунитет 207, 217, 218
 органы иммунной системы 211–213
 приобретенный иммунитет 207
 распознавание антигена 216–218
 цитокины 216
 Иммуногистохимическое исследование 368
 Иммуноглобулин (Ig) 207, 209
 Ig α 209
 Ig β 209
 IgA
 гуморальный иммунитет 220
 изолированный дефицит 261
 IgE
 гиперчувствительность типа I 223
 гуморальный иммунитет 220
- IgG 209, 210
 гуморальный иммунитет 217, 220
 IgM 209
 Иммунодефицит
 Т-клеточный, ВИЧ-инфекция 270–272
 общий вариабельный 261
 приобретенный, синдром 265–280
 влияние антиретровирусной терапии 279
 возникновение и течение 273–276
 иммунная система, нарушения функций 271, 272
 индикаторные заболевания 275
 клинические признаки 276–280
 комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare* 276, 424
 морфология 280
 оппортунистические инфекции 276, 396
 определение 265
 опухоли 277–279
 острый ретровирусный синдром 273, 274
 патогенез 267–273
 жизненный цикл ВИЧ 267–270
 инфицирование клеток при ВИЧ-инфекции 271, 272
 механизм Т-клеточного иммунодефицита 270–272
 передача 265, 266
 прогноз 280
 прогрессирование 275
 саркома Капоши 277, 278
 туберкулез 276, 421, 422
 центральная нервная система, поражение 273, 279
 эпидемиология 265, 266
 этиология 266–268
 синдром 256–280
 вторичный 258, 264
 инфекции 259
 первичный 259–264
 генетическая основа 260
 генетически детерминированная недостаточность системы комплемента 264
 изолированный дефицит IgA 261
 мутации 260
 общий вариабельный 261
 синдром гипер-IgM 262
 Ди Джорджи 262
 сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия (Брутона) 259–261
 тромбоцитопения и экзема (синдром Вискотта–Олдрича) 263
 тяжелый комбинированный 262, 263
 тромбоцитопения и экзема 263
 тяжелый комбинированный 262, 263

- человека, вирус 265–280, 389
см. также Синдром, приобретенного иммунодефицита
- влияние антитретовирусной лекарственной терапии 279
- возникновение и течение болезни 273–276
- жизненный цикл 267–270
- иммунный ответ 274
- инфицирование Т-клеток 267–270 других клеток 271, 272
- клиническая латентность 274, 275
- клинические признаки 276–279
- морфология 280
- оппортунистические инфекции 276, 279
- опухоли 277, 278
- патогенез 267–273 поражений центральной нервной системы 273, 279
- первичная инфекция 273, 274
- прогноз 280
- пути передачи 265, 266
- репликация 268–270
- свойства 266, 267
- строение 266, 267
- туберкулез 276, 277, 421, 422
- формы 266
- хроническая инфекция 274, 275
- эпидемиология 265, 266
- Иммунологическая память 220
- Иммунологическая толерантность 234–237
- Иммунологически привилегированные области 237
- Иммуноопосредованные воспалительные заболевания 50, 77, 233, 234
- Иммунопатологические реакции, воспаление 50
- Иммунопреципитация хроматина 201, 371
- Иммуносупрессивная терапия, трансплантация 257
- Иммуносупрессивные медиаторы, септический шок 145
- Иммуносупрессия, уклонение от иммунной защиты 362
- Иммуноцитов дискразия с амилоидозом 284
- Имплантационный путь метастазирования 303
- Импринтинг геномный 190–192 синдром Беквита–Видемана 546 утрата 348, 546 материнский 190 отцовский 190
- Инвазия опухолей 301, 302, 305 при канцерогенезе 313, 337–339
- Инверсия 177, 178
- парацентрическая 177, 178
- перцентрическая 177, 178
- Ингибирующий комплекс РНК-индуцированный 151
- Ингибитор дефект фермента 158 липоксигеназы 65 пути тканевого фактора 127, 128, 130, 132 циклин-зависимой киназы клеточный цикл 94, 321, 322 функции 323
- Индекс массы тела недоедание 488 ожирение 499 рак 504
- Индукцибельная синтаза оксида азота 66
- Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки 89–91
- Индукцирующий синцитий вирус 270
- Инициация химического канцерогенеза 350, 351, 353
- Инородные тела воспаление 50 заживление ран 115
- Инсулин регулирование секреции 123 энергетический баланс 500, 501
- Инсулиноподобный фактор роста (IGF) IGF-1, ожирение 503, 504 IGF-2, синдром Беквита–Видемана 546
- Инсулинорезистентность ожирение 503, 504 септический шок 145
- Инсулинорезистентный диабет, гиперчувствительность типа II 228
- Интегрины ангиогенез 109, 110 во внеклеточном матриксе 103–105 воспаление 53–56
- Интердигитирующие дендритные клетки 210
- Интерлейкин (IL) IL-1, воспаление 62, 67, 68 IL-2, иммунологическая толерантность 236 IL-6, воспаление 67, 69 IL-8 68 IL-12, воспаление 67 IL-17, воспаление 67, 69 иммунный ответ 216
- Интерстициальный матрикс 102, 103
- Интертриго 437
- Интерферон (IFN) IFN-γ, воспаление 67 системная красная волчанка 242, 243
- Инфаркт 16, 17 белый 141 красный 141 легкого 139, 141
- миокарда
- оральные контрацептивы 474
- тромбоз 133
- образование 139, 140–142 морфология 141, 142 оральные контрацептивы 474 тромбоз 133, 134 причины 141
- определение 140, 141
- септический 141
- факторы, влияющие на развитие 141, 142
- Инфекции аутоиммунная реакция 237, 239
- бактериальные 407–435 абсцессы 431 актиномицеты 408 анаэробные 431–433 болезнь Лайма 430 венерическая гранулема 417 возвратный тиф 430 глобальное бремя болезней 456 грамотрицательные 408, 414–418 грамположительные 408–414 детские контагиозные 408 дифтерия 411 зоонозные 408 кишечные 408 клещевой тиф 434, 435 клостридиальные 408, 431–433 коклюш 415 комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare* 424 контагиозные детские 408 лепра 425 листериоз 412 микобактерии 408, 418–426 нейссерии 414 нокардиоз 414 облигатные внутриклеточные 433–435 пиогенные кокки 408–411 пятнистая лихорадка Скалистых гор 435 риккетсиоз 434, 435 сибирская язва 384, 412 синегнойная палочка 416 сифилис 426 СПИД 276 стафилококковые 408 стрептококковые и энтерококковые 410 сыпной тиф 434, 435 трепонемные человека 408, 426–431 туберкулез 418 хламидийные 433, 434 чума 417 шанкрод (мягкий шанкр) 417 вирусные 398–407 арбовирусные и геморрагические лихорадки 398, 401 бородавки 398 ветряная оспа 403

- вирус
 простого герпеса 401–403
 Эпштейна–Барр 405–407
 гепатит В 405
 инфекционный паротит 399
 корь 399
 лихорадка Западного Нила 400, 401
 острые и транзиторные 398–401
 пищеварительной системы 398
 полиовирус 400
 респираторной системы 398
 системные
 кожные высыпания 398
 системы кроветворения 398
 СПИД 276
 трансформирующие 405–407
 хронические
 латентные 401–405
 продуктивные 405
 центральной нервной системы 398
 цитомегаловирус 403–405
 внутриутробные 517
 воспаление
 острое 49
 хроническое 77
 воспалительные реакции, виды 396–398
 восходящие, перинатальные 522, 523
 героин, употребление 478
 грибковые 435–439
 аспергиллез 438, 439
 глубокие 381
 желудочно-кишечного тракта 385
 зигомикоз 439
 кандидоз 435–437
 криптококкоз 437, 438
 поверхностные 381
 СПИД 276, 277
 дыхательных путей 386
 заживление ран 115
 иммунные реакции 389, 390
 повреждающее действие 393
 иммунодефицит 259, 395, 396
 кишечные 408
 клостридиальные 408, 431
 микробные, патогенез 378–398
 многоклеточные 445–451
 мочеполовой системы 386
 недостаточное питание 457
 нозокомиальные 389
 ожог 480, 481
 оппортунистические, СПИД 276, 277, 396
 паразитарные 440–451
 африканский трипаносомоз 444, 445
 бабезиоз 442
 болезнь Чагаса 445
 лейшманиоз 442–444
 лимфатический филяриатоз 449, 450
 малярия 440–442
 онхоцеркоз 450, 451
 стронгилоидоз 446
 трихинеллез 447, 448
 цистицеркоз и эхинококкоз 446, 447
 шистосомоз 448, 449
 патогенез 378–398
 распространяющиеся 457
 Инфекционный мононуклеоз 405–407
 Инфекционный паротит 399, 400
 Инфекционный эндокардит, морфология 136
 Инфекция
 TORCH перинатальная 523
 внутриамниотическая 517
 внутриутробная, недоношенность 517
 врожденная, цитомегаловирус 404
 пятнистая лихорадка Скалистых гор 435
 риккетсиоз 434, 435
 сибирская язва 383, 384, 408, 412, 413
 синегнойная палочка 416
 сифилис 426–430
 стафилококковые 408–410
 стрептококковые
 и энтерококковые 410, 411
 сыпной тиф 434, 435
 туберкулез 418–424
 хламидийные 433, 434
 чума 417
 шанкрод (мягкий шанкр) 417
 вирусные 398–407
 арбовирусные и геморрагические лихорадки 398, 401
 ветряная оспа 403
 вирус
 простого герпеса 401–403
 Эпштейна–Барр 405–407
 гепатит В 405
 инфекционный паротит 399, 400
 корь 399
 лихорадка Западного Нила 400, 401
 полиовирус 400
 цитомегаловирус 403–405
 глобальное бремя болезней 456, 457
 глобальное потепление 457, 458
 грибковые 435–439
 аспергиллез 438, 439
 зигомикоз 439
 кандидоз 435–437
 криптококкоз 437, 438
 новые 382, 383
 паразитарные 440–451
 африканский трипаносомоз 444, 445
 бабезиоз 442
 болезнь Чагаса 445
 лейшманиоз 442–444
 лимфатический филяриатоз 449, 450
 малярия 440–442
 онхоцеркоз 450, 451
 стронгилоидоз 446
 трихинеллез 447, 448
 цистицеркоз и эхинококкоз 446, 447
 шистосомоз 448, 449
 патогенез 378–398
 распространяющиеся 457
 Инфекционный мононуклеоз 405–407
 Инфекционный паротит 399, 400
 Инфекционный эндокардит, морфология 136
 Инфекция
 TORCH перинатальная 523
 внутриамниотическая 517
 внутриутробная, недоношенность 517
 врожденная, цитомегаловирус 404

- генитальная *Chlamydia trachomatis* 433
герпес-вирусная 401–405
микобактериальная 408, 418–426
 СПИД 276, 277
перинатальная 522, 523
 цитомегаловирус 404, 405
синегнойная 416
трансервикальная 523
Инфламмосома 67, 68
Ион гидроксильный
 воспаление 66
 повреждение клеток 22
Ионизирующая радиация
 время воздействия 483
 источники 482
 канцерогенез 353, 354
 определение 482
 площадь облучения 483
 повреждения 482–487
 ДНК 482–486
 канцерогенез 485–487
 кожные заболевания 486
 морфология 484, 485
 основные факторы 483, 484
 система кроветворения
 и лимфатическая система 485
 сосудистые изменения 486
 тотальное облучение тела 484,
 485
 фиброз 485, 486
 факторы, определяющие
 биологическое действие 483, 484
Ионов транспорт, нарушения 158
Исследование
 иммуногистохимическое 368
 полногеномных ассоциаций GWAS
 152, 197, 198
 цитологическое мазков
 диагностика рака 367, 368
 окрашенных по Папаниколау 367,
 368
Истощение тепловое 481
Итай-итай болезнь 466
Ишемическая болезнь сердца
 глобальное бремя болезней 456
 заместительная гормональная
 терапия 473
 ожирение 504
 системная красная волчанка 246,
 247
Ишемический коагуляционный
 некроз 141
Ишемически-реперфузионное
 повреждение клеток 26, 27
Ишемическое повреждение клеток
 25
Ишемия 12, 13
- Й**
Йод
 дефицит 500
 функция 500
Йодопсин 492
- К**
KIT протоонкоген 317
Кадгеринины во внеклеточном матриксе
 104
Кадмий
 как канцероген 308
 токсичность 465
Казеозный некроз 17
 иммунная гранулема 81
Кала-азар 444
Калликреины
 воспаление 71, 72
 каскад коагуляции 130
Калории, ограничение 505
 старение клеток 45
Кальций
 гомеостаз
 витамин D 494
 нарушение, повреждение клеток
 21
 приток, повреждение клеток 21
Кальцификация
 дистрофическая 41, 42
 метастатическая 42
 патологическая 6, 26, 41
Камни в желчном пузыре, ожирение
 504
Каналы
 натриевые эпителиальные,
 кистозный фиброз 530, 531
 хлорные
 кистозный фиброз 531
 нормальная структура и функции
 530
Кандидоз 435
 инвазивный 437
 кожный 437
 морфология 436
 патогенез 436
 СПИД 276
Кандидозный вагинит 436
Кандидозный эзофагит 436
Кандидозный эндокардит 437
Каннабиноиды, злоупотребление 476,
 478
Канцерогенез 312
 автономность роста 314, 315
 амплификация генов 347
 ангиогенез 314, 335
 безграничный потенциал
 репликации 314, 335
 восстановление ДНК, нарушение
 314, 342
 геномная нестабильность 341
 ген-супрессор опухолей 323
 APC/ β -катенина сигнальный путь
 330
 INK4a/ARF 332
 NF1 333
 NF2 333
 p53 327
 PTCH 333
 PTEN 324, 332
 Rb 324, 325
 TGF- β сигнальный путь 332
 VHL 333
 WT1 333
 гены, ассоциированные
 со злокачественными опухолями,
 нарушение регуляции 345
 инвазия и метастазирование 314,
 337
 во внеклеточный матрикс 337
 молекулярная генетика
 метастазирования 340
 сосудистая диссеминация
 и хоуминг опухолевых клеток
 339
 механизмы злокачественной
 трансформации 313
 микробный 351, 354–358
 Helicobacter pylori 358
 ДНК-вирусы онкогенные 355–357
 РНК-вирусы онкогенные 354, 355
 микроРНК 313, 348
 многоступенчатый процесс 313, 348
 моноклональное происхождение
 опухоли 292, 312
 мутации 312, 314, 348
 нечувствительность
 к ингибирующим рост сигналам
 314, 323
 онкогены 315–323
 для белков сигнальной
 транскрипции 317, 318
 для нерецепторных тирозинкиназ
 319
 для регуляторов клеточного
 цикла 317
 для факторов роста 316–318
 для ядерных регуляторных
 белков 317
 радиационный 353, 485–487
 регуляторные гены 312
 стемальное микроокружение 343
 теломераза 335
 уклонение от апоптоза 314, 333
 хромосомные изменения 345
 эпигенетические изменения 347
 эффект Варбурга 344
Канцерогенные агенты 350
 азокрасители 351, 352
 алкилирующие 351
 амиды 351
 амины ароматические 351, 352
 асбест 308
 ассоциированные
 с профессиональной
 деятельностью 308
 ацилирующие 351
 бензол 308
 бериллий 308
 в сигаретном дыме 469
 винилхлорид 308
 кадмий 308
 микробные 351, 354
 Helicobacter pylori 358
 ДНК-вирусы онкогенные 355

- РНК-вирусы онкогенные 354
мышьяк 308
никель 308
нитриты 353
полоний 487
продукты натуральные
растительные и микробные 351
радиационные 353, 485–487
радон 308, 487
рентгеновские лучи 354
углеводороды ароматические
гетероциклические 351
полициклические 351–353
ультрафиолетовые лучи 353
химические 350
хром 308
экологические 307
Капиллярная гемангиома 539
Капоши саркома
ассоциированная со СПИДом 277, 278
герпес-вирус 277, 278
Капсид 378
Карбоксигемоглобин 462
Карбункул 410
Кардиоваскулярный сифилис 427, 429
Кардиогенный шок 142, 143
Кардиолипин 135, 240, 241, 428
Кардиомиопатия алкогольная 472
Кардиореспираторные осложнения,
кистозный фиброз 535
Кариолизис, некроз 16
Кариорексис
нейробластома 541, 542
некроз 15
Кариотипирование 175, 176
спектральное 369
Каротиноид 491
Карциноидный синдром 365
Карцинома 293
in situ 298
гепатоцеллюлярная
афлатоксин 352, 438, 505
вирус гепатита В 357
вирус гепатита С 357
метастазирование 304
назофарингеальная, вирус
Эпштейна–Барр 356, 357
плоскоклеточная 293, 297
протока молочной железы 302
Каскад коагуляции, гемостаз 130
Каспаза
апоптоз 29, 334
эффektorная 29, 31, 32, 334
Каталаза 66
метаболизм этанола 470
удаление свободных радикалов 23
Катаракта вследствие галактоземии 529
Кателицидин 497
фагоцитоз 59
Катенины во внеклеточном матриксе 105
Катехоламины, нейробластома 544
Каудена синдром, PTEN 332
Кахексия 9, 62, 429
механизмы 489, 490
опухолевая 364
эпидемиология 489
Квашиоркор 488, 489
Келоид 116
Кеннеди болезнь 186
Кератансульфат во внеклеточном матриксе 106, 107
Кератиновые филаменты 39
Кератиноцитов фактор роста, регенерация и репарация тканей 95, 96
Кератит
герпетический
стромальный 402
эпителиальный 402
точечный 450
Кератоконъюнктивит сухой, синдром Шегрена 248, 249
Кератомалация 433
Кессонная болезнь 140
Килевидная деформация грудной клетки 497
Киназа
Акт 98, 332
рецепторы 98
циклин-зависимая ингибитор
клеточный цикл 94, 321, 322
функции 323
клеточный цикл 94, 321, 322
протоонкогены 317, 320, 321
функции 323
Кининогены, воспаление 62, 71, 72
Кинины, воспаление 62, 72
Кислая гидролаза 165
Кислая мальтаза, недостаточность 173
Кислород
активные формы
воспаление 62, 66
лейкоцит-опосредованное повреждение тканей 59
метаболизм этанола 471
повреждение клетки 21–24
ишемически-реперфузионное 26
старение клеток 44, 45
токсичность 459
фагоцитоз 58
недостаток, повреждение клеток 12
отравление, респираторный дистресс-синдром новорожденных 520, 521
транспорт, дефект 158
эффекты, ионизирующая радиация 483
Кислота
5-гидроксиэпикозатетраеновая, воспаление 64
ацетилсалициловая, отравление 475
аэрозоли как загрязнители воздуха 461
вальпроевая, эмбриопатия 516
гомогенизиновая, внутриклеточное накопление 40
никотиновая 499
пантотеновая, функция 499
полностью-*транс*-ретиноевая 492
врожденные аномалии 516
ретиноевая 491
Кислые протеазы, воспаление 69
Кислый фосфат, недостаточность 167
Киста дермоидная 294
Кистозная гигрома 523, 525, 526
Кистозная тератома 294
Кистозный фиброз 529–536
генетическая основа 154, 159, 529–533
генетические и экологические модификации 532, 533
генотип-фенотипические корреляции 532, 533
диагностические критерии 535
клинические признаки 532–536
морфология 533, 534
трансмембранный регулятор ген, мутации 158, 530–533
нормальная структура и функции 530–532
эпидемиология 530
Кифосколиотический тип синдрома Элерса–Данло 161, 162
Кишечник
гормоны, энергетический баланс 502, 503
инфекции 408
пневматоз, некротизирующий энтероколит 522
рак толстой кишки
аденокарцинома, морфология 296
диета 504
метастатический 303
молекулярная модель развития 348, 350
наследственный неполипозный 309, 310, 342
стволовые клетки эпителия 92
флора 380
Клайнфельтера синдром 182
Классификация и стадирование опухолей 366
Клетки
адаптация 6–12
атрофия 9–11
гиперплазия 8, 9
гипертрофия 6–8
метаплазия 11, 12
обзор 5, 6
определение 5, 6
амплифицирующиеся транзиторные 91
ангиогенез 107, 108
антигенпрезентирующие 208, 210
отторжение трансплантата 253, 254
ведушие, ангиогенез 109, 110

- гигантские 80, 81
 - опухолевые 297
- Гоше 169–171
- делящиеся постоянно 88
- дендритные
 - ВИЧ-инфекция 272, 280
 - врожденный иммунитет 206
 - иммунный ответ 209, 210
 - интердигитирующие 210
 - клеточный иммунитет 216–218
 - фолликулярные 210
- дисфункция, опосредованная антителами 227
- дифференцированные,
 - перепрограммирование 89–91
- дифференцировка, витамин А 492
- зародышевые, мозаицизм 192
- иммунитет 207, 217, 218
- ишемическое повреждение 25, 26
- киллеры естественные
 - иммунный ответ 206, 210, 211
 - противоопухолевый
 - эфекторный механизм 361
- костного мозга ствольные
 - стромальные 91, 92
- Лангерганса, иммунная система 210
- лизис, система комплемента 70
- мертвые, удаление 33
- Мотта 445
- набухание 14
- неделяющиеся 88
- обновление в опухолях 299
- овальные 92
- окончательно дифференцированные 87
- опухолевые
 - клоны 300
 - плоидность 544, 545
 - селекция без антигенов,
 - уклонение от иммунной защиты 362
 - хоуминг, метастазирование 339, 340
- опухоль-иницирующие 301
- организма-хозяина, адгезия бактерий 392
- ответ на стресс и токсические повреждения 3–45
- апоптоз 27
 - биохимические изменения 28
 - внешний (инициированный рецептором смерти) путь 31, 32
 - внутренний
 - (митохондриальный) путь 30–32
 - клинико-патологические взаимосвязи 33
 - механизмы 30
 - морфологические изменения 14, 15, 28
 - обзор 5, 12
 - определение 27
 - патологические состояния 28
 - причины 27
 - удаление мертвых клеток 33
 - фаза запускающая 32
 - физиологический 27
- аутофагия 6, 11, 12, 35
- внутриклеточное накопление 6, 35
 - белков 38
 - гиалиноз 39
 - гликогена 39
 - липидов 36
 - пигментов 39
- некроз
 - виды 16
 - гангренозный 17
 - жировой 17
 - казеозный 17
 - клинико-морфологические взаимосвязи 25
 - коагуляционный 17
 - колликвационный 17
 - морфологические изменения 14, 15
 - обзор 5, 12
 - фибриноидный 18
- обзор 5, 12
- патологическая кальцификация 6, 26, 41
- повреждение клеток
 - ишемически-реперфузионное 26
 - ишемическое и гипоксическое 25
 - клинико-морфологические взаимосвязи 25
 - механизмы 18, 19, 21
 - морфологические изменения 13
 - необратимое 5, 12, 14, 15, 25
 - обзор 5, 12
 - обратимое 5, 12, 14
 - причины 12
 - химическое (токсическое) 27
- реакции адаптации роста клетки 6
 - атрофия 9
 - гиперплазия 8
 - гипертрофия 6
 - метаплазия 11
 - обзор 5
 - определение 6
- смерть клеток
 - морфологические изменения 13–15
 - обзор 5, 12
 - старение клеток 6, 42
- отторжение 253
- памяти 208, 218–220
- пенистые 38
- перманентные 93
- плазмы крови
 - приобретенный иммунитет 209, 219, 220
- хроническое воспаление 79
- повреждение
 - ишемически-реперфузионное 26
 - ишемическое и гипоксическое 25
 - клинико-морфологические взаимосвязи 25
 - механизмы 18
 - морфологические изменения 14
 - обратимое, морфологические изменения 14
 - причины 12
 - химическое 27
 - покоящиеся 88
 - предшественники 91
 - эндотелиальные, ангиогенез 108
 - пролиферация
 - заживление ран 110
 - радиационное воздействие 483
 - регуляция 87
 - репликация, регуляция 93
 - сигнальные механизмы 97
 - факторы роста 94
 - рост
 - витамин А 492
 - дефект регулирующих белков 158, 174
 - реакции адаптации 6
 - атрофия 9
 - гиперплазия 8
 - гипертрофия 6
 - метаплазия 11
 - обзор 5
 - определение 6
 - сигнальные механизмы 97
 - сателлитные 88
 - сердечной недостаточности 124
 - смерть
 - запрограммированная 27
 - индуцированная активацией 235, 236, 270
 - морфологические изменения 13–15, 28
 - апоптоз 14, 15, 28
 - некроз 14, 15
 - обзор 5, 12
 - через апоптоз 27
 - биохимические признаки 29
 - внешний (инициированный рецептором смерти) путь 31, 32
 - внутренний
 - (митохондриальный) путь 30–32
 - клинико-патологические взаимосвязи 33
 - механизмы 30

- морфологические изменения
14, 15, 28
обзор 5, 12
определение 27
патологические состояния 28
причины 27
удаление мертвых клеток 33
фаза, запускающая апоптоз 32
физиологический 27
через некроз
виды 16
гангренозный 17
жировой 17
казеозный 17
клинико-морфологические
взаимосвязи 25
коагуляционный 17
коликвационный 17
морфологические изменения
14, 15
обзор 5, 12
фибриноидный 18
сморщивание, апоптоз 28
старение 6, 42
стволовые 88–93
взрослых (соматические) 91
в тканевом гомеостазе 91–93
кишечного эпителия 92
клеточных линий 89
контроль пролиферации 87
кроветворные 91, 92
лечение 90, 91
лимбальные 93
межфолликулярные 92
мультипотентные 89
нейрональные 92
ниши 88, 90
плюрипотентные 88–91
индуцированные 88–91
поколения и дифференцировка
88, 89
пролиферативная активность
в ткани 87
рак 300, 301
скелетных мышц 92
субвентрикулярной зоны 92
тотипотентные 89
эмбриональные 89
терапевтическое клонирование
90, 91
токсическое повреждение 27
тучные
воспаление 62, 80
гиперчувствительность типа I
221–223
Уртина–Финкельдея 399
химическое повреждение 27
шванновские, нейробластома 542
эндотелиальные, сокращение
при воспалении 51, 52
эпителиоидные 232
эффекторные 217, 218
Клеточно-опосредованная
цитотоксичность 232
- Клеточные белки как опухолевые
антигены, повышенная
или aberrантная экспрессия, 359
Клеточный матрикс, взаимодействия
102
Клеточный состав крови, нарушение
вследствие побочных эффектов
лекарственных средств 474
Клеточный цикл 93
G₁ фаза 93
G₁/S точка контроля 93, 94, 322
роль RB в регуляции 325, 326
G₂ фаза 93
G₂/M точка контроля 93, 94, 322,
323
M фаза 93
регуляторы, протоонкогены 317
Клещевой тиф 434, 435
Климат, изменение, влияние
на здоровье человека 457, 458
Клиническая картина 4
Клональная селекция, гипотеза 216
Клональность опухолей 292, 312, 313
Клонирование
репродуктивное 90
терапевтическое 90
Клоны опухолевых клеток 300
Клостридиальные инфекции 408, 431
Клостридиальный целлюлит 432
Коагулопатия потребления 138
Коагуляционный некроз 17
Коагуляция
каскад, гемостаз 130
система, воспаление 62, 71
Кодоминантность 155
Кожа
заболевания
героин, употребление 478
побочные лекарственные реакции
473, 474
профессиональные риски 466
рак 364, 365
системная красная волчанка 240,
246
системный склероз 251, 252
заживление ран 110–115
восстановление прочности
на разрыв 115
вторичное (заживление
вторичным натяжением)
111–113
грануляционная ткань,
образование 111–114
клеточная пролиферация
и отложение коллагена 111–113
кровенной сгусток, формирование
111, 112
макрофаги 111, 114
первичное (заживление
первичным натяжением) 111
ремоделирование соединительной
ткани 114, 115
рубец, образование 112, 113
сокращение 112–114
- фазы 110–113
факторы роста и цитокины 111,
113
инфекции 385
покраснение 48, 76
рак, радиация 353, 354
стволовые клетки 92
язвы
заживление 113
системный склероз 251, 252
Кокаин
злоупотребление 476, 477
сердечно-сосудистые эффекты 477
Кокаин- и амфетамин-регулируемые
транскрипты, энергетический
баланс 500–502
Кокки пиогенные, инфекции 407–411
Коклюш 415, 416
Колит псевдомембранозный 432
см. также Энтероколит
некротизирующий
Коллаген
1A1 (*COL1A1*) ген 162
во внеклеточном матриксе 103–105
генетический дефект 158, 161–169
раны, заживление 111–115
рубец, формирование 86
фибрилярный во внеклеточном
матриксе 103, 104
Коллагеновые болезни 239
Коллективное чувство 391
Колликвационный некроз 17, 141
Коллоидно-осмотическое давление
плазмы, отек 122, 123
Колонистимулирующие факторы 216
Колотая рана 479
Кольцевая хромосома 177
Компенсаторная гиперплазия 101
Компенсаторный рост 101
Комплекс 209
Mycobacterium avium-intracellulare
424
СПИД 277, 424
мембраноатакующий 70, 71
РНК-индуцированный
ингибирующий 151
Комплексные полигенные
заболевания 152, 175
Комплемент
гиперчувствительность типа II 226,
227
система
активация и функционирование
69–71
воспаление 55–57, 62, 70–72
врожденный иммунитет 206, 207
генетически детерминированная
недостаточность 264
ишемически-реперфузионное
повреждение 27
лизис клеток 70
фагоцитоз 70
Конвертаза C3 70
Кондиломы широкие, сифилис 427

- Конидия 381, 435
 Контагиозные бактериальные детские инфекции 408
 Контактное «торможение»
 во внеклеточном матриксе 105
 Контактный дерматит 231–233
 Контрактура раны 116
 Контракция тромбоцитов 129
 Контрацептивы оральные, побочные эффекты 474, 475
 Коплика пятна 399
 Кортикостероиды, воспаление 64, 65
 Корь 399
 вирус 399
 Кости, опухоли 365, 366
 Костимуляторы
 аутоиммунитет 238
 дефицит, уклонение от иммунной защиты 362
 иммунный ответ 217
 Костная ткань
 минерализация, витамин D 494
 разрушение, гиперкальциемия 42
 Костное образование гетеротропное, дистрофическая кальцификация 41
 Костномозговая эмболия 139, 140
 Костный мозг
 пересадка 258
 повреждение вследствие побочных эффектов лекарственных средств 474
 стволовые клетки 91
 супрессия, нарушения функции лейкоцитов 61
 Костный морфогенетический белок (BMP) 92
 Котинин 470
 Кошачьих царапин болезнь, гранулематозное воспаление 81
 Краббе болезнь 167
 Краниотабес 497
 Красная волчанка
 лекарственно-индуцированная 241, 248
 подострая кожная 248
 системная 239–248
 аутоантитела 229, 239–242
 диагностические критерии 239, 240
 клинические признаки 229, 244, 247
 морфология 244–247
 эндокардит 136, 246, 247
 эпидемиология 265
 этиология и патогенез 242–244
 хроническая дискоидная 247, 248
 Красное вино, ресвератрол 472
 Краснуха, внутриутробная инфекция 514
 Красный инфаркт 141
 Красный тромб 136
 Крестцово-копчиковая тератома у новорожденных и детей 540
 Криптококкоз 437, 438
 СПИД 276, 277
 Кровеносные сосуды, воспаление острое 50
 хроническое 80
 Кровотворные стволовые клетки 91, 92
 трансплантация 257, 258
 Кровообращения состояние и заживление ран 515
 Кровотечение 124–126
 легочное 139
 Кровоток
 воспаление 50, 51
 ламинарность 133
 нарушения, тромбоз 133
 Кровь, сгусток 126
 посмертный 136
 тромбоз 126
 формирование 111, 112
 Крона болезнь
 гранулематозное воспаление 81
 реакция гиперчувствительности типа IV 231
 Крэк 476, 477
 Ксантомы 38
 Ксенобиотики 459, 460
 Ксеродерма пигментная 310, 342, 354
 Ксеростомия, синдром Шегрена 248
 Ксерофтальмия 493
 Кумадин 131
 Курение
 канцерогены 352
 пассивное 467–470
 рак 307
 легких 467, 468
 эффекты 467
 Кушинга синдром, злокачественные опухоли 364, 365
 Кюри 482
- Л**
 Лабильные ткани 88
 Лазерная микродиссекция 370
 Лайма болезнь 380, 430, 431
 Лайона гипотеза 182
 Лактоферрин, фагоцитоз 59
 Ламинарность кровотока 133
 Ламинин во внеклеточном матриксе 103–105
 Лангерганса клетки, иммунная система 210
 Лебера наследственная оптическая нейропатия 190
 Легкое(ие)
 абсцесс стафилококковый 410
 героин, поражение 478
 глобальное потепление 458
 инфаркт 139, 141
 кистозный фиброз 534–536
 кровотечение 139
 метастазы 304
 нежелательные эффекты лекарственных средств 474
 отек 124
 синдром внезапной детской смерти 537
 профессиональные риски 466
 системная красная волчанка 247
 системный склероз 252
 сифилис 428, 429
 чума 417
 шоковое 146
 эмболия 138, 139
 Легочное сердце
 легочная эмболия 139
 муковисцидоз 535
 Легочный застой 124
 Лейкемия
 взрослого Т-клеточная, вирус Т-клеточной лейкемии человека типа I 354, 355
 лимфобластная острая 346
 лимфоидная острая 346
 миелоидная острая 346
 хроническая 319, 320, 345, 346
 Лейкемоидные реакции, воспаление 82
 Лейкодистрофия метакроматическая 167
 Лейкопения, воспаление 83
 Лейкотриены
 В4 55
 воспаление 62–65
 гиперчувствительность типа I 224
 Лейкоцитарные продукты, высвобождение 59, 60
 Лейкоцитарный антиген человека аллели
 отторжение трансплантатов 255
 синдром Шегрена 248, 249
 гаплотип 215
 ген, аутоиммунитет 237
 комплекс
 иммунный ответ 212–215
 связь заболеваний с 215, 216
 молекулы, иммунный ответ 212–215
 совместимость, трансплантация 257
 Лейкоцитарный инфильтрат, воспаление 74
 Лейкоцитоз, воспаление 82
 Лейкоцит-опосредованное повреждение тканей 59, 60
 Лейкоциты
 адгезия, воспаление 53–55
 активация, воспаление 57
 воспаление 52–62
 высвобождение продуктов 59, 60
 лизосомные ферменты 69
 маргинация, роллинг и адгезия к эндотелию 53–55
 миграция через эндотелий 53, 55
 мобилизация в очаги инфекции и повреждения 53–56
 нарушения функций 60–62
 повреждение сосудов опосредованное 52

- повреждение тканей
опосредованное 59
распознавание микробов
и некротических тканей 56, 57
удаление повреждающих агентов
57–59
хемотаксическая активация 53,
55–57
диапедез через эндотелий 53, 55
миграция через слой эндотелия 53,
55
рецепторы, воспаление 56, 57
функции, нарушения 60–62
хемотаксис 53, 55, 73
- Лейомиома матки 296, 305
Лейомиосаркома 305
Лейшманиоз 442, 443
висцеральный 443, 444
кожно-слизистый 443, 444
кожный 442, 444
диффузный 443, 444
Лейшмания 395, 442, 443
Лекарственно-индуцированная
красная волчанка 241, 248
Лекарственные средства
врожденные аномалии 514
генетически детерминированные
побочные реакции 160
повреждение 473–476
анаболические стероиды 475
ацетиламинофен 475
ацетилсалициловая кислота 475
генетически детерминированное
160
заместительная гормональная
терапия 473
клеток 12
кожное 473
определение 473
оральные контрацептивы 474, 475
эпидемиология 473
реакции на 241, 248
Лектиновый путь в системе
комплемента 70
Лемьера синдром 431
Ленточные черви 446, 447
Лепра 425, 426
гранулематозное воспаление 81
леpromатозная 425, 426
микобактерия 425, 426
гранулематозное воспаление 81
морфология 425, 426
патогенез 425
туберкулоидная 425
Лепромин 425
Лептин, энергетический баланс
500–502
Летальный фактор, сибирская язва 413
Леша–Нихана синдром, генетическая
основа 159
Либмана–Сакса эндокардит 136, 246,
247
Лиганд дельтаподобный, ангиогенез
109, 110
Лизис клеток, система комплемента
70
Лизосома 165
мембрана, повреждение 24
Лизосомная глюкозидаза 173
Лизосомные болезни накопления
165–173
Гоше 167, 169, 170
мукополисахаридоз 167, 171
Ниманна–Пика
тип С 169
типы А и В 167, 168, 169
Тей–Сакса 153, 167, 168
Лизосомные ферменты 165
воспаление 69
лейкоцитов, воспаление 69
лейкоцит-опосредованное
повреждение тканей 59
недостаточность, болезнь
накопления 166
синтез и внутриклеточный
транспорт 165, 166
Лизоцим, фагоцитоз 59
Лимбальные стволовые клетки 93
Лимфаденит 52
воспалительный 52
реактивный 52
туберкулез 424
Лимфангиома у новорожденных
и детей 539
Лимфангит 52
Лимфангиэктазии у новорожденных
и детей 539
Лимфатическая обструкция, отек 123
Лимфатическая система, лучевое
поражение 485
Лимфатические опухоли
у новорожденных и детей 539
Лимфатические сосуды, воспаление
острое 52
хроническое 79
Лимфатический узел 211, 212
инфекционный мононуклеоз 407
сторожевой, биопсия, карцинома
молочной железы 303
Лимфедема 123
Лимфогенный путь метастазирования
303, 304
Лимфогранулема венерическая 433
Лимфоидная лейкемия острая,
молекулярный патогенез 346
Лимфоидной ткани лимфома,
ассоциированная со слизистой
оболочкой, *Helicobacter pylori* 358
Лимфоидные органы
генеративные (первичные,
центральные) 211, 212
периферические (вторичные) 211,
212
третичные 79
Лимфоидный органогенез 79
Лимфома
В-клеточная
ассоциированная со СПИДом 279
вирус Эпштейна–Барр 356
MALT, *Helicobacter pylori* 358
ассоциированная со СПИДом 278
Беркитта
вирус Эпштейна–Барр 356, 357
генетическая основа 320, 321, 346
желудка, *Helicobacter pylori* 360
лимфоидной ткани,
ассоциированная со слизистой
оболочкой, *Helicobacter pylori* 358
мантийной зоны, генетическая
основа 346
неходжжинская, ассоциированная
со СПИДом 278
острая лимфоидная лейкемия
генетическая основа 346
молекулярный патогенез 346
фолликулярная, генетическая
основа 346
Ходжкина, ассоциированная
со СПИДом 278
Лимфопения, СПИД 272
Лимфоцитоз, воспаление 82
Лимфоциты *см. также* В-лимфоциты;
Т-лимфоциты
активация 216–220
атипичные, инфекционный
мононуклеоз 405–407
иммунный ответ 207–210
лимфоидные органы 211, 212
наивные 207
распознавание антигена 216–218
рециркуляция 212, 213
хроническое воспаление 79
Линдан, профессиональные риски
466, 467
Линии Зана 136
Липидные медиаторы,
гиперчувствительность типа I 224
Липидов перекисное окисление
метаболизм этанола 471
химическое (токсическое)
повреждение клетки 27
Липиды, внутриклеточное
накопление 35–38
Липоксигеназа
воспаление 63–65
ингибиторы 65
Липоксины, воспаление 63–65
Липома 296
Липопротеины
низкой плотности, метаболизм 163
очень низкой плотности,
метаболизм 163
промежуточной плотности,
метаболизм 163
Липофосфогликан, лейшманиоз 443
Липофусцин
внутриклеточное накопление 40
гранулы 11
Листериоз 412
Ли–Фраумени синдром 309, 327
Лихорадка
вирусная геморрагическая 398, 401

- воспаление 73, 82
 Западного Нила 400
 пятнистая Скалистых гор 434, 435
 ревматическая 228
 рецидивирующая 430
 семейная средиземноморская 285
 скарлатина 411
 тиф 434, 435
 черная 444
- Лишай опоясывающий 403
 Лоб выступающий 497
 Локальный пролиферативный
 волчаночный гломерулонефрит 244
 Ломкая область X-хромосомы 187
 Льюис, Томас 49
- М**
- МакАрдла болезнь 173
 Макросомия плода 515
 Макрофаг
 активированный 59, 60, 77–79
 ВИЧ-инфекция 271, 272
 воспаление
 острое 62
 хроническое 77–79
 заживление ран 111–114
 иммунный ответ 206, 210, 218
 метастазирование 343
 противоопухолевый эффекторный
 механизм 362
 туберкулез 420
 фагоцитоз 58
- Малые интерферирующие РНК 151
 Мальтаза кислая, недостаточность 173
 Мальформация 511
 Малярия 440–442
 возбудители 440
 гранулемы 442
 жизненный цикл и патогенез 440,
 441
 злокачественная церебральная
 форма 442
 морфология 441, 442
 резистентность организма 441
 спорозиты 440–442
 шизонт 440, 441
 эпидемиология 440
- Маннозидоз 167
 Маннозные рецепторы, воспаление 57
 Мантйной зоны лимфома,
 генетическая основа 346
 Маразм 488, 489
 Марихуана, злоупотребление 476, 478,
 479
 Маркеры
 опухоли 371, 372
 полиморфизма 196–199
 Марфана синдром 104, 160, 161
 пролапс митрального клапана 161
- Масса тела
 большая для гестационного
 возраста 516
 индекс
 недоседание 488
- ожирение 499
 рак 504
 низкая для гестационного возраста
 516
 соответствующая гестационному
 возрасту 516
- Материнский импринтинг 190
 Материнское происхождение
 митохондриальной ДНК 189, 190
- Матка
 лейомиома 296, 305
 лейомиосаркома 305
 физиологическая гипертрофия 7
- Маточно-плацентарная
 недостаточность 518
- Матрикс
 внеклеточный
 ангиогенез 109, 110
 инвазия и метастазирование
 337–339
 компоненты 102–106
 регенерация и репарация 86, 87,
 106, 107
 функции 102
 интерстициальный 102, 103
- Матриксные металлопротеиназы
 заживление ран 114
 метастазирование 338, 339
- Мачадо–Джозефа болезнь 186
- Медиаторы
 воспаления, септический шок 143,
 144
 иммуносупрессивные, септический
 шок 145
 клеточного происхождения 63
 активные формы кислорода 62, 66
 вазоактивные амины (гистамин
 и серотонин) 62, 63
 лизосомные ферменты
 лейкоцитов 62, 69
 метаболиты арахидоновой
 кислоты (простагландины,
 лейкотриены, липоксины) 62,
 63
 нейропептиды 62, 69
 оксид азота 62, 66
 фактор активации тромбоцитов
 62, 66
 цитокины и хемокины 62, 67
- липидные, гиперчувствительность
 типа I 224
 плазменно-белкового
 происхождения 69–72
 система коагуляции и система
 кининов 62, 71, 72
 система комплемента 62, 69, 70
- тучных клеток,
 гиперчувствительность типа I
 223–225
- Медь
 дефицит 500
 функция 500
- Межфолликулярные стволовые
 клетки 92
- Мезангиальный волчаночный
 гломерулонефрит 244
- Мекониевый илеус, кистозный
 фиброз 534
- Меланин
 внутриклеточное накопление 40
 дефицит 159
- Меланокортина рецептор 4,
 энергетический баланс 501, 502
- Меланома семейная 309, 310
- Мембраноатакующий комплекс 70, 71
- Мембранозный волчаночный
 гломерулонефрит 245
- Мембраны
 базальные 102, 103
 изменения, апоптоз 30
 клеточные, взбухание
 с образованием пузырьков 14, 25
 лизосом, повреждение 24
 митохондрий, повреждение 24
 плазматические, повреждение 24
 проницаемость, дефекты,
 повреждение клеток 19, 24, 25
- Менделевские заболевания 154–175
- алкаптонурия 174
 аутосомно-доминантные 155, 156
 аутосомно-рецессивные 156, 157
 биохимические и молекулярные
 основы 157–160
- болезнь
 Гоше 167, 169–171
 лизосомная накопления 165–174
- Ниманна–Пика
 тип C 169
 типы A и B 168, 169
- Тея–Сакса 167, 168
- врожденные аномалии 513
- гликогенозы 171–174
- дефект белков
 регулирующих рост клеток 158,
 174
 рецепторных 158, 159, 163–165
 структурных 158, 160–163
 ферментных 165–174
- механизмы передачи 155–157
- мукополисахаридоз 167, 171
- семейная гиперхолестеринемия
 163–165
- синдром
 Марфана 160, 161
 Элерса–Данло 161–163
 сцепленные с X-хромосомой 157
- Мерлин 333
- Мерозиты, малярия 440, 441
- Местная реакция иммунных
 комплексов 229, 230
- Метаболизм
 врожденное нарушение 527–529
 галактоземия 528, 529
 кистозный фиброз 529–539
 генетическая основа 154, 159,
 530–532
 клинические признаки 534–536
 морфология 533, 534

- экологические модификации 532, 533
 фенилкетонурия 527, 528
 наследование определенных аллелей 215
 холестерина 163
 Метаболиты токсичные 459, 460
 Метаболические изменения, септический шок 145
 Метаболический молочный ацидоз вследствие шока 146
 Метаболический синдром 503
 Метаболический статус и заживление ран 115
 Метадон 478
 Металлопротезы матриксные заживление ран 114
 метастазирование 338, 339
 Металлы как загрязнители окружающей среды 462–466
 Метамфетамин («мет»), злоупотребление 478
 Метан и парниковый эффект 457, 458
 Метаплазия 298
 мажки из шейки матки 368
 механизмы 11, 12
 определение 11
 плоского эпителия в цилиндрический 11
 плоскоклеточная, дефицит витамина А 493
 причины 11
 соединительная ткань 11
 цилиндрического эпителия в плоский 11
 Метастазирование 302–305
 в печень 304
 гематогенный путь 304
 гены-супрессоры опухолей 341
 имплантационный путь 303
 инвазия во внеклеточный матрикс 337–339
 канцерогенез 313, 337–341
 карцинома молочной железы 302, 303, 340
 лимфогенный путь 303, 304
 молекулярная генетика 340, 341
 онкогены 341
 определение локализации и происхождения 368
 органный тропизм 340
 состояние покоя метастатических клеток 340
 сосудистая диссеминация и хоуминг опухолевых клеток 339, 340
 Метастазы латентные 340
 Метастатическая кальцификация 42
 Метастатическая сигнатура 340, 341
 Метастатические варианты 340, 341
 Метастатический каскад 337
 Метакроматическая лейкодистрофия 167
 Метилированная ртуть, отравление 465
 Метициллин-резистентный золотистый стафилококк 410
 Метод(ы) иерархической группировки 370
 диагностики злокачественных опухолей, гистологические 367
 рака, цитологические 367–369
 сравнительной геномной гибридизации 199–201, 369
 Механическая травма 479, 480
 Механические факторы и заживление ран 115
 Мечников, Илья 49
 Миастения гравис гиперчувствительность типа II 227, 228
 карцинома 365, 366
 Миграция лейкоцитов через слой эндотелия 53, 55
 Мигрирующий тромбоз 137
 злокачественные образования 365, 366
 Миелиновые тельца, повреждение клеток 14, 16, 25
 Миелоидная лейкемия острая, генетическая основа 346
 хроническая, генетическая основа 320, 346
 Миелопероксидаза дефицит 61
 фагоцитоз 58, 59
 Миелопролиферативные заболевания, генетическая основа 320
 Микобактериальная инфекция 408, 418–426
 СПИД 276, 277
 Микобактерия лепры 425, 426
 гранулематозное воспаление 81
 Микоплазма 381
 передача половым путем 389
 Микробиом 380
 Микродиссекция лазерная 370
 Микроорганизмы бактерии 379–381
 механизмы повреждения 391–393
 биотерроризм 383, 384
 вирусы 378, 379
 механизмы повреждения 390, 391
 входные ворота 384–386
 гельминты 378, 381
 грибы 378, 381
 категории 378–383
 канцерогенез 351, 354–358
Helicobacter pylori 358
 ДНК-вирусы онкогенные 355–357
 РНК-вирусы онкогенные 354, 355
 механизмы повреждения 390–393
 повреждение клеток 12, 13
 прионы 378
 простейшие 378, 381, 382
 пути выхода из тела 388
 пути передачи 387, 388
 половой 388
 трансплацентарный 387
 распространение и диссеминация 387, 388
 специальные методы выявления 382, 383
 уклонение от иммунной системы 393–395
 эктопаразиты 388
 МикроРНК 151
 канцерогенез 313, 348, 349
 повреждение ДНК 328, 329
 роль в онкогенезе 348, 349
 Микросателлиты нестабильность 342
 полиморфизмы длины повторов 196
 Микросомальная этанолюкисляющая система 470, 471
 Микрососудистое поражение, системный склероз 251
 Микросомосомы двойные, канцерогенез 347
 Микрочипы на основе секвенирования ДНК 194
 Микулича болезни 249, 250
 Миллизиверт 483
 Мимикрия молекулярная, аутоиммунитет 238
 Минамата болезнь 465
 Минерализация костной ткани, витамин D 494
 Минеральная пыль, вдыхание 467
 Минимальная остаточная болезнь, обнаружение 369
 Минисателлиты, полиморфизмы длины повторов 196
 Миноциклин, пигментация кожи 473
 Миозит оссифицирующий 11
 Миокард гипертрофия 6, 8
 инфаркт оральные контрацептивы 474
 тромбоз 133
 Миометрий, лейомиома 296, 305
 Миопатии воспалительные 241, 253
 Миотоническая дистрофия 186
 Миофибробласт, сокращение раны 114
 Митоген-активируемая протеинкиназа, сигнальный путь 98
 Митогиллин 438
 Митоз заживление ран 112
 новообразования 297
 Митотическая катастрофа 335, 336
 Митохондриальная ДНК 189, 190
 Митохондриальная проницаемость через поры 20
 Митохондриальные гены, мутации 189, 190
 Митохондриальный путь, апоптоз 30, 31

- Митохондрий повреждение, повреждение клеток 19, 20
- Митрального клапана пролапс, синдром Марфана 161
- Мишень рапамицина в клетках 332, 333
- Младенец 510–549 *см. также*
 Новорожденные, дети и подростки
 водянка плода 523–527
 иммунная 523, 524
 клинические признаки 526
 морфология 525, 526
 неиммунная 525, 526
 определение 523
 врожденное нарушение метаболизма 527–529
 галактоземия 528, 529
 кистозный фиброз 529–536
 генетическая основа 154, 530–532
 клинические признаки 534–536
 морфология 533, 534
 экологические модификации 532, 533
 фенилкетонурия 527, 528
 врожденные аномалии 510–516
 виды нарушений 511–513
 патогенез 515–517
 причины 513–515
 недоношенность 516–522
 некротизирующий энтероколит 521, 522
 причины 517, 518
 респираторный дистресс-синдром новорожденных 519–521
 опухоли и опухолевидные образования 538–548
 доброкачественные 539, 540
 злокачественные 540–548
 локализация и типы 540, 541
 нейробластические 541–545
 опухоль Вильмса 545–548
 переносимость 517
 перинатальная инфекция 522, 523
 причины смерти 510
 синдром внезапной детской смерти 536–538
- Многочлеточные инфекции 445–451
- Многофакторные причины, врожденные аномалии 513
- Множественная сульфатазная недостаточность 167
- Множественная эндокринная неоплазия 309
- Мозаицизм 176
 генетический, ограниченный плацентой 518, 519
 гонадный 192
- Молекулы
 адгезии
 САМ 104
 CD44, метастазирование 339
 во внеклеточном матриксе 104
- эндотелиально-лейкоцитарные 53–55
- гепариноподобные 127, 128
- главного комплекса
 гистосовместимости
 аутоиммунитет 237
 иммунный ответ 208, 212–216
 классификация 213–215
 отторжение трансплантата 253, 254
 связь заболеваний 215, 216
 уклонение от иммунной защиты 362
- лимфоцитактивирующие
 сигнальные, корь 399
 эффекторные, передача сигналов 98
- Молекулярная диагностика 192–202
 анализ РНК 201, 202
 генетические заболевания 192–202
 генетические приобретенные изменения 193
 геномные изменения 199–201
 зародышевые клетки, изменения 193
 злокачественные опухоли 369, 370
 инфекционные агенты 382
 исследование полногеномных ассоциаций 152, 197, 198
 маркеры полиморфизма 196–199
 метод
 сравнительной геномной гибридизации 199–201
 флуоресцентной гибридизации *in situ* 199–201
 минимальная остаточная болезнь, обнаружение 369
 наследственная предрасположенность к раку 369, 370
 показания 193
 полимеразная цепная реакция 193–196
 последовательность ДНК, выявление изменений 193–196
 постнатальная 193
 пренатальная 193
 прогноз злокачественных новообразований 369
 саузерн-блоттинг 195, 196, 199, 200
 эпигенетические изменения 200, 201
- Молекулярная мимикрия, аутоиммунитет 238
- Молекулярная терапия, лизосомная болезнь накопления 166
- Молекулярные изменения 4
 от аденомы до рака 350
- Молекулярные образцы ассоциированные с опасностью, врожденный иммунитет 206
 патоген-ассоциированные, врожденный иммунитет 206
- Молекулярные профили опухолей 370, 371
- Молочная железа
 карцинома протока 302
- рак
 ген предрасположенности 310
 генетическая основа 343
 заместительная гормональная терапия 473
 количество жиров в пище 505
 метастазы 303, 340
 фиброаденома 301
- Молочный ацидоз
 вследствие шока 146
 метаболический 146
- Моногенная патология 152
 атипичное наследование 154, 185–192
 геномный импринтинг 190–192
 гонадный мозаицизм 192
 мутации в митохондриальных генах 189, 190
 мутации типа тринуклеотидных повторов 154, 186–189
 наследственная оптическая нейропатия Лебера 190
- синдром
 Ангельмана 191, 192
 ломкой X-хромосомы 154, 186–189
 Прадера–Вилли 191, 192
- менделевская 154–175
 алкаптонурия 174
 аутосомно-доминантная 155, 156
 аутосомно-рецессивная 156, 157
 биохимические и молекулярные основы 157–160
 болезнь
 Гоше 169–171
 лизосомная накопления 165–173
 Ниманна–Пика
 тип С 169
 типы А и В 167–169
 Тея–Сакса 153, 167, 168
 врожденные аномалии 514
 гликогенозы 171–174
 дефект белков
 регулирующих рост клеток 174
 рецепторных 163–173
 структурных 160–163
 ферментных 165–174
 механизмы передачи 155–157
 мукополисахаридоз 167, 171
 семейная гиперхолестеринемия 163–165
 синдром
 Марфана 160, 161
 Элерса–Данло 161–163
 сцепленная с X-хромосомой 157, 158
- Моноклональная пролиферация 369
- Моноклеарное воспаление 396, 397
- Мононуклеоз
 инфекционный 405–407
 цитомегалия 405
- Моноксид углерода как загрязнитель воздуха 462

- Моносомия 176
 Моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1) 68
 Моноциты
 ВИЧ-инфекция 271, 272
 воспаление
 острое 55, 56
 хроническое 77, 78
 врожденный иммунитет 206
 Морфологические изменения 4
 Мотта клетки 445
 Мочевыводящая система, заболевания, связанные с производственными вредностями 466
 Мочеполовая система, инфекции 386
 Мужской псевдогермафродитизм 185
 Муковисцидоз 529–536
 генетическая основа 154, 159, 529–533
 генетические и экологические модификации 532, 533
 генотип-фенотипические корреляции 532, 533
 диагностические критерии 535
 клинические признаки 532–536
 морфология 533, 534
 эпидемиология 530
 Муколипидоз 167
 Мукополисахаридоз 167, 171
 Мукоромикоз 439
 «Мускатная печень» 124, 125
 Мутантных онкогенов продукты как опухолевые антигены, 359
 Мутация 152–154
 гена протромбина и тромбоз 134, 135
 делеция и вставки 152–154
 канцерогенез 315, 348–350
 кодирующие последовательности 153
 миссенс 153
 не кодирующие последовательности 153
 нонсенс-мутации 153
 определение 152
 полная 188
 премутация 188
 приобретение функции 156
 рамки считывания 152–154
 сигнатурная 352, 353
 точечная 153, 154
 тринуклеотидные повторы 154, 186–189
 утрата функции 156
 Муцин как опухолевый антиген 361
 Мышечная фосфоорилаза, дефицит 173
 Мышечная фосфофруктокиназа дефицит 173
 Мышь
 нокаутная 89
 с «включенным» геном 89
 Мышь как канцероген 308
 отравление 465
 Мягкий шанкр 417
 Мягкие ткани, патология при карциноме 365, 366
- Н**
 Надпочечники, изменения при шоке 146
 Надпочечниковая нейробластома 542
 Назофарингеальная карцинома, вирус Эпштейна–Барр 356, 357
 Наркотики 476–479
 амфетамины 476, 478
 галлюциногены 476
 героин 476–478
 злоупотребление 476–479
 кокаин 476, 477
 марихуана 476, 478, 479
 опиаты 476–478
 седативные и снотворные средства 476
 фенциклидин 476
 Нарыв 409
 Наследование моногенных заболеваний атипичное 155, 185–192
 геномный импринтинг 190–192
 гонадный мозаицизм 192
 мутации в митохондриальных генах 189, 190
 наследственная оптическая нейропатия Лебера 190
 синдром
 Ангельмана 191, 192
 ломкой X-хромосомы 154, 186–189
 Прадера–Вилли 191, 192
 тринуклеотидные повторы 156, 186–189
 Наследственная предрасположенность к злокачественным опухолям 369, 370
 Наследственные воспалительные синдромы 68
 Наследственные нарушения 154
 Наследственный ангионевротический отек 264
 Наследственный неполипозный рак толстой кишки 309, 310, 342
 Наследственный семейный амилоидоз 284, 285
 Натрия задержка, отек 123
 Неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение 504
 Небактериальный тромботический эндокардит 136
 рак 365, 366
 Неврологические нарушения нежелательные эффекты лекарственных средств 474
 профессиональные риски 466
 системная красная волчанка 240, 246
 Негомологичное соединение концов 485
 Негонококковый уретрит 433
 Неделяющиеся клетки 88
 Недифференцированные злокачественные опухоли, классификация 368
 Недосдание, глобальное бремя болезней 456
 Недоношенность 516
 респираторный дистресс-синдром 519–521
 Недостаточность
 белково-энергетическая 487–491
 дыхательная, ожог 480
 кислого фосфата 167
 кислой мальтазы 173
 маточно-плацентарная 518
 полиморфная, ожоговый сепсис 481
 сульфатазная множественная 167
 Неиммунная водянка 524–526
 Неинфекционный васкулит 253
 Нейробластические опухоли 541–545
 клинические признаки
 и особенности прогноза 543–545
 морфология 541–543
 определение 541
 стадирование 543
 характерные черты 541
 эпидемиология 541
 Нейробластома 541–545
 генетическая основа 321, 347
 клинические признаки
 и особенности прогноза 543–545
 лечение 545
 морфология 541–543
 надпочечниковая 542
 стадирование 543
 эпидемиология 541
 Нейрогенез из нейрональных стволовых клеток 92
 Нейрогенный шок 142
 Нейрокинин А, воспаление 69
 Нейромиопатии,
 паранеопластический синдром 365, 366
 Нейромышечная патология, рак 365, 366
 Нейрональная синтаза оксида азота 66
 Нейрональные клетки-предшественники 92
 Нейрональные стволовые клетки 92
 Нейропатия
 оптическая наследственная Лебера 190
 периферическая,
 гиперчувствительность типа IV 231
 Нейропептид Y (NPY)
 воспаление 69
 энергетический баланс 500, 501
 Нейропиль, нейробластома 542
 Нейросифилис 427, 429
 Нейротоксины 432
 Нейротрансмиссия, кокаин 471

- Нейротрофиновые рецепторы, нейробластома 545
 Нейротрофический фактор мозга, энергетический баланс 501
 Нейротрофического фактора рецептор для протоонкогена 317
 Нейрофибрилярный клубок 39
 Нейрофиброматоз
 тип I (NF1), генетическая основа 333
 тип II (NF2), генетическая основа 333
 Нейрофибромин 158, 333
 Нейрофиламенты 39
 Нейссерии, инфекции 414, 415
 Нейтрофилия, воспаление 82
 Нейтрофилы
 воспаление
 острое 55
 хроническое 79, 80
 врожденный иммунитет 206
 заживление ран 111
 фагоцитоз 58
 Некроз
 виды 16–18
 воспаление 49
 гангренозный 17
 жировой 17, 18
 казеозный 17, 18
 иммунная гранулема 81
 клинико-морфологические взаимосвязи 25–27
 коагуляционный 17
 ишемический 141
 коликвационный 17, 141
 морфологические изменения 14–16
 ответ клетки на стресс 5, 12
 тканей 397
 фибриноидный 18
 васкулит, вызванный отложением иммунных комплексов 230
 Некротизирующий энтероколит 521, 522
 Немедленная транзиторная реакция, воспаление 51
 Немедленная фаза, воздействие аллергена 222–224
 Неоваскуляризация, канцерогенез 335
 Неоплазия
 определение 292
 эндокринная множественная
 тип 1 (MEN-1) 309
 тип 2 (MEN-2) 309
 Неправильно свернутые белки, апоптоз 28, 33, 34
 Неравновесное сцепление 197
 Нерасхождение хромосом 176
 Нервная анорексия 490
 Нервной системы периферической патология, карцинома 365
 Нерцепторные тирозинкиназы, онкогены для 317, 319–323
 Несовместимость АВ0, водянка плода 524
 Нестероидные противовоспалительные средства, механизм действия 65, 66
 Нефрогенные островки опухоли Вильмса 547
 Нефропатия анальгетическая 476
 Нефротический синдром
 опухоль 365
 отеки 122, 123
 Неходжкинские лимфомы, ассоциированные со СПИДом 278
 Нечувствительность к сигналам, запрещающим рост, канцерогенез 314, 323, 333
 Никель как канцероген 308
 Никотин
 в сигаретном дыме 468
 тератогенный 514
 Никотинамидадениндинуклеотид, метаболизм этанола 471
 Никотиновая кислота
 дефицит 499
 функции 499
 Ниманна–Пика болезнь
 тип С 38, 169
 типы А и В 167–169
 Нитриты
 как канцерогены 353
 карцинома желудка 505
 Нитрозамиды, карцинома желудка 505
 Новообразования 291–372
 см. также Опухоль(и)
 десмоплазия 292
 доброкачественные
 и злокачественные 295–305
 локальная инвазия 301, 302, 305
 метастазирование 302–304, 305
 стволовые опухолевые клетки и клоны опухолевых клеток 300, 301
 степень дифференцировки и анаплазия 296–299, 305
 темпы роста 299, 300, 305
 иммунная защита 358–363
 иммунный надзор и уклонение от 362, 363, 358
 опухолевые антигены 359–361
 противоопухолевые эффекторные механизмы 361, 362
 клинические аспекты 363–372
 клональность 292, 312, 313
 маркеры опухоли 371, 372
 местное и гормональное действие 363, 364
 молекулярные профили 370, 371
 номенклатура 292–295
 определение 292
 основные структурные компоненты 292
 скirrosные 292
 Новорожденные, дети и подростки 509–548 *см. также* Младенец
 врожденное нарушение метаболизма 527
 галактоземия 528
 кистозный фиброз 529
 генетическая основа 530–533
 клинические признаки 533, 534
 морфология 533
 экологические модификации 532
 фенилкетонурия 527
 врожденные аномалии 510
 определения 511
 патогенез 515
 причины 513
 опухоль и опухолевидные образования 538
 доброкачественные 539
 злокачественные 308, 540
 локализация и типы 540
 нейробластические 541
 опухоль Вильмса 545
 причины смерти 510
 фетальный эритробластоз 226, 525, 526
 Нозокомальные инфекции 389
 Нокардиоз 414
 Нокаутная мышь 89
 Ночная слепота 493
О
 Облигатная асимметрическая репликация 88
 Облигатные внутриклеточные бактерии 381, 433–435
 Облучение
 всего тела, эффекты 484, 485
 ультрафиолетовое
 канцерогенез 353
 системная красная волчанка 243
 Овальные клетки 92
 Овотестис 185
 Однонуклеотидный полиморфизм 150, 196–198, 371
 Ожирение 499–504
 инсулинорезистентность 503, 504
 критерии 499
 определение 499
 опухоль 307, 504
 патогенез 499–503
 последствия 503, 504
 центральное (висцеральное) 499
 эпидемиология 499, 500
 Ожог
 поверхностный (I степени) 480
 полный (III степени) 480
 термический 480, 481
 частичный (II степени) 480
 Озон
 как загрязнитель воздуха 460, 461
 парниковый эффект 457
 Озоновый слой 461
 Окислительный стресс, повреждение клеток 19–24
 Околоушные слюнные железы, смешанная опухоль 294
 Окончательно дифференцированные клетки 87

- Окружающая среда
врожденные аномалии 514, 515
канцерогены 307, 308
определение 456
токсичность 458–460
- Оксид азота
воспаление 62, 66, 67
повреждение клеток 22
синтаза 66, 67
фагоцитоз 58, 59
- Оксидаза фагоцита 58
дефекты 61
- Олигогидрамнион 512
- Онихомикоз 437
- Онкоген 315–323
c-MYC 317, 356
KRAS 317, 318
рак толстой кишки 350
MYC 320, 321, 345, 346, 348, 349
NRAS 317, 318
RAS 317–319, 348, 349
для белков сигнальной трансдукции 317–319
для нерецепторных тирозинкиназ 319–323
для регуляторов клеточного цикла 317
для факторов роста 316–318
для ядерных регуляторных белков 317
метастазирования 341
мутантный 359
определение 315
протоонкоген 312, 315, 317
- Онкогенез, гипотеза «два удара» 324, 325
- Онкогенные вирусы 360
ДНК-вирусы 355–358
РНК-вирусы 354, 355
- Онкология 292
- Онкомиры 348
- Онкопротеины 315
- Онкофетальные антигены 360, 361, 372
- Онхоцеркоз 450, 451
- Онхоцеркома 450
- Опиаты, злоупотребление 476–478
- Опорно-двигательный аппарат, патология 513
- Опоясывающий лишай 403
- Оппортунистические инфекции, СПИД 276, 277
- Опрелости 437
- Опросник нутриционного статуса 489
- Опсонизация
воспаление 56–58
гиперчувствительность типа II 226, 227
- Опонины 56–58
- Опухолевые клетки
гигантские 297
отторжение трансплантата 253, 254
селекция без антигенов, уклонение от иммунной защиты 362
- стволовые 300
хоуминг, метастазирование 339
- Опухолевый антиген 358–361
- Опухольеспецифические антигены 359
- Опухоль(и) 291–372 *см. также*
Новообразования
Вильмса 333, 545
клинические симптомы 547
морфология 547
патогенез и генетические аспекты 545
синхронные и метасинхронные 545
эпидемиология 545
- воспаление 48, 76
- ген-супрессор опухолей 323, 324
APC/ β -катенина сигнальный путь 330, 331
INK4a/ARF 332
NF1 333
NF2 333
p53 327, 328
PTCH 333
PTEN 324, 332
RB 323, 325, 326
TGF- β сигнальный путь 317, 332
VHL 333
WT1 333
- десмоплазия 292
- доброкачественные 292
и злокачественные, сравнение 304, 305
номенклатура 292, 295
определение 292
у новорожденных и детей 539
- злокачественные 293
анализ генетических изменений 193
ассоциированные с профессиональной деятельностью 308
генетическая предрасположенность 308
гиперкальциемия 364–366
диета 504
и доброкачественные, сравнение 304, 305
иммунная защита 358
иммунный надзор и уклонение от 358, 362
опухолевый антиген 359
противоопухолевые эффекторные механизмы 361
канцерогенный агент 350
микробный 354
Helicobacter pylori 358
ДНК-вирусы онкогенные 355
РНК-вирусы онкогенные 354
радиационный 353, 484–487
химический 350
кахексия 364
классификация и стадирование 366
характеристики 295–301, 305
- локальная инвазия 301, 302, 305
метастазирование 302–305
опухолевые стволовые клетки и клоны опухолевых клеток 300, 301
степень дифференцировки и анаплазия 296–299, 305
темпы роста 299, 300, 305
клинические аспекты 363
лабораторная диагностика 367
маркеры 371
местное и гормональное действие 363
молекулы, имеющие прогностическое и терапевтическое значение 368
молекулярные основы 312
амплификация генов 347
ангиогенез 335
геномная нестабильность 341
ген-супрессор опухолей 323
APC/ β -катенина сигнальный путь 330
INK4a/ARF 332
NF1 333
NF2 333
p53 327
PTCH 333
PTEN 332
Rb 324–327
TGF- β сигнальный путь 332
VHL 333
WT1 333
- инвазия и метастазирование 337
во внеклеточный матрикс 337
молекулярная генетика метастазирования 340
сосудистая диссеминация и хоуминг опухолевых клеток 339
клональность 312
ключевые механизмы злокачественной трансформации 313
микроРНК 313, 348
многоступенчатый процесс 313, 348
мутации 312
нарушение регуляции генов, ассоциированных со злокачественными опухолями 345
онкогены 315–323
для белков сигнальной трансдукции 317, 318
для нерецепторных тирозинкиназ 319
для регуляторов клеточного цикла 317
для факторов роста 316–318
для ядерных регуляторных белков 317

- регуляторные гены 312
 стромальное микроокружение 343
 теломераза 335
 уклонение от апоптоза 333
 хромосомные изменения 345
 эпигенетические изменения 347
 эффект Варбурга 344
 молекулярные профили 370
 наследственная
 предрасположенность 369
 недифференцированные,
 классификация 368
 номенклатура 292, 293
 ожирение 307, 504
 определение 292
 оральные контрацептивы 474
 паранеопластические синдромы 364
 потребление алкоголя 472
 семейные 309, 310
 у новорожденных и детей 540
 локализация и типы 540
 нейробластическая 541
 опухоль Вильмса 545
 характеристика 295
 локальная инвазия 301, 305
 метастазирование 302, 305
 опухолевые стволовые клетки
 и клоны опухолевых клеток 300
 степень дифференцировки
 и анаплазия 296, 305
 темп роста 299, 305
 эпидемиология 304
 возраст 308
 генетическая
 предрасположенность 308
 заболеваемость 306
 приобретенные предопухолевые
 состояния 310
 регион и факторы окружающей
 среды 307
 из мелких круглых клеток 541
 иммунная защита 358–363
 иммунный надзор и уклонение
 от 358, 362, 363
 опухолевые антигены 358–361
 противоопухолевые эффекторные
 механизмы 361, 362
 клинические аспекты 363–372
 клональность 292, 312, 313
 лимфатические у новорожденных
 и детей 539
 маркеры 371, 372
 местное и гормональное действие 363
 молекулярные профили 370, 371
 моноклональность 312, 313
 нейробластические 541–545
 клинические признаки
 и особенности прогноза 543–545
 морфология 541–543
 определение 541
 стадирование 543
 характерные черты 541
 эпидемиология 541
 нейроэктодермальная примитивная,
 генетическая основа 346
 номенклатура 292–295
 определение 292
 позитронно-эмиссионная
 томография 344
 скirrosные 292
 слюнных желез 293, 294
 смешанные 293, 294
 соединительнотканые
 у новорожденных и детей 539,
 540
 стадирование 366
 темпы роста 299, 300, 305
 у новорожденных и детей 538–548
 доброкачественная 538–540
 злокачественная 538, 540–548
 локализация и типы 540, 541
 нейробластическая 541–545
 опухоль Вильмса 545–548
 фактор некроза
 апоптоз, индуцированный
 рецепторами TNF 33
 воспаление 62, 67, 68
 кахексия 364
 регенерация и репарация тканей 95
 рецептор смерти TNF-1, апоптоз 31
 туберкулез 420
 Опухоль-ассоциированные антигены 359
 Опухоль-инициирующие клетки 301
 Оральные контрацептивы, побочные
 эффекты 474, 475
 Органеллы везикуло-вакюолярные,
 воспаление 51
 Органические растворители,
 профессиональные риски 467
 Органная дисфункция, септический
 шок 145
 Органный тропизм, метастазирование 340
 Органогенез 514–516
 лимфоидный 79
 Орексигенный эффект 503
 Орексины 502
 Орхит, инфекционный паротит 400
 Оспа 383, 384
 ветряная 403
 Остеоартрит, ожирение 504
 Остеоартропатия гипертрофическая,
 рак 365, 366
 Остеомаляция 493, 496, 497
 Остеонектин во внеклеточном
 матриксе 106
 Остеопонтин
 внеклеточный матрикс 104, 106
 фиброз 117
 Остеохондрит сифилитический 429
 Острая лимфобластная лейкемия,
 молекулярный патогенез 346
 Острая миелоидная лейкемия,
 генетическая основа 346
 Островки CpG 200
 Острое гуморальное отторжение 256
 Острое клеточное отторжение 256
 Острый ретровирусный синдром 273,
 274
 Ответ острой фазы, воспаление 68, 82
 Ответ развернутого белка 20, 33, 34
 Отек 122–124
 ангионевротический
 наследственный 264
 вдавление 124
 воспаление 50, 52
 головного мозга 124
 зависимый 124
 клинические исходы 124
 легких 124
 синдром внезапной детской
 смерти 537
 морфология 124
 патофизиология 122, 123
 периорбитальный 124
 подкожный 124
 церебральный 123
 Отечный фактор, сибирская язва 413
 Отравление
 ацетилсалициловой кислотой 475,
 476
 кислородное, респираторный
 дистресс-синдром
 новорожденных 520, 521
 салицилатами 475, 476
 Отрицательная селекция,
 иммунологическая толерантность 234
 Отторжение
 аллотрансплантата 253–257
 кроветворные стволовые клетки 257, 258
 механизмы 253–255
 острое 255, 256
 паренхиматозные органы 257
 почка 255–257
 профилактика 257
 сверхострое 255, 256
 хроническое 256
 острое гуморальное 256
 острое клеточное 256
 трансплантата 253–258
 кроветворные стволовые клетки 257, 258
 методы повышения
 выживаемости трансплантата 257
 механизмы 253–255
 острое 255, 256
 паренхиматозные органы 257
 почка 255–257
 реакция, опосредуемая
 Т-клетками 253–255
 сверхострое 255, 256

- хроническое 256, 257
 Отцовский импринтинг 190
 Охроноз 40, 174
 Очищенный дериват белка 232
- П**
 Панариций 410
 Панкреатит
 алкогольный 472
 острый и хронический 472
 кистозный фиброз 535
 Пантотеновая кислота, функция 499
 Папиллома 293
 Парадоксальная эмболия 139
 Паразитарные инфекции 440–451
 африканский трипаносомоз 444, 445
 бабезиоз 442
 болезнь Чагаса 445
 лейшманиоз 442–444
 лимфатический филяриатоз 449, 450
 малярия 440–442
 многоклеточные 445–451
 онхоцеркоз 450, 451
 простейшие 440–445
 СПИД 276
 стронгилоидоз 446
 трихинеллез 447, 448
 цистицеркоз и эхинококкоз 446, 447
 шистосомоз 448, 449
 Паракринная стимуляция 97
 Паралич прогрессирующий, сифилис 427
 Парамиксовирус, структура 379
 Паранеопластические синдромы 364–366
 Паратиреоидный гормонсвязывающий белок, гиперкальциемия при злокачественных опухолях 364, 365
 Парацентрическая инверсия 177, 178
 Парвовирус В19, трансплацентарные инфекции 523, 525
 Парниковый эффект 457, 458
 Пароксизмальная ночная гемоглобинурия 264
 Паронихия 410, 437
 Паротит инфекционный 399, 400
 Пассивное курение 467–470
 Патау синдром 179, 180
 Патоген-ассоциированные молекулярные образцы, врожденный иммунитет 206
 Патогенез 4
 Патогенности островки 391
 Патология
 введение 4, 5
 молекулярные и морфологические изменения 4
 общая 4
 определение 4
 патогенез 4
 функциональные перестройки и клиническая картина 4, 5
 частная 4
 этиология 4
 Пенетрантность неполная 155
 Пенистые клетки 38
 Пептид(ы)
 YY (PYY), энергетический баланс 500, 501–503
 агути-связанный, энергетический баланс 500–503
 аутоиндуцирующие 391
 система презентации, приобретенный иммунитет 212–215
 Передание 490
 Перекисное окисление липидов
 метаболизм этанола 471
 химическое (токсическое) повреждение клетки 27
 Переношенные младенцы 517
 Перикардит
 системная красная волчанка 240, 246, 247
 фибринозный 75
 Перинатальная инфекция 522, 523
 цитомегаловирус 404, 405
 Периорбитальный отек 124
 Периостит сифилитический 429
 Перипортальный фиброз 449
 Периферическая нейропатия, гиперчувствительность типа IV 231
 Периферическая нервная система, патология, карцинома 365
 Периферическая толерантность 235–237
 Перицентрическая инверсия 177, 178
 Перманентные клетки 93
 Пернициозная анемия, гиперчувствительность типа II 228
 Пероксид водорода
 воспаление 66
 повреждение клеток 22
 фагоцитоз 58, 59
 Пероксинитрит
 повреждение клеток 22
 фагоцитоз 58, 59
 Пероксисом рецепторы активации пролиферации (PPAR) 492
 Перфорины
 апоптоз 34
 клеточно-опосредованная цитотоксичность 233
 Перфорированные раны 479
 Петехии 125
 синдром внезапной детской смерти 537
 Печень
 аденома, оральные контрацептивы 474, 475
 амилоидоз 286
 болезнь жировая неалкогольная, ожирение 504
 дисфункция, инфекционный мононуклеоз 407
 жировая дистрофия 36, 37
 заболевания
 жировая дистрофия 36, 37
 кистозный фиброз 533–536
 нежелательные эффекты лекарственных средств 474
 новообразования метастатические 303
 отек 122
 этанол 471, 472
 патогенез 471, 472
 застой 124, 125
 «мускатная» 124, 125
 рак
 вирус гепатита В 357
 множественные метастазы 304
 регенерация 101, 102
 сифилис 429
 стволовые клетки 92
 Пигментная ксеродерма 310, 342, 354
 Пигменты, внутриклеточное накопление 39–41
 экзогенные 39
 эндогенные 39–41
 Пиквикский синдром 504
 Пикноз, некроз 16
 Пили 392
 Пиогенные бактерии 74
 Пиогенные кокки, инфекции 407–411
 Пиридоксин
 дефицит 499
 функции 499
 Пирогены 82
 Питание
 заживление ран 115
 недостаточное 487–490
 атрофия 10
 вторичное истощение 487
 глобальное потепление 458
 первичное истощение 487
 факторы 487, 488
 эпидемиология 487
 Пищевые волокна, рак толстой кишки 505
 Плазма
 коллоидно-осмотическое давление, отек 122, 123
 крови, клетки
 приобретенный иммунитет 209, 219, 220
 хроническое воспаление 79
 Плазматическая мембрана, повреждения 24
 Плазменно-белкового происхождения медиаторы 69–72
 система коагуляции и система кининов 62, 71, 72
 система комплемента 62, 69, 70
 Плазмиды 391
 Плазмин
 воспаление 71
 фибринолиз 132
 Плазминогена активатор 132, 133
 урокиназоподобный 133
 фибринолиз 132, 133

- Плацентарный фактор роста 96
Плеврит, системная красная волчанка 240
Плейотропия 155
Плеоморфная аденома 293
Плесень 435
Плод
анемия, водянка плода 524, 525
водянка 459–462
иммунная 523–525
клинические признаки 526
морфология 525, 526
неиммунная 525, 526
определение 523
задержка роста 517–519
инфекции 518
макросомия 515
Плодные оболочки, преждевременный разрыв 517
Плоидность опухолевых клеток 544, 545
Плоскоклеточная карцинома 293, 297
Плоскоклеточная метаплазия, дефицит витамина А 493
Пневматоз кишечника, некротизирующий энтероколит 522
Пневмококиоз 467
шахтеров 39
Пневмония, ослабленный иммунитет, *Pneumocystis jiroveci* 276
Повреждение
ионизирующей радиацией 482–487
изменения сосудистые 486
канцерогенез 485–487
кожные заболевания 486
морфология 484, 485
основные факторы 483, 484
повреждение ДНК 482–486
система кроветворения
и лимфатическая система 485
тотальное облучение тела 484, 485
фиброз 485, 486
лекарственными средствами 473–476
анаболические стероиды 475
аспирин (ацетилсалициловая кислота) 475
ацетаминофен 475
генетически детерминированное 160
заместительная гормональная терапия 473
кожное 473
определение 473
оральные контрацептивы 474, 475
эпидемиология 473
мембран митохондрий 24
Повторы тринуклеотидные 154, 186–189
Повышенная вязкость крови, тромбоз 134
Подвывих хрусталика, синдром Марфана 161
Поджелудочная железа
аномалии, кистозный фиброз 533–535
недостаточность, кистозный фиброз 534, 535
регенерация 100
Подкожный отек 124
Подмышечные лимфоузлы, карцинома молочной железы 303
Поздняя фаза реакции гиперчувствительности после воздействия аллергена 222, 223
Позитронно-эмиссионная томография опухолей 344
Покоящиеся клетки 88
Покраснение кожи 48, 76
Полиартериит узелковый 229, 253
Полиглутаминовые заболевания 186
Полидактилия 511
Поликарионы 397
Поликлональная пролиферация 369
Полимеразная цепная реакция 193–196
аллель-специфическая 195
инфекционные агенты 382
прогноз злокачественных опухолей 369, 370
специфическая к метилированию 201
Полиморфизм 175, 196
генетический 196
длины повторов 196
маркеры 196–199
новообразования 297
однонуклеотидный 150, 196–198, 371
расширенный геномный анализ 197, 198
Полиморфная недостаточность, ожоговый сепсис 481
Полинейропатия амилоидная семейная 285
Полиомиелита возбудитель, инфекции 400
Полип 293
придаточных пазух носа, кистозный фиброз 535, 536
толстой кишки 293
Полипоз толстой кишки
аденоматозный семейный 309
Полихлорированные бифенилы, профессиональные риски 466, 467
Полициклические углеводороды ароматические как канцерогены 351–353
профессиональные риски 467
Полицитемия, карцинома 365
Поллютанты, токсичность 458–460
Полностью-*транс*-ретиноевая кислота 492
врожденные аномалии 516
Половой тракт женский, миометрий, лейомиома 296, 305
Половые гормоны, системная красная волчанка 243
Половые хромосомы, цитогенетические заболевания 181–185
Полоний как канцероген 487
Полярность, утрата при новообразованиях 297
Помпе болезнь 167, 173
Посмертные сгустки крови 136
Постнатальный генетический анализ 193
Постстрептококковый гломерулонефрит 229
Потовые железы, кистозный фиброз 530, 531, 533
Потт, Персиваль 350
Поттера синдром 512
Почечный клубочек, феномен «проволочной петли», волчаночный гломерулонефрит 245
Почка
амилоидоз 285, 286
регенерация 100
трансплантаты, отторжение 255–257
Пояски сцепления во внеклеточном матриксе 105
Прадера–Вилли синдром 191, 192
пептид YY 503
Предопухолевые состояния 312
Предстательная железа
аденокарцинома, генетическая основа 346, 347
гиперплазия доброкачественная 9
Преждевременные роды 516–522
классификация 516
некротизирующий энтероколит 521, 522
определение 516, 517
причины 517–519
респираторный дистресс-синдром новорожденных 519–521
ретинопатия 521
факторы риска 517
эпидемиология 516, 517
Преждевременный разрыв плодных оболочек 517
Прекалликреин
воспаление 71
каскад коагуляции 130
Пре-микроРНК 151
Премутация, синдром ломкой X-хромосомы 188
Пренатальный генетический анализ 193
Презкламписия 518
Примитивная нейроэктодермальная опухоль, генетическая основа 346
Приобретенный иммунитет 207
Прионы 378
амилоидоз 282
Пристеночный тромб 136
Приток кальция, повреждение клеток 21

- Прогрессирующий паралич, сифилис 427
 Прокаспаза-8, апоптоз 333, 334
 Прокоагулянтные эффекты, эндотелий 127, 128
 Проплапс митрального клапана, синдром Марфана 161
 Проллиферативные реакции 397
 Проллиферация
 моноклональная 369
 поликлональная 369
 тканей, активность процессов 88
 фаза при заживлении ран кожи 111
 Простаггига лейшмании 443
 Промоции фаза, химический канцерогенез 350–352
 Проникающие раны 479
 Проницаемость сосудов, воспаление 50, 52, 73
 Проопиомеланокортин, энергетический баланс 500–503
 Простаггидин
 PGI2
 воспаление 64, 65
 гемостаз 129
 гиперчувствительность типа I 224
 воспаление 63–65
 Простат-специфический антиген (PSA) 371
 Простейшие 378, 381
 желудочно-кишечный тракт 385, 386
 передача половым путем 389
 Протеаза
 воспаление 62
 кислая 69
 Протеасомы, атрофия 11
 Протеиназы, ангиогенез 110
 Протеинкиназа
 АМФ-зависимая 344
 митоген-активируемая, сигнальный путь 98, 99
 Протеинопатия 39
 Протеинурия, системная красная волчанка 240
 Протеогликаны
 во внеклеточном матриксе 102, 103, 106, 107
 гиперчувствительность типа I 224
 Протеолитическое расщепление 130
 Протеомика 371
 Противоопухолевые эффекторные механизмы 361, 362
 Противоопухолевый иммунитет 358
 иммунный надзор и уклонение от иммунной защиты 358, 362, 363
 опухолевый антиген 359, 360
 эффекторные механизмы 361
 Противоопухолевый иммунный надзор 359, 362, 363
 Проток семявыносящий, врожденное двустороннее отсутствие при кистозном фиброзе 534
 Протоонкоген 312–317
 HGF 317
 HRAS 317, 318
 HST1 317
 KIT 317
 L-MYC 317, 321
 N-MYC 317, 320, 321, 347
 нейробластома 544, 545
 RET 316, 317
 SIS 317
 Протромбин, каскад коагуляции 130
 Протромбиновое время 131
 Протромботические эффекты эндотелия 127, 128
 Профессиональные риски для здоровья 466, 467
 Прочность при растяжении, восстановление раны 115
 Псаммозные тельца 41
 Псевдогермафродитизм 185
 женский 185
 мужской 185
 Псевдомембранозный колит 432
 Псевдомиксома брюшины 303
 Псевдополидистрофия Гурлера 167
 Псевдорозетки Гомера–Райта, нейробластома 542
 Псевдоэпителиоматозная гиперплазия 418
 Психоз, системная красная волчанка 240
 Психомоторные стимуляторы, злоупотребление 476, 478, 479
 Пузырчатка обыкновенная 228
 Пурпура тромбоцитопеническая аутоиммунная 228
 Пустулез Капоши вариолиформный 402, 403
 Пятнистая лихорадка Скалистых гор 434, 435
- Р**
- Рабдомиосаркома 297
 Рад 482
 Радиация
 врожденные аномалии 514, 515
 единицы измерения 482, 483
 ионизирующая
 время воздействия 483
 источники 482
 канцерогенез 353, 354
 определение 482
 площадь облучения 483
 факторы, определяющие биологическое действие 483, 484
 канцерогенез 353, 485–487
 определение 482
 Радикалы
 кислорода, накопление 19–24
 свободные
 генерация 22, 23
 определение 21
 повреждение клеток 19, 21–24
 ишемически-реперфузионное 26
 химическое 27
 удаление 22, 23
 Радон
 как загрязнитель воздуха в помещении 462
 как канцероген 308, 487
 Разрыв плодных оболочек преждевременный 517
 Разрывы двухцепочечные, радиационное поражение 485
 Разрывы и поломки мостиков ДНК 335, 336
 Рак
 биопсия 367
 возраст 308
 кожи, радиация 353, 354
 легких, курение 467–469
 молочной железы
 ген предрасположенности 310
 генетическая основа 343
 жиры в пище 505
 заместительная гормональная терапия 473
 метастазы 303, 340
 печени
 вирус гепатита В 357
 множественные метастазы 304
 полости рта, курение 467–469
 толстой кишки
 аденокарцинома, морфология 296
 диета 504
 карцинома 303
 молекулярная модель развития 348, 350
 наследственный неполипозный 309, 310, 342
 шейки матки
 вирус папилломы человека 355
 мазки, окрашенные по Папаниколау 367
 яичка, антиген 360
 Рана
 заживление 106
 ангиогенез 107–110
 кожная 110
 восстановление прочности на разрыв 115
 вторичное заживление (заживление вторичным натяжением) 111–113
 грануляционная ткань, образование 111–114
 клеточная пролиферация и отложение коллагена 111
 кровяной сгусток, формирование 111, 112
 макрофаги 111, 112, 114
 первичное заживление (заживление первичным натяжением) 111
 ремоделирование соединительной ткани 114

- рубец, образование 112, 113
сокращение 112, 113
фазы 110, 112, 113
факторы роста и цитокины 111, 113
местные и системные факторы 115
нарушения 115–118
регенерация и репарация 86, 87
колотая 479
контрактуры 116
перфорированная 479
проникающая 479
рваная 479, 480
резаная 479
сокращение 110, 113
Рапамицина мишень в клетках 332, 333
Распад белков, апоптоз 29
Рассела тельца 38
Рассеянный склероз, гиперчувствительность типа IV 231
Расстройство пищевого поведения 490
Растворители органические, профессиональные риски 467
Рахит 493, 494, 496, 497
«Рахитические четки» 497
Реабсорбция капилляр в проксимальных почечных канальцах 38
Реактивный артрит 229
Реактивный лимфаденит 52
Реакция адаптации роста клетки 6
атрофия 9
гиперплазия 8
гипертрофия 6
метаплазия 11
обзор 5
определение 6
на лекарственные средства 241, 248
гиперчувствительность типа II 203
опосредуемая антителами 255
сосудистая, воспаление 51, 52
«трансплантат против лейкемии» 258
туберкулиновая 232
цепная полимеразная 193–196
аллель-специфическая 195
инфекционные агенты 382
прогноз злокачественных опухолей 369, 370
специфическая к метилированию 201
Ревматическая лихорадка, острая 228
Ревматический стеноз митрального клапана, тромбоз 134
Ревматоидный артрит, гиперчувствительность типа IV 231
Регенеративная медицина 88
Регенерация 48, 100–102
механизмы 100
органов, механизмы 100–102
печени 101, 102
тканей 86–88
механизмы 100–102
факторы 94, 95
Регулятор трансмембранный кистозного фиброза
ген, мутации 530
дефект 158, 531
нормальная структура и функции 530
Регуляторные гены, канцерогенез 312, 313
ген-супрессор опухолей 323–332
APC/ β -катенина сигнальный путь 330–332
INK4a/ARF 332
NF1 333
NF2 333
PTCH 333
PTEN 324, 332
RB 323–327
TGF- β сигнальный путь 332
TP53 327–330
VHL 333
WT1 333
онкогены 315–323
для белков сигнальной трансдукции 317–319
для рецепторных тирозинкиназ 319–323
для регуляторов клеточного цикла 317
для рецепторов фактора роста 316–318
для факторов роста 316, 317
для ядерных регуляторных белков 317
Регуляторные механизмы ангиогенеза 336
Регуляторы клеточного цикла, протоонкогены 317
Резистентность организма к инфекциям
витамин А 492
витамин D 497
Резус-иммуноглобулин 524
Рейно феномен, системный склероз 252
Рекализация тромбов 137
Рентген 482
Рентгеновские лучи как канцерогены 354
Рентгеновское излучение 482
Репарация тканей 86–88, 106–118
ангиогенез 107–110
кожа 110–115
местные и системные факторы 115
нарушения 115–118
Репликация асимметрическая облигатная 88
Ресвератрол, красное вино 472
Респираторный дистресс-синдром взрослых 145
новорожденных 519–521
Респираторный стресс, фагоцитоз 58
Рестриктоцин 438
Рестрикция
главного комплекса гистосовместимости 208
ферменты 195
Ретикулоэндотелиальная система, хроническое воспаление 77, 78
Ретикулум эндоплазматический, стресс 28, 30, 33
Рстираль 491
Ретинобластома, генетическая основа 309, 324–327
Ретиносовая кислота 491
рецепторы 492
фенотип 516
Ретиноидный X-рецептор (RXR) 460
Ретиноиды 491, 492
Ретинол 491, 492
Ретинолсвязывающий белок (RBP) 491
Ретинопатия недоношенных 521
Ретровирусный синдром острый 273, 274
Рецептор(ы)
СС-хемокинов (CCR) 69
СХС-хемокинов (CXCR) 69
G-белок-связанные 98–100
воспаление 56, 57
SMAD 332
Т-клеточный (TCR) 208
Toll-подобный
воспаление 49, 56, 57
врожденный иммунитет 206
преждевременные роды 517
септический шок 143
системная красная волчанка 242, 243
активации пролиферации пероксисом (PPAR) 492
активируемые протеазами 131, 132
воспаление 71, 72
витамина D, дефект 158
дефекты 158, 159, 163–165
киназы 98
лейкоцитов, воспаление 56, 57
липопротеинов низкой плотности
дефект 158, 163–165
метаболизм холестерина 163–165
маннозные, воспаление 57
меланокортина 4 (MC4R), энергетический баланс 501, 502
не обладающие собственной тирозинкиназной активностью 98, 99
нейротрофиновые, нейробластома 545
нейротрофического фактора для протоонкогена 317
обладающие собственной тирозинкиназной активностью 98, 99
опсонинов, воспаление 56–58
поверхностный клеточный 96, 97

- поверхность клеток 97–100
распознавания, врожденный иммунитет 206
редактирование, иммунологическая толерантность 234
ретиновой кислоты (RAR) 492
рианодинный типа 1 (RYR1), тепловой удар 481
тирозинкиназный FMS-подобный типа 3, протоонкоген 316, 317
тромбоцитарного фактора роста, протоонкоген 317
сигнальные пути 97–100
смерти 31, 32
стероидных гормонов 98, 99
фактора роста фибробластов типа 3 (FGFR3) 514
фактора стволовых клеток, протоонкоген 317
цитокинов, воспаление 57
эпидермального фактора роста (EGFR) 94
протоонкоген 317
- Рецептор-опосредованные сигнальные механизмы, клеточный рост 97–100
Реэпителизация 111–113
Рианодинный рецептор типа 1 (RYR1), тепловой удар 481
Рибофлавин
дефицит 499
функции 499
Риккетсии 381, 384, 434, 435
глобальное бремя болезней 457
Риккетсиоз 434, 435
Риноцеребральный зигоромикоз 439
Риски для здоровья
профессиональные 466, 467
Риттера болезнь 410
РНК
анализ 201, 202
вирусы онкогенные 354, 355
индуцированный ингибирующий комплекс 151
интерферирующие малые 151
Робертсоновская транслокация 177, 178
Роговица
стволовые клетки 93
язва 493
Родопсин 492
Роды преждевременные 516–522
классификация 516
некротизирующий энтероколит 521, 522
определение 516, 517
причины 517–519
респираторный дистресс-синдром новорожденных 519–521
ретинопатия 521
факторы риска 517
эпидемиология 516, 517
Рожистое воспаление 410, 411
Рост компенсаторный 101
Ротавирус, структура 379
- Ртуть, отравление 464, 465
Рубец 481
гипертрофический после ожога 481
формирование 86–88
воспаление 48, 397, 398
гипертрофическое 115, 116
ожог 481
заживление 106, 112, 113
недостаточное 115
Рыба, метилированная ртуть 465
Рыбий жир, воспаление 66
- С**
Саговая селезенка 286
Сажа
воздушные поллютанты 461, 462
профессиональные риски 466, 467
Сайты экспрессии кровотока, африканский трипаносомоз 444
Салицилаты, отравление 475, 476
Сальная селезенка 286
Сальные железы, стволовые клетки 92
Сандхоффа болезнь 167
Сантгрей 482
Сапонификация 18
Саркоидоз, гранулематозное воспаление 81
Саркома 293
Капоши
ассоциированная со СПИДом 277, 278
герпес-вирус 277, 278
транслокации 369
Юинга, генетическая основа 346, 347
Сателлитные клетки 88
Саузерн-блоттинг 195, 196, 199
Сахарный диабет
беременной, мальформации 515
инсулинорезистентный, гиперчувствительность типа II 228
тип I, гиперчувствительность типа IV 231
Свертывание
белка 34
диссеминированное
внутрисосудистое 132
септический шок 143–145
синдром 138
Свинец, отравление 463, 464
Свободные радикалы
генерация 22, 23
кислорода, накопление, повреждение клеток 19–24
определение 21
повреждение клеток 19, 21–24
ишемически-реперфузионное 26
химическое (токсическое) 27
удаление 22, 23
Сгустки крови 126
посмертные 136
Сдвиг влево, воспаление 82
- Седативные и снотворные средства, злоупотребление 476
Секвенирование нового поколения 194
Секретируемый кислый белок, богатый цистеином (SPARC), во внеклеточном матриксе 106
Секреция антител 219, 220
Селезенка
амилоидоз 286
инфекционный мононуклеоз 407
саговая 286
сальная 286
системная красная волчанка 247
Селектины
внеклеточный матрикс 104
воспаление 53, 54
Селекция опухолевых клеток без антигенов, уклонение от иммунной защиты 362
Селен
дефицит 500
функции 500
Семейная амилоидная полинейропатия 285
Семейная средиземноморская лихорадка 285
Семейные злокачественные опухоли 309, 310
Семейные нарушения, понятие 154
Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки 309
Семейство дезинтегринов и мембраносвязанных металлопротеиназ, заживление ран 114
Семьявыносящий проток, врожденное двустороннее отсутствие при кистозном фиброзе 534
Сенильный амилоидоз сердца 285
системный 284, 285
Сепсис 83
ожоговый 481
перинатальный 523
Септицемическая чума 417
Септический инфаркт 141
Септический шок 83, 142, 143
дисфункция органов 145
патогенез 142–145
тяжесть и исход 146
эпидемиология 83
Сердечная мышца, стволовые клетки 92
Сердечная недостаточность, клетки 124
Сердечно-сосудистая система, вовлечение при системной красной волчанке 246
Сердечно-сосудистые нарушения водянка плода 524, 525
распространенность 513
Сердечно-сосудистые эффекты кокаина 477

- Сердечный тромбоз 137
- Сердце
- амилоидоз 285, 286
 - сенильный 285
 - болезни
 - алкоголизм 472
 - глобальное потепление 458
 - ишемическая
 - заместительная гормональная терапия 473
 - ожирение 504
 - системная красная волчанка 246, 247
 - нежелательные эффекты лекарственных средств 474
 - оральные контрацептивы 474
 - профессиональные риски 466
 - системный склероз 252
 - гипертрофия 8
 - жировая дистрофия 37
 - легочное
 - легочная эмболия 139
 - муковисцидоз 535
 - эндокардит клапанов 136, 246, 247
- Серозит, системная красная волчанка 240
- Серозное воспаление 73, 75
- Серозный выпот 73, 75
- Серологическая диагностика сифилиса 428
- Серотонин, воспаление 62, 63
- Серотонинергическая система, синдром внезапной детской смерти 537
- Серповидно-клеточная анемия генетическая основа 154, 155, 159
- тромбоз 134
- Серповидно-клеточная аномалия эритроцитов 155
- Серы диоксид, поллютанты 461
- Сибирская язва 383, 412, 413
- гастроинтестинальная 413
 - ингаляционная 412, 413
 - кожная 412
 - летальный фактор 413
- Сигналы
- 2, иммунологическая толерантность 236
 - роста, автономность при канцерогенезе 314–323
- Сигнальная лимфоцитактивирующая молекула, корь 399
- Сигнальные механизмы рецептор-опосредованные, клеточный рост 97–100
- Сигнальный путь Hedgehog 514
- PI3K/AKT 332
- WNT
- APC 330, 331
 - протоонкогены 317
- WNT/ β -катенина, регенерация 100
- митоген-активируемой протсинкиназы 98, 99
- Сигнатура метастатическая 340, 341
- Сигнатурная мутация 352, 353
- Силикоз, хроническое воспаление 77
- Симптом «матового стекла», респираторный дистресс-синдром новорожденных 519
- Симптомокомплекс жизнеугрожающий 537
- Синдактилия 511
- Синдекан во внеклеточном матриксе 107
- Синдром
- CREST 241, 250, 251, 253
 - WAGR 501
 - опухоль Вильмса 545
 - Ангельмана 191, 192
 - антикоагулянтный, системная красная волчанка 135
 - антифосфолипидный 135
 - вторичный 242
 - аутосомно-доминантный наследственный 309
 - аутосомно-рецессивный наследственный 309
 - Беквита–Видемана инсулиноподобный фактор роста 2 546
 - при опухоли Вильмса 546
 - Бернара–Сулье 128
 - Блума 309, 310, 342
 - большого здания 462
 - велокардиофациальный 181
 - Вернера 42–44
 - Вернике–Корсакова 472
 - Вискотта–Олдрича 263
 - внезапной детской смерти 536–538
 - кампания по уменьшению риска 538
 - воспалительный наследственный 68
 - гепарин-индуцированной тромбоцитопении 135
 - Гийена–Барре, гиперчувствительность типа II 231
 - гипер-IgM 262
 - гиповентиляции, ожирение 504
 - «голых» лимфоцитов 263
 - Гудпасчера 228
 - Гунтера 167, 171
 - Гурлера 167, 171
 - Дауна 178–180
 - делеции хромосомы 22q11.2 181
 - Дениса–Драша при опухоли Вильмса 545, 546
 - Ди Джорджи 181, 262
 - иммунного восстановления воспалительный 250
 - иммунодефицита 256–280
 - вторичный 258, 264
 - инфекции 259
 - первичный 259–264
 - генетическая основа 260
 - генетически детерминированная недостаточность системы комплемента 264
 - изолированный дефицит IgA 261
 - мутации 260
 - общий вариабельный 261
 - синдром гипер-IgM 262
 - синдром Ди Джорджи 262
 - сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия (Брутона) 259–261
 - тромбоцитопения и экзема (синдром Вискотта–Олдрича) 263
 - тяжелый комбинированный 262, 263
- карциноидный 365
- Каудена, PTEN 332
- Клайнфельтера 182
- Кушинга, злокачественные опухоли 364, 365
- Лемьера 431
- Леша–Нихана, генетическая основа 159
- лимфопролиферативный аутоиммунный 237
- сцепленный с X-хромосомой 362, 407
- Ли–Фраумени 309, 327
- ломкой X-хромосомы 154, 186–189
- женщины 188
 - мужчины-переносчики 188
 - полимеразная цепная реакция, анализ 195, 196
 - премутация 188
- мальформации 512
- Марфана 104, 160, 161
- пролапс митрального клапана 161
- метаболический 503
- нарушенной секреции антидиуретического гормона, рак 365
- нефротический опухоли 365
- отек 122, 123
- «ошпаренной кожи» стафилококковый 410
- паранеопластический 364–366
- Патау 179, 180
- пиквикский 504
- плода алкогольный 472, 514
- полной нечувствительности к андрогенам 185
- Поттера 512
- Прадера–Вилли 191, 192
- пептид YY 503
- приобретенного иммунодефицита (СПИД) 265–280
- влияние антиретровирусной терапии 279
 - возникновение и течение 273–276
 - индикаторные заболевания 275
 - клинические признаки 276–280
 - комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare* 276, 424
 - морфология 280

- нарушения функций иммунной системы 271, 272
 оппортунистические инфекции 276, 396
 определение 265
 опухоли 277–279
 острый ретровирусный синдром 273, 274
 патогенез 267–273
 жизненный цикл ВИЧ 267–270
 инфицирование клеток при ВИЧ-инфекции 271, 272
 механизм Т-клеточного иммунодефицита 270–272
 передача 265, 266
 прогноз 280
 прогрессирование 275
 саркома Капоши 277, 278
 туберкулез 276, 421, 422
 центральная нервная система, поражение 273, 279
 эпидемиология 265, 266
 этиология 266–268
 ретровирусный острый 273, 274
 с нарушением восстановления ДНК 310
 сухости, синдром Шегрена 248
 Тернера 183, 184
 тестикулярной феминизации 185
 токсического шока 145, 409
 тромбоз эмболический 126–142
 инфаркт 140–142
 нормальный гемостаз 126–133
 синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания 138
 эмболия 138–140
 Труссо 137
 Уотерхауса–Фридериксена, септический шок 145
 Хо Ривер 186
 Чедьяка–Хигаши 61
 Шегрена 241, 248, 249
 Эдвардса 179, 180
 Элерса–Данло 161–163
 артрохалазический тип 162
 гиперподвижность 161, 162
 дерматоспараксический тип 162
 кифосколиотический тип 161, 162
 Синегнойная инфекция 416
 Синегнойная палочка 416
 кистозный фиброз 533–535
 Синтаза оксида азота 66, 67
 индуцибельная 66
 нейрональная 66
 эндотелиальная 66
 Синтез фосфолипидов сниженный, повреждение мембран 24
 Сиртуины, старение клеток 45
 Система
 TNM, определение стадии опухоли 366
 иммунная 206, 287 *см. также*
 Иммунная система
- комплемента
 активация и функционирование 69–71
 воспаление 55–57, 62, 70–72
 врожденный иммунитет 206, 207
 генетически детерминированная недостаточность 264
 ишемически-реперфузионное повреждение 27
 каскад, септический шок 143
 лизис клеток 70
 фагоцитоз 70
 кроветворения
 нарушения, профессиональные риски 466
 радиационное воздействие 485
 лимфатическая, лучевое поражение 485
 мононуклеарных фагоцитов, хроническое воспаление 77, 78
 мочевыводящая, заболевания, связанные с производственными вредностями 466
 мочеполовая, инфекции 386
 презентации пептидов, приобретенный иммунитет 212–215
 ретикулоэндотелиальная, хроническое воспаление 77, 78
 серотонинергическая, синдром внезапной детской смерти 537
 скелетно-мышечная, системный склероз 251
 транспортная, молекулярные нарушения 158, 159
 этанолокисляющая микросомальная 470, 471
 Системная болезнь иммунных комплексов 228, 229
 Системная красная волчанка 239–248
 аутоантитела 229, 239–242
 диагностические критерии 229, 230
 клинические признаки 229, 244, 247
 морфология 244–247
 эндокардит 136, 246, 247
 эпидемиология 239, 240
 этиология и патогенез 242–244
 Системный склероз 241, 250–253
 дисфагия 252
 Сифилис 426–430
 возбудитель 426
 врожденный 427–429
 вторичный 427–429
 гранулематозное воспаление 81
 гуммы 427, 429
 кардиоваскулярный 427, 429
 морфология 428, 429
 нейросифилис 427, 429
 остеохондрит 429
 патогенез 429
 первичный 426
 периостит 429
 плоские кондиломы 427–429
 прогрессирующий паралич 427
- серологическая диагностика 428
 третичный 427, 429
 доброкачественный 427
 шанкр 426–429
 эпидемиология 426
 Скваджер-рецепторы, воспаление 58
 Скарлатина 411
 Скелетно-мышечная система, системный склероз 251
 Скелетных мышц стволовые клетки 92
 Склерозная опухоль 292
 Склеродермия 241, 250–253
 Склероз
 рассеянный, гиперчувствительность типа IV 231
 системный 241, 250–253
 Слепота ночная 493
 Слоновость 450
 отек 124
 Слюнные железы, кистозный фиброз 534
 Смертность детская, глобальное бремя болезней 456
 Смерть
 внезапная
 детская 536–538
 из-за героина 478
 клетки
 запрограммированная 27
 индуцированная активацией 235, 236, 270
 морфологические изменения 13–15, 28
 апоптоз 14, 15, 28
 по сравнению с некрозом 14, 15
 обзор 5, 12
 через апоптоз 27
 биохимические признаки 29
 внешний (инициированный рецептором смерти) путь 31, 32
 внутренний (митохондриальный) путь 30–32
 клинико-патологические взаимосвязи 33
 механизмы 30
 морфологические изменения 14, 15, 28
 обзор 5, 12
 определение 27
 патологические состояния 28
 причины 27
 удаление мертвых клеток 33
 фаза, запускающая апоптоз 32
 физиологический 27
 через некроз
 виды 16
 гангренозный 17
 жировой 17
 казеозный 17
 клинико-морфологические взаимосвязи 25

- коагуляционный 17
 колликационный 17
 морфологические изменения
 14, 15
 обзор 5, 12
 фибриноидный 18
 Смешанные опухоли 293, 294
 слюнных желез 293, 294
 Смог 460
 Снижение содержания белка, отек 122
 Соединительная ткань
 комбинированное поражение 253
 ремоделирование в процессе
 заживления ран 114, 115
 Созревания фаза, заживление
 кожных ран 110, 111
 Сокращение раны 110, 113
 Сосочковая цистаденома 293
 Сосудистая диссеминация,
 метастазирование 339
 Сосудистая турбулентность и тромбоз
 133
 Сосудистые изменения, вызванные
 злокачественными опухолями 365,
 366
 Сосудистые повреждения
 ионизирующая радиация 483, 484,
 486
 опосредованные лейкоцитами,
 воспаление 52
 системный склероз 250
 Сосудистые реакции, воспаление 51,
 52
 Сосудистый застой, воспаление 74
 Сосудистый стаз
 воспаление 50, 51, 74
 тромбоз 133
 Сосудистый эндотелиальный фактор
 роста
 ангиогенез 108–110, 336
 регенерация и репарация тканей 95,
 96
 Сосуды
 гиперемия в легких, синдром
 внезапной детской смерти 537
 диаметр 50, 51
 кровеносные, воспаление
 острое 50
 хроническое 80
 лимфатические, воспаление
 острое 52
 хроническое 79
 проницаемость, воспаление 50,
 52, 73
 сужение
 вследствие шока 145
 гемостаз 126, 127
 Спектральное карипотипирование 369
 Спектрин, дефект 158
 Специфическая мужская область
 на Y-хромосоме 182
 Специфические гранулы, воспаление
 69
 Специфический иммунитет 206, 207
 Специфический к метилированию
 анализ полимеразной цепной
 реакции 201
 Спинобульбарная мышечная атрофия
 186
 Спиноцеребеллярная атаксия 186
 Спирохеты 408, 426–431
 Спондилит анкилозирующий, HLA
 аллели 215
 Спорозиты малярии 440–442
 Сравнительная геномная
 гибридизация 199–201, 369–371
 Срезы замороженные
 для диагностики рака 367
 Ссадина 479
 Стадирование опухолей 366
 Стаз сосудистый
 воспаление 50, 51, 74
 тромбоз 133
 Старение 42–45, 94
 р53-индуцированное 329
 клеток 6, 42–45
 сенильный амилоидоз 285, 286
 уклонение, канцерогенез 314,
 323–333
 Стафилококк золотистый 408–410
 метициллин-резистентный 410
 морфология 380, 409, 410
 Стафилококковые инфекции 408–410
 Стафилококковый синдром
 «ошпаренной кожи» 410
 Стволовые клетки 88–93
 в тканевом гомеостазе 91–93
 взрослых (соматические) 91
 клеточные линии 89
 контроль пролиферации 87
 кроветворные 92
 лимбальные 93
 межфолликулярные 92
 мультипотентные 89
 нейрональные 92
 ниши 88, 90
 опухолевые 300
 плюрипотентные 88–91
 индуцированные 88–91
 поколения и дифференцировка 88,
 89
 пролиферативная активность
 в ткани 87
 рак 300, 301
 тотипотентные 89
 эмбриональные 89
 терапевтическое клонирование
 90, 91
 Стеатоз 14, 36, 37
 Стеатонекроз 17, 18
 Стеноз митрального клапана
 ревматический, тромбоз 134
 Стероидных гормонов рецепторы 98,
 99
 Стероиды анаболические, побочные
 эффекты 475
 Стимуляторы
 злоупотребление 476, 478
 психомоторные, злоупотребление
 476, 478, 479
 Стимуляция паракринная 97
 Столбняк 432
 Стопа траншейная 481
 Стоп-кодон (нонсенс-мутации) 153, 154
 Стохастическая дифференцировка 88
 Стрептокиназа 133
 Стрептококковые инфекции 410, 411
 Стрептококковый фарингит 410, 411
 Стресс
 окислительный, повреждение
 клеток 19, 21–24
 респираторный, фагоцитоз 58
 эндоплазматического ретикулама
 28, 33
 Стрик-яичники 184
 Стромальное микроокружение
 и канцерогенез 343
 Стромальные стволовые клетки
 костного мозга 91, 92
 Стронгилоидоз 446
 Структурные белки, дефекты 160–163
 Субвентрикулярной зоны стволовые
 клетки 92
 Субстанция, воспаление 69
 Судороги
 системная красная волчанка 240
 тепловые 481
 Сужение сосудов
 вследствие шока 145
 гемостаз 126, 127
 Сульфатазная недостаточность
 множественная 167
 Сульфатидозы 167
 Суперантигены 145, 393
 Супероксид
 воспаление 66
 повреждение клеток 22
 фагоцитоз 58, 59
 Супероксиддисмутаза 66
 удаление свободных радикалов 22,
 23
 Сурфактанты
 белки 520
 дефицит, респираторный дистресс-
 синдром новорожденных 520
 синтез 520
 состав 519
 экзогенные, профилактическое
 введение 520, 521
 Суставы
 патология, вызванная раком 365,
 366
 поражение, системная красная
 волчанка 240, 246
 Сфингомиелиназа 167
 Сцепленная с X-хромосомой
 агаммаглобулинемия (Брутона) 259
 Сцепленные с X-хромосомой
 заболевания 157
 Сцепленный с X-хромосомой
 лимфолиферативный синдром
 362, 407

- Сывороточная болезнь 228, 229
 Сывороточного амилоида А (SAA) белок 82
 Сыпь при системной красной волчанке в области скуловых дуг и щек 240, 246
 дискоидная 240
- Т**
 Табак «бездымный» 467
 Табачный дым как загрязнитель воздуха в помещении 462
 Талассемии, генетическая основа 159
 Талидомид, тератоген 514
 Таргетная терапия 316
 Татуаж 39
 Теломер 43, 44
 альтернативное удлинение 335
 укорочение 43, 44, 335, 336
 Теломераза 43, 44
 канцерогенез 335, 336
 Тельца
 Бара 182
 Вейбеля–Паладе, воспаление 54
 миелиновые, повреждение клеток 14, 16, 25
 псаммозные 41
 Рассела 38
 элементарные, *Chlamydia trachomatis* 433
 Тенасцин во внеклеточном матриксе 106
 Тепловое истощение 481
 Тепловой удар 481
 Тепловые судороги 481
 Терапия
 антиретровирусная высокоактивная ВИЧ-инфекции 279, 280
 заместительная гормональная, побочные эффекты 473
 иммуносупрессивная, трансплантация 257
 молекулярная, лизосомная болезнь накопления 166
 таргетная 316
 уменьшения количества субстрата, лизосомная болезнь накопления 165–167
 Тератогены 516
 Тератома 294
 кистозная 294
 крестцово-копчиковая 540
 у новорожденных и детей 540
 Термический ожог 480, 481
 Термическое повреждение 480, 481
 Термогенез, лептин 501
 Тернера синдром 183, 184
 Тест
 VDRL 428
 нетрепонемный 428
 определение быстрого реагина плазмы 428
 основанный на амплификации нуклеиновых кислот 382
- Тетания гипокальциемическая 493
 Тетрагидробиоптерин 527, 528
 Тетрахлорид углерода, профессиональные риски 467
 Тей–Сакса болезнь 153, 167, 168
 вишнево-красное пятно в макуле 168
 Тиамин
 дефицит 499
 алкоголизм 472
 функции 499
 «Тигровое сердце» 37
 Тиллинг-чип 371
 Тимеросал 465
 Тимус, гипоплазия 262
 Тирозиназа как опухолевый антиген 359
 Тирозинкиназа
 Брутона (Btk) 259
 нерецепторная, онкогены для 317, 319–323
 Тирозинкиназная активность
 рецепторы без 98, 99
 рецепторы с 98
 Тиф
 возвратный эпидемический 430
 клещевой 434, 435
 эпидемический 434, 435
 Тканевого фактора ингибитор пути 127, 128, 130, 132
 Тканевый активатор плазминогена 126–128, 132, 133
 Тканевый гомеостаз, стволовые клетки 91–93
 Тканевый рост 87–93
 Тканевый фактор
 гемостаз 126–128
 ингибитор пути 127, 128, 130, 132
 каскад коагуляции 130, 131
 Ткань
 жировая, энергетический баланс 502
 лабильная 88
 некроз 397
 повреждение, воспаление 73, 78, 79
 регенерация 86–88
 механизмы 100–102
 репарация 86–88, 106–118
 ангиогенез 107–110
 кожа 110–115
 местные и системные факторы 115
 нарушения 115–118
 Токсемия беременности 518
 Токсикология 458
 Токсикомания 479
 Токсин бактериальный 392
 Токсического шока синдром 145, 409, 410
 Токсическое повреждение клеток 27
 Токсичность
 ацетаминофена 475
 кадмия 465
 химических и физических агентов 458–460
- Токсичные агенты, хроническое воспаление 77
 Токсичные метаболиты 459, 460
 Толерантность
 иммунологическая 234–237
 периферическая 235–237
 центральная 234
 Толстая кишка
 аденома 350
 полип 293
 полипоз аденоматозный семейный 309
 рак
 аденокарцинома, морфология 296
 диета 504
 карцинома 303
 молекулярная модель развития 348, 350
 наследственный неполипозный 309, 342
 Томас, Льюис 358
 Томография позитронно-эмиссионная 344
 Тонкоигольная аспирационная биопсия 367
 Точечный кератит 451
 Точка ограничения в клеточном цикле 93
 Точки контроля в клеточном цикле 93, 94, 322
 Травма
 воспаление 49
 механическая 479, 480
 Транзиторные амплифицирующиеся клетки 91
 Трансдифференцировка 88, 91
 Трансдукторы сигнала и активаторы транскрипции 98, 99
 Трансдукции сигнальной белки, онкогены 317–319
 Транскрипт ETV6-NTRK3, образовавшийся при слиянии 540
 Транскрипция
 активаторы, протоонкогены 317
 фактор
 онкогены 320
 сигнальные пути 99, 100
 Транслокация 177, 178
 канцерогенез 345–347
 молекулярная диагностика опухолей 369
 реципрокная сбалансированная 177, 178
 робертсоновская 177, 178
 Трансмембранный регулятор кистозного фиброза
 дефект 158, 531
 нормальная структура и функции 530
 Трансмиссивные инфекционные заболевания 458
 Трансплантат, отторжение 253–258
 кроветворные стволовые клетки 257, 258

- методы повышения выживаемости трансплантата 257
 механизмы 253–255
 опосредуемая Т-клетками реакция 253–255
 острое 255, 256
 паренхиматозные органы 257
 почка 255–257
 сверхострое 255, 256
 хроническое 256, 257
 «Трансплантат против лейкемии» реакция 258
 «Трансплантат против хозяина» болезнь 258
 Трансплацентарные инфекции 523
 перинатальные 522, 523
 Трансплацентарный путь передачи инфекции 387
 Транспорт кислорода, дефект 158
 Транспортные системы,
 молекулярные нарушения 158, 159
 Транссудат 50, 51
 Транстиретин, амилоидоз 282–284
 Трансферрин 66
 Трансформирующий фактор роста (TGF)
 TGF- α
 протоонкоген 317
 регенерация и репарация тканей 94, 95
 TGF- β
 TGF- β 1, кистозный фиброз 532, 533
 ангиогенез 109
 ген рецептора 324
 регенерация и репарация тканей 95, 96, 111–113
 сигнальный путь, ген-супрессор опухолей 332
 синдром Марфана 160
 фиброз 117
 Трансфузионные реакции 226
 Трансцервикальная инфекция, перинатальная 523
 Транцитоз, воспаление 51, 52
 Траншейная стопа 481
 Триада Вирхова 133
 Тринуклеотидные повторы 154, 186–189
 Трипаносомоз
 американский 445
 африканский 444, 445
 Трисомия 175, 176, 178–181
 по 13-й хромосоме 179, 180
 по 18-й хромосоме 179, 180
 по 21-й хромосоме 178–180
 Трихинеллез 447, 448
 Тромб
 артериальный 136, 137
 застойный 136
 клинические исходы 137, 138
 красный 136
 морфология 136
 пристеночный 136
 прогрессирование 136
 развитие 136, 137
 расплавление 136
 реканализация 137
 формирование 126, 127
 Тромбастения Гланцманна 128, 129
 Тромбин
 воспаление 71, 131
 гемостаз 132
 каскад коагуляции 130
 клеточная активация 131, 132
 Тромбоз 133–138
 антифосфолипидный синдром 134
 артериальный 136, 137
 венозный 136, 137
 злокачественные опухоли 365
 гиперкоагуляция 134
 глубоких вен
 легочная эмболия 138
 отек 122
 клинические исходы 137, 138
 морфология 136
 нарушения 133, 134
 определение 126
 повреждение эндотелия 133
 сердечный 137, 138
 синдром гепарин-индуцированной тромбоцитопении 135
 триада Вирхова 133
 Тромбоксан A₂
 агрегация тромбоцитов 129
 воспаление 64
 Тромбомодулин 127, 128
 Тромбопластин
 гемостаз 126
 каскад коагуляции 130, 131
 Тромбопластиновое время частичное 131
 Тромбоспондин во внеклеточном матриксе 106
 Тромботический эндокардит небактериальный 136
 Тромбофилия
 во время беременности 518
 тромбоз 133–135
 Тромбофлебит мигрирующий 137
 злокачественные образования 365, 366
 Тромбоцитарные эффекты, эндотелий 127
 Тромбоцитарный фактор роста
 ангиогенез 109
 онкогены 316, 317
 регенерация и репарация тканей 95
 рецептор протоонкогена 317
 Тромбоцитопеническая пурпура аутоиммунная 228
 Тромбоцитопения
 гепарин-индуцированная 135
 гиперчувствительность типа II 226
 иммунодефицит 263
 петехии 125
 Тромбоциты
 агрегация 128, 129
 адгезия 128, 129
 гемостаз 126–130
 дегрануляция 129
 заживление ран 111, 112
 ионизирующая радиация 485
 контракция 129
 определение 128
 фактор активации
 воспаление 62, 66
 гиперчувствительность типа I 224
 некротизирующий энтероколит 521, 522
 эндотелиальные клетки, взаимодействие 129, 130
 Тромбоэмбол «наездник» 138
 Тромбоэмболии 138, 139
 заместительная гормональная терапия 473
 оральные контрацептивы 474
 системные 139
 Тромбоэмболический синдром 126–142
 инфаркт 140–142
 нормальный гемостаз 126–133
 синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания 138
 эмболия 138–140
 Тромбоэмболия венозная, заместительная гормональная терапия 473
 Тропизм
 вирусный 390
 органный, метастазирование 340
 Тропическая эозинофилия легочная 449, 450
 Трофики расстройств, повреждение клеток 13
 Трофические язвы, заживление 113
 Трофозоиты, малярия 440, 441
 Труссо синдром, опухоли 365, 366
 Туберкулез 418–424
 вторичный 420–424
 гранулематозное воспаление 81
 диагностика 421
 изолированный 424
 кишечника 424
 клинические признаки 420–422
 легочный
 вторичный 420–424
 милиарный 423, 424
 первичный 419–423
 прогрессирующий 418, 420–424
 лимфаденит 424
 милиарный
 легочный 423, 424
 системный 423, 424
 морфология 422–424
 патогенез 418–420
 первичный 419–423
 поражение бронхов, трахеи и гортани 424
 прогрессирующий 418, 420–424
 СПИД 277, 418–422

- эпидемиология 418
Туберкулезная гранулема 81
Туберкулиновая реакция 232
Турбулентность сосудистая и тромбоз 133
Тучные клетки
воспаление 62, 80
гиперчувствительность типа I 221–223
- У**
Убиквитин-протеасомный путь, атрофия 11
Углеводороды ароматические гетероциклические как канцерогены 351
полициклические как канцерогены 351–353
Углекислый газ, парниковый эффект 457, 458
Углерода монооксид как загрязнитель воздуха 462
Углерода тетрахлорид, профессиональные риски 467
Угольная пыль
внутриклеточное накопление 39
пневмокониоз 467
Узелковый полиартериит 229, 253
Уклонение от иммунной защиты 362
микроорганизмы 393–395
Ультрафиолетовое облучение канцерогенез 353
системная красная волчанка 243
Унипарентальная дисомия 191, 546
Уоргина–Финкельдея клетки 399
Уотерхауса–Фридериксена синдром, септический шок 145
Уретрит негонококковый 433
Урокиназоподобный активатор плазминогена 133
Утрата функции 48
Ушиб 479, 480
- Ф**
Фабри болезнь 167
Фаголизосома 58
функции, наследственные нарушения 60
Фагосома 58
Фагоцитоз
апоптоз 14, 28, 33
воспаление 57–59
гиперчувствительность типа II 226, 227
исторический аспект 49
незавершенный 60
поглощение частиц 58
система комплемента 69, 70
Фагоциты
моонуклеарные, система, 77, 78
оксидаза 58
дефекты 61
Фаза
воспаления, заживление ран 110, 111
запускающая апоптоз 32
клеточного цикла
G₁ 93
G₂ 93
M 93
S 93
регуляторы, протоонкогены 317
пролиферации, заживление ран 111
промоции, химический канцерогенез 350–352
- Фактор**
III гемостаза 126
V (мутация Лейдена) и тромбоз 134
VIII, дефицит 158
XII, воспаление 71, 72
SOS 98
активации тромбоцитов
воспаление 62, 66
гиперчувствительность типа I 224
некротизирующий энтероколит 521, 522
Виллебранда 127, 128
индуцирующий протеолиз 489, 490
мобилизующий липиды 490
мозга нейротрофический, энергетический баланс 501
некроза опухоли (TNF)
апоптоз, индуцированный рецепторами TNF 33
воспаление 62, 67, 68
кахексия 364
регенерация и репарация тканей 95
рецептор смерти TNF-1, апоптоз 31
туберкулез 420
регенерации и репарации тканей 94, 95
роста
1 инсулиноподобный, ожирение 503, 504
2 инсулиноподобный, синдром Беквита–Видемана 546
α трансформирующий протоонкоген 317
регенерация и репарация тканей 94, 95
β трансформирующий ангиогенез 109
регенерация и репарация тканей 95, 96, 111–113
синдром Марфана 160
фиброз 117
β1 трансформирующий, кистозный фиброз 532, 533
EGF-подобный гепаринсвязывающий, регенерация и репарация тканей 95
ангиогенез 108–110
гепатоцитов
протоонкоген 317
регенерация и репарация тканей 94, 95
заживление кожных ран 94–97, 111, 113
кератиноцитов, регенерация и репарация тканей 95, 96
онкогенез 316, 317
плацентарный 96
потеря, вызванная апоптозом 33
регенерация тканей 94–97
репликация клеток 94–97
рецепторы, онкогенез 316–318
сосудистый эндотелиальный 95
тромбоцитарный ангиогенез 109
онкогены 316, 317
регенерация и репарация тканей 95
фибробластов
основной (FGF-2), ангиогенез 336
протоонкогены 317
регенерация и репарация тканей 95, 96
эндотелиальный сосудистый ангиогенез 108–110, 336
регенерация и репарация тканей 95, 96
эпидермальный, регенерация и репарация тканей 94, 95
стволовых клеток рецептор, протоонкоген 317
тканевый гемостаз 126–128
каскад коагуляции 130, 131
транскрипции онкогены 320
семейство ETS, аденокарцинома предстательной железы 346
сигнальные пути 99, 100
Хагемана
воспаление 70–72
каскад коагуляции 130, 131
Фанкони анемия 342, 343
Фарингит стрептококковый 410, 411
Фармакогенетика 160
Феминизации тестикулярной синдром 185
Фенилаланин, нарушение метаболизма 527, 528
Фенилаланингидроксилаза дефекты 158, 527, 528
нарушения 158, 527, 528
Фенилкетонурия 527, 528
Феномен «проволочной петли» почечного клубочка, волчаночный гломерулонефрит 245
Рейно, системный склероз 252
утраты гетерозиготности 324
Фенотип ретиновой кислоты 516
Фенотипический пол 185
Фенциклидин 476
Ферменты биотрансформации 459
гиперчувствительность типа I 223

- дефекты 158, 159, 165–174
 алкаптонурия 174
 болезнь
 Гоше 167, 169–171
 лизосомная накопления
 165–171
 Ниманна–Пика
 тип С 169
 типы А и В 168, 169
 Тяя–Сакса 153, 167, 168
 гликогенозы 171–174
 мукополисахаридоз 167, 171
 лейкоцитов лизосомные,
 воспаление 69
 лизосомные 165
 воспаление 69
 лейкоцит-опосредованное
 повреждение тканей 59
 недостаточность, болезнь
 накопления 166
 синтез и внутриклеточный
 транспорт 165, 166
 рестрикции 195
 фагоцитоз 58
 Фетальный эритробластоз 226
 Фетопатия алкогольная 514
 Фибриллин
 FBN1 ген 160, 161
 FBN2 ген 160
 во внеклеточном матриксе 104
 дефекты 158
 Фибриллярные коллагены
 во внеклеточном матриксе 103, 104
 Фибрин
 воспаление 71
 гемостаз 126, 129
 каскад коагуляции 130
 продукты распада
 воспаление 71
 гемостаз 129
 фибринолиз 132
 Фибриноген 82
 агрегация тромбоцитов 129
 каскад коагуляции 130–132
 Фибринозное воспаление 73–75
 Фибринозный перикардит 75
 Фибринозный экссудат 73, 75
 Фибриноидный некроз 18
 вакулит, вызванный отложением
 иммунных комплексов 230
 Фибринолиз 132
 каскад 132
 Фибринолитическая система,
 воспаление 71, 72
 Фибринолитические эффекты
 эндометрия 127
 Фиброаденома молочной железы 301
 Фибробласт
 заживление кожных ран 111, 112
 канцерогенез 343
 фактор роста
 протоонкогены 317
 регенерация и репарация тканей
 95, 96
 синтез сниженный, повреждение
 мембран 24
 Фосфора гомеостаз, витамин D
 494–496
 Фотосенсибилизация, системная
 красная волчанка 240, 246
 Фракталин 68, 69
 Фракция роста 299
 Фридрейха атаксия 186
 Фталаты, профессиональные риски
 467
 Фтора дефицит 500
 Фукозидоз 167
 Фунисит 517
 Функциональные перестройки 4
 Фурункул 409
- Х**
 Хагемана фактор
 воспаление 70–72
 каскад коагуляции 130, 131
 Хансена болезнь 425, 426
 Хантер, Джон 49
 Хантингтона болезнь 186
 Хатчинсона зубы 429
 Хелперные Т-лимфоциты
 гиперчувствительность
 замедленного типа 230, 231
 типа I 221, 222
 иммунный ответ 207, 217, 219
 пролиферация и дифференцировка
 230, 231
 Хемокины
 воспаление 54, 62, 67
 метастазирование 340
 экспрессируемые и секретируемые
 Т-клетками при активации
 (RANTES) 68
 Хеморецепторы гортани,
 синдром внезапной детской смерти
 538
 Хемотаксис лейкоцитов 53, 55, 73
 Химические агенты
 врожденные аномалии 514
 повреждение клеток 12
 токсичность 458
 Химический канцерогенез 350
 Химическое повреждение
 воспаление 49
 клетки 27
 Хламидийные инфекции 433
 Хлоракне 467
 Хлорид ртути, отравление 27
 Хлорные каналы
 кистозный фиброз 531
 нормальная структура и функции
 530
 Хлорорганические соединения,
 профессиональные риски 467
 Хлороформ, профессиональные риски
 467
 Хо Ривер синдром 186
 Холекальциферол 494
 Холелитиаз, ожирение 504

- Холестерин
внутриклеточное накопление 38
метаболизм 163
функции 164
эферы, внутриклеточное накопление 38
- Холестериновые эмболы 138
- Холестероз 38
- Хондроитинсульфат во внеклеточном матриксе 106
- Хориоамнионит 517
- Хористома 294, 538
- Хоуминг опухолевых клеток, метастазирование 339, 340
- Хром как канцероген 308
- Хроматин
изменения, канцерогенез 348
иммунопреципитация 201, 371
конденсация, апоптоз 28
- Хромосома
22q11.2, синдром делеции 181
дицентрическая 335, 336
кольцевая 177
нерасхождение 176
половая, цитогенетические заболевания 181–185
филадельфийская 346
- Хромосомные нарушения 152, 175
водянка плода 524, 525
гермафродитизм
и псевдогермафродитизм 185
задержка роста плода 518
канцерогенез 345
нормальный кариотип 175
поражение аутомом 178
поражение половых хромосом 181
распространенность 513
синдром
делеции хромосомы 22q11.2 181
Клайнфельтера 182
Тернера 183
структурные 176
трисомия 178, 179, 181
по 21-й хромосоме (синдром Дауна) 178
- Хромосомные преобразования 177
- Хроническая гранулематозная болезнь 61
- Хроническая миелоидная лейкемия, генетическая основа 319, 345
- Хроническая сердечная недостаточность, отек 122, 123
- Хронические заболевания и недостаточное питание 487
- Хроническое отторжение 256
- Ц**
- Целлюлит клостридиальный 432
- Цельс 48
- Центральная толерантность 234
- Центральная нервная система, повреждения
ВИЧ 273, 279
карцинома 365
- кокаин 477
побочные эффекты лекарственных средств 474
распространенность 513
системная красная волчанка 240, 246
- Центромерное слияние 177, 178
- Церебральный отек 123
- Цереброваскулярные болезни
глобальное бремя болезней 456
глобальное потепление 458
- Церулоплазмин 66
- Цестоды 446
- Цианиды, отравление 27
- Цианоз 124
- Циклин
D, ген 317, 321, 326
E, ген 317, 321–323, 326
клеточный цикл 94, 321, 322
протоонкогены 317, 320, 321
- Циклин-зависимая киназа
ингибитор
клеточный цикл 94, 321, 322
функции 323
клеточный цикл 94, 321, 322
протоонкогены 317, 320, 321
функции 323
- Циклооксигеназа
воспаление 64, 65
ингибитор, механизм действия 64, 65
рак 312
- Циклоспорин, трансплантация 257
- Цинга 498
- Цинк
дефицит 500
функции 500
- Цирроз билиарный 534–536
- Цистаденома 293
сосочковая 293
- Цистицеркоз 446, 447
- Цитокин
воспаление 53–55, 62, 67–69
гиперчувствительность типа I 224
иммунный ответ 216, 217, 219
регенерация и репарация тканей 97, 111, 113
рецептор, воспаление 57
- Цитологические методы диагностики рака 367–369
- Цитологическое исследование мазков
диагностика рака 367, 368
окрашенных по Папаниколу 367, 368
- Цитомегалия 404
- Цитомегаловирус 403–405
внутриутробная инфекция 514
врожденные инфекции 404
морфология 404
передача 404
перинатальные инфекции 404
СПИД 276
у лиц с иммунодефицитом 405
- Цитомегаловирусный мононуклеоз 405
- Цитометрия проточная 369
- Цитопатическая реакция 397
- Цитоплазматические включения 378
- Цитоплазматические выпячивания, апоптоз 28, 29
- Цитоплазматические изменения, ионизирующее излучение 484
- Цитоскелет
белки, накопление 39
повреждение клеток 24
- Цитотоксические Т-лимфоциты
иммунносупрессия 362
иммунный ответ 207
клеточно-опосредованная
цитотоксичность 232, 233
отторжение трансплантата 253, 254
противоопухолевые эффекторные механизмы 361
распознавание опухолевых антигенов 359, 360
- Цитотоксичность клеточно-опосредованная 232
антитело-зависимая 210, 226
- Цитохром C, апоптоз 31, 32
- Цитохрома P-450 система ферментов (CYP) 459, 460
- Ч**
- Чагаса болезнь 445
- Чагома 445
- Частичное тромбопластиновое время 131
- Чедьяка–Хигаши синдром 61
- Челюстно-лицевой области дефекты, частота 513
- Черви ленточные 446, 447
- Черная лихорадка 444
- «Черная смерть» 417
- Чипы геномные 194, 370
- Чума 417
бубонная 417
легочная 417
септицемическая 417
- Ш**
- Шанкр
мягкий 417
твердый 426, 428
- Шанкроид 417
- Шапероны, механизм свертывания белков 34
- Шванновские клетки, нейробластома 542
- Шегрена синдром 241, 248, 249
- Шейка матки, рак
вирус папилломы человека 355
мазки, окрашенные по Папаниколу 367
- Шизонт малярии 440, 441
- Шистосомоз 448, 449
- Шок 142
анафилактический 142

- гиповолемический 126, 142, 143
ожог 480
кардиогенный 142, 143
клиническая последствие 146
морфология 145
нейрогенный 142
причины 142, 143
септический 82, 142, 143
дисфункция органов 145
патогенез 142–145
тяжесть и исход 145
эпидемиология 142
стадии 145
Шоковое легкое 146
Шоу, Джордж Бернард 49
Щитовидная железа, аденома 296
- Э**
Эвелин, Джон 460
Эволюционная пластичность 91
Эдвардса синдром 179, 180
Эзофагит
герпетический 403
кандидозный 436, 437
Эйкозаноиды, воспаление 63–67
Экзема
герпетиформная 402, 403
иммунодефицит 263, 264
Экзотоксины бактериальные 392, 393
Экспрессивность переменная 155
Экспрессия аберрантная клеточных белков как опухолевых антигенов 359
Экссудат 50, 51
фибринозный 73–75
Экстази (3,4-метилendioксимет-амфетамин) 478
Эктима гангренозная 416
Эктопаразиты 382
Эктопическая продукция гормонов, рак 364
Экхимозы 125
Эластин во внеклеточном матриксе 103, 104
Эластические волокна
во внеклеточном матриксе 104
Электротравма 482
Элементарное тельце, *Chlamydia trachomatis* 433
Элерса–Данло синдром 161–163
Эмболия 138–140
амниотической жидкостью 140
воздушная 140
геморрагическая легочная 138, 139
жировая 139, 140
костномозговая 139, 140
парадоксальная 138
Эмболы
определение 138
парадоксальная эмболия 138
тромбоэмбол-«наездник» 138
холестериновые 138
Эмбриональные стволовые клетки 88, 89
терапевтическое клонирование 90
Эмбриопатия
вальпроевая кислота 516
диабетическая 515
ретиновая кислота 516
Эндемический возвратный тиф 430
Эндоканнабиноиды 479
Эндокардит
бородавчатый 136
ангиогенез 108–110, 336
вегетации 136
инфекционный, морфология 136
кандидозный 437
клапанов сердца 136, 246, 247
Либмана–Сакса 136, 246, 247
небактериальный
бородавчатые депозиты,
системная красная волчанка 246
тромботический 136
рак 365, 366
Эндокринный амилоид 284, 285
Эндокринный сигнальный механизм 97
Эндокринопатии, рак 364, 365
Эндометрия
гиперплазия 9
фибринолитические эффекты 127
Эндоплазматический ретикулум,
стресс 28, 30, 33
Эндостатин, ангиогенез 110
Эндотелиальная синтетаза оксида азота 66
Эндотелиально-лейкоцитарные молекулы адгезии 53–55
Эндотелиальные клетки, сокращение при воспалении 51, 52
Эндотелиальные клетки-предшественники, ангиогенез 108
Эндотелий
активация 67
септический шок 143, 144
гемостаз 126–128
острое клеточное отторжение 256
повреждение
воспаление 51, 52
септический шок 144, 145
тромбоз 133
эффекты
антикоагулянтные 127
антитромботические 126–128
антитромбоцитарные 126
антифибринолитические 128
прокоагулянтные 127, 128
протромботические 127, 128
тромбоцитарные 127
фибринолитические 127
Эндогексин бактериальный 392
Энергетический баланс, регуляция 500–502
Энтеробактерии, морфология 380
Энтерогенные бактерии 385
Энтерококковые инфекции 410, 411
Энтероколит некротизирующий 521, 522
Энцефалит, инфекционный паротит 400
Эозинофилия
некроз 15
хроническая легочная 450
хроническое воспаление 82
Эозинофилы
гиперчувствительность типа I 224
хроническое воспаление 79, 80
Эотаксин 68
Эпигенетика 150, 200, 201, 347, 348
Эпигенетические изменения, канцерогенез 347, 348
Эпидемический сыпной тиф 434, 435
Эпидермальный фактор роста
регенерация и репарация тканей 94, 95
рецептор EGFR 94
протоонкоген 317
Эпидермис 92
Эпителиально-мезенхимальный переход, метастазирование 341
Эпителиальные натриевые каналы, кистозный фиброз 530, 531
Эпителий, врожденный иммунитет 206
Эпителиоидные клетки 232
Эпитопа распространение 239
Эпштейна–Барр вирус 405–407
клинические признаки 407
лимфома Беркитта 356, 357
морфология 406, 407
онкогенный потенциал 356, 357
патогенез 405, 406
СПИД 279
структура 379
Эритема 124
инфекционная в сочетании с перинатальной инфекцией 523
хроническая мигрирующая 430
Эритроblastоз фетальный 226
Эритроциты
оседание 82
серповидно-клеточная аномалия 155
Эрлихиоз 434
Этанол
воздействие 470–472
концентрация в крови 470
метаболизм 470, 471
Этанолокисляющая система
микросомальная 470, 471
Этиология 4
Эуплоидия 176
Эфиры
полибромированных дифенилов,
профессиональные риски 467
холестерина, внутриклеточное накопление 38
Эффект Варбурга 344
«Эффект свидетеля», воздействие радиации 486
Эффекторные Т-лимфоциты 212, 213, 218

- ответ дифференцированных клеток 231–233
- Эффекторные клетки 217, 218
- Эффекторные молекулы, передача сигналов 98
- Эхинококкоз 446, 447
- Ю**
- Юинга саркома, генетическая основа 346, 347
- Я**
- Ядерная желтуха, водянка плода 524, 525
- Ядерные антитела
системная красная волчанка 239–243, 247
- системный склероз 250, 251
- Ядерные включения 378
- Ядерные регуляторные белки, протоонкогены 317
- Ядерный фактор каппа В
ВИЧ 268, 270
- врожденный иммунитет 206
- гепатоцеллюлярная карцинома 358
- Ядро клетки
изменения, некроз 15, 16
- нарушение структуры 297
- Яды
повреждение клеток 12
- понятия 459
- Язва 75, 76
в полости рта, системная красная волчанка 240
- двенадцатиперстной кишки 75, 76
- желудка 75, 76
- кожи
заживление 113
- системный склероз 251, 252
- роговицы 493
- сибирская 383, 412, 413
- гастроинтестинальная 413
- ингаляционная 412, 413
- кожная 412
- летальный фактор 413
- трофическая, заживление 113
- Язык, опухолеобразующий амилоид 286
- Яичники, развитие 184
- Ямки окаймленные 163, 164

Научное издание

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

**ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПО РОББИНСУ И КОТРАНУ**

Том 1

Научный редактор перевода
Е.А. Коган

Перевод с английского
*Е.А. Вудс, О.М. Гречухина, С.А. Демура,
Е.А. Коган, Л.А. Певницкий*

Редакторы
*Л.А. Агадулина, Н.Ф. Михайлова,
Н.В. Тимакова, О.М. Фарафонова*

Корректор
М.И. Абросимова

Верстка
А.А. Баранова, В.А. Кузнецов

Издательство ООО «Логосфера»
129085, 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 01.08.2014. Гарнитура «PetersburgС».

Формат 60 × 90/8. Бумага мелованная.

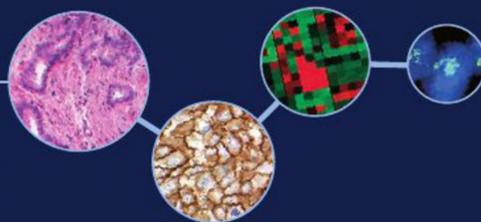
Печать офсетная. Усл. печ. л. 78.

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 клиничко-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



www.logobook.ru

ISBN 978-5-78657-052-5

