

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

ЛЕКЦИИ **по общей** **патологической** **анатомии**

Под редакцией
академика М.А.Пальцева

Москва
2003

Лекции по общей патологической анатомии. Учебное пособие./
Под ред. академика РАН и РАМН, профессора *М.А.Пальцева*.
— М., 2003. — 254 с.

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов.

© ММА им. И.М.Сеченова, 2003
© Оформление ООО “Издательский дом “Русский врач”, 2003

ПРЕДИСЛОВИЕ

Издание курса лекций по патологической анатомии, прочитанного сотрудниками одноименной кафедры Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, представляется важным в качестве дополнительного материала к учебнику М.А.Пальцева и Н.М.Аничкова, изданного в 2001 г. в издательстве “Медицина”. Эти лекции помогут студентам в усвоении курса патологической анатомии, а также молодым лекторам в подборе и обработке лекционного материала.

Курс лекций составлен с учетом программы по патологической анатомии для студентов медицинских вузов, принятой в 2002 г. В конце каждой лекции приводится список рекомендуемых иллюстраций.

Авторы полагают, что учебник, руководство к практическим занятиям, атлас и курс лекций — тот минимум учебных пособий для студентов и преподавателей, который необходим для освоения патологической анатомии.

При подготовке настоящего материала авторы учли опыт кафедры по изданию “Лекций по общей патологической анатомии” и “Лекций по патологической анатомии болезней” под редакцией В.В.Серова и М.А.Пальцева (М.: Медицина, 1996) и “Патологическая анатомия. Курс лекций” под редакцией В.В.Серова и М.А.Пальцева (М.: Медицина, 1998).

Академик РАН и РАМН

М.А.Пальцев

Лекция № 1

ВВЕДЕНИЕ В КУРС ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ. ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ. СОДЕРЖАНИЕ, ЗАДАЧИ, ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Термин “патология”, составленный из двух греческих слов, означает “наука о болезни”. Дисциплина, которая в настоящее время обозначается этим термином в большинстве стран, имеет и ряд других наименований: патологическая анатомия, патоморфология, морбидная анатомия, анатомическая патология, гистопатология, хирургическая патология и др. В отечественной медицине принято называть указанную дисциплину “патологическая анатомия”. *Патологическая анатомия — научно-прикладная дисциплина, изучающая патологические процессы и болезни с помощью научного, главным образом, микроскопического исследования изменений, возникающих в клетках и тканях.*

Под патологическим процессом понимают любое нарушение структуры и функции, а болезнь — это сочетание одного или нескольких патологических процессов, приводящих к нарушению нормального состояния и жизнедеятельности организма.

В истории развития патологической анатомии выделяют четыре периода: анатомический (с древности до начала XIX в.), микроскопический (с первой трети XIX в. до 50-х гг. XX в.), ультрамикроскопический (после 50-х гг. XIX в.); современный четвертый период развития патологической анатомии можно охарактеризовать как период патологической анатомии живого человека.

Возможность изучения патологических изменений органов человеческого тела появилась в XV—XVII вв. благодаря возникновению и развитию научной анатомии. Наиболее значительную роль в создании метода анатомического исследования, описании строения всех важнейших органов и их взаиморасположения сыграли в середине XVI в. работы А.Везалия, Г.Фаллопия, Р.Коломбо и Б.Евстахия.

Анатомические исследования второй половины XVI—начала XVII вв. не только укрепили позиции анатомии, но и способствовали появлению интереса к ней у врачей. Значительное влияние на развитие анатомии в этот период оказали философ Ф.Бэкон и анатом У.Гарвей.

В 1676 г. Т.Боне сделал первую попытку на значительном материале (3000 вскрытий) показать существование связи между обнару-

женными морфологическими изменениями и клиническими проявлениями болезни.

В XVII в. в Европе появились богатейшие анатомические музеи (Лейден), в которых были широко представлены патологоанатомические препараты.

Важнейшим событием в истории патологической анатомии, определившим ее выделение в самостоятельную науку, стало издание в 1761 г. основного труда Дж.Б.Морганьи “О местоположении и причинах болезней, выявленных анатомом”.

В конце XVIII в. были опубликованы многочисленные работы, построенные на принципе клинко-анатомических сопоставлений, предложенном Дж.Б.Морганьи.

На рубеже XVIII и XIX вв. во Франции Ж.Корвизар, Р.Лаэннек, Г.Дюпюитрен, К.Лобштейн, Ж.Буйо, Ж.Крювелье широко внедрились патологическую анатомию в клиническую практику, а М.К.Биша указал дальнейший путь ее развития — изучение повреждений на тканевом уровне. Ученик М.К.Биша Ф.Бруссе создал учение, которое отвергало существование болезней, не имеющих материального субстрата. Ж.Крювелье выпустил в 1829—1835 гг. первый в мире цветной атлас по патологической анатомии.

В середине XIX в. наибольшее влияние на развитие этой отрасли медицины оказали труды К.Рокитанского, в которых он не только представил изменения в органах на различных этапах развития заболеваний, но и уточнил описание патологических изменений при многих болезнях. В 1844 г. К.Рокитанский основал в Венском университете кафедру патологической анатомии, создал крупнейший в мире патологоанатомический музей. С именем К.Рокитанского связывают окончательное выделение патологической анатомии в самостоятельную научную дисциплину и врачебную специальность. Переломным моментом в развитии этой дисциплины явилось создание в 1855 г. Р.Вирховым теории клеточной патологии.

В России первые попытки организации прозекторского дела относятся к XVIII в. Они связаны с деятельностью видных организаторов здравоохранения — И.Фишера и П.З.Кондоиди. Эти попытки не дали ощутимых результатов в связи с низким уровнем развития российской медицины и состоянием медицинского образования, хотя уже в то время проводились вскрытия с контрольно-диагностическими и исследовательскими целями.

Становление патологической анатомии как научной дисциплины началось лишь в первой четверти XIX в. и совпало по времени с улучшением преподавания нормальной анатомии в университетах.

Одним из первых анатомов, обращавших внимание студентов на патологические изменения органов во время вскрытия, был Е.О.Мухин.

Впервые вопрос о необходимости включения патологической анатомии в число обязательных предметов преподавания на медицинском факультете Московского университета был поставлен в 1805 г. М.Я.Мудровым в письме к попечителю университета М.Н.Муравьеву. По предложению Ю.Х.Лодера преподавание патологической анатомии в виде курса при кафедре нормальной анатомии было отражено в университетском уставе 1835 г. В соответствии с этим уставом преподавание самостоятельного курса патологической анатомии было начато в 1837 г. проф. Л.С.Севруком на кафедре нормальной анатомии. Профессора Г.И.Сокольский и А.И.Овер начали использовать новейшие патологоанатомические сведения в преподавании терапевтических дисциплин, а Ф.И.Иноземцев и А.И.Поль — при чтении лекций по курсу хирургии.

В 1841 г. в связи с созданием нового медицинского факультета в Киеве Н.И.Пирогов поставил вопрос о необходимости открытия кафедры для преподавания патологии в Университете Св. Владимира. В соответствии с уставом этого университета (1842) было предусмотрено открытие кафедры патологической анатомии и патологической физиологии, которая начала функционировать в 1845 г. Ее возглавил Н.И.Козлов — ученик Н.И.Пирогова.

7 декабря 1845 г. было принято “Дополнительное постановление о медицинском факультете Императорского Московского университета”, которое предусматривало создание кафедры патологической анатомии и патологической физиологии. В 1846 г. профессором этой кафедры был назначен Ю.Дитрих — адъюнкт факультетской терапевтической клиники, которой заведовал А.И.Овер. После смерти Ю.Дитриха в конкурсе на замещение вакантной должности приняли участие четыре адъюнкта терапевтических клиник Московского университета — Самсон фон Гиммельштерн, Н.С.Топоров, А.И.Полунин и К.Я.Млодзиевский. В мае 1849 г. профессором кафедры патологической анатомии и патологической физиологии был избран А.И.Полунин — адъюнкт госпитальной терапевтической клиники И.В.Варвинского.

Для современной медицины характерен постоянный поиск наиболее объективных материальных критериев диагностики и познания сущности болезни. Среди этих критериев морфологический приобретает исключительное значение как наиболее достоверный.

Современная патологическая анатомия широко использует достижения других медико-биологических дисциплин, обобщая фак-

тические данные биохимических, морфологических, генетических, патофизиологических и других исследований с целью установления закономерностей работы того или иного органа и системы при различных заболеваниях.

Благодаря задачам, которые решает в настоящее время патологическая анатомия, она занимает особое место среди медицинских дисциплин. *С одной стороны, патологическая анатомия — это теория медицины, которая, раскрывая материальный субстрат болезни, непосредственно служит клинической практике, с другой — это клиническая морфология для диагноза, дающая материальный субстрат теории медицины — общей и частной патологии человека* (Серов В.В., 1982).

Под **общей патологией** понимают наиболее общие, т.е. свойственные всем болезням закономерности их возникновения, развития и исходов. Уходя своими корнями в частные проявления различных болезней и основываясь на этих частностях, общая патология одновременно синтезирует их, дает представление о типовых процессах, характерных для той или иной болезни. Дальнейший прогресс общей патологии не может быть поставлен в зависимость от развития какой-либо одной дисциплины или их группы, так как общая патология представляет собой концентрированный опыт всех отраслей медицины, оцененный с широких биологических позиций.

Каждая из современных медицинских и медико-биологических дисциплин вносит свою лепту в построение теории медицины. Биохимия, эндокринология и фармакология раскрывают тонкие механизмы процессов жизнедеятельности на молекулярном уровне; в патологоанатомических исследованиях законы общей патологии получают морфологическую интерпретацию; патологическая физиология дает их функциональную характеристику; микробиология и вирусология являются важнейшими источниками разработки этиологического и иммунологического аспектов общей патологии; генетика раскрывает секреты индивидуальности реакций организма и принципы их внутриклеточного регулирования; клиническая медицина завершает оформление законов общей патологии человека на основе собственного богатейшего опыта и окончательной оценки получаемых экспериментальных данных под углом зрения психологических, социальных и других факторов.

Для современного этапа развития медицины характерно то, что дисциплины, ранее бывшие преимущественно или даже исключительно экспериментальными (генетика, иммунология, биохимия, эндокринология, патологическая физиология и др.), становятся в равной мере и клиническими.

Быстрое развитие клинической физиологии, клинической морфологии, клинической иммунологии, клинической биохимии и фармакологии, медицинской генетики, принципиально новых методов рентгенологического исследования, эндоскопии, эхографии и др. чрезвычайно обогатило знания о фактических деталях и общих закономерностях развития болезней человека. Все более широкое использование неинвазивных методов исследования (компьютерная томография, ультразвуковая диагностика, эндоскопические методы и др.) позволяет визуально определять локализацию, размеры и даже в известной степени характер патологического процесса, что по существу открывает пути развития *прижизненной патологической анатомии* — *клинической морфологии*, которой посвящен курс **частной патологической анатомии**.

Сфера применения морфологического анализа в клинике постоянно расширяется благодаря все возрастающей хирургической активности и успехам медицинской техники, а также в связи с совершенствованием методических возможностей морфологии. Совершенствование медицинских инструментов привело к тому, что практически не осталось таких областей организма человека, которые были бы недоступны для врача. При этом особое значение для совершенствования клинической морфологии приобретает эндоскопия, позволяющая клиницисту заниматься морфологическим изучением болезни на макроскопическом (органным) уровне. Эндоскопические исследования служат и целям биопсии, с помощью которой патологоанатом получает материал для морфологического исследования и становится полноценным участником решения вопросов диагностики, терапевтической или хирургической тактики и прогноза заболевания. Используя материал биопсии, патологоанатом решает и многие теоретические вопросы патологии. Поэтому биоптат становится основным объектом исследования при решении практических и теоретических вопросов патологической анатомии.

Методические возможности современной морфологии удовлетворяют стремления патологоанатома ко все возрастающей точности морфологического анализа нарушенных процессов жизнедеятельности и все более полной и точной функциональной оценке структурных изменений. Современные методические возможности морфологии огромны. Они позволяют изучать патологические процессы и болезни на уровне организма, системы органов, органа, ткани, клетки, клеточной органеллы и макромолекулы. Это макроскопические и светооптические (микроскопические), электронно-микроскопические, цито- и гистохимические, иммуногистохимические

и автордиографические методы. Наблюдается тенденция к комплексованию ряда традиционных методов морфологического исследования, в результате чего возникли электронно-микроскопическая гистохимия, электронно-микроскопическая иммуоцитохимия, электронно-микроскопическая автордиография, существенно расширившие возможности патологоанатома в диагностике и познании сущности болезней.

Наряду с качественной оценкой наблюдаемых процессов и явлений при использовании новейших методов морфологического анализа существует возможность *количественной оценки*. Морфометрия дала в руки исследователей возможности применения электронной техники и математики для суждения о достоверности результатов и правомочности трактовки выявленных закономерностей.

С помощью современных методов исследования патологоанатом может обнаружить не только морфологические изменения, свойственные развернутой картине того или иного заболевания, но и начальные изменения при болезнях, клинические проявления которых еще отсутствуют в силу состоятельности компенсаторно-приспособительных процессов (Саркисов Д.С., 1988). Следовательно, начальные изменения (доклинический период болезни) опережают их ранние клинические проявления (клинический период болезни). Поэтому главным ориентиром в диагностике начальных стадий развития заболевания служат морфологические изменения клеток и тканей.

Патологическая анатомия, располагая современными техническими и методическими возможностями, призвана решать задачи как клинко-диагностического, так и научно-исследовательского характера.

Несмотря на то, что в последние годы во всех странах число вскрытий неуклонно снижается, патологоанатомическое исследование остается одним из главных методов научного познания болезни. С его помощью осуществляется экспертиза правильности диагноза и лечения, устанавливаются причины смерти. В связи с этим вскрытие трупа как завершающий этап диагностики необходимо не только клиницисту и патологоанатому, но и медицинскому статистику и организатору здравоохранения. Этот метод является базой научных исследований, преподавания фундаментальных и прикладных медицинских дисциплин, школой врача любой специальности. Анализ результатов вскрытия играет важную роль в решении ряда крупных научно-практических проблем, например проблемы изменчивости, или патоморфоза, болезней.

Объекты, изучаемые патологоанатомом, можно разделить на три группы: 1) трупный материал, 2) субстраты, полученные от больных при их жизни (органы, ткани и их части, клетки и их части, продукты секретиции, жидкости) и 3) экспериментальный материал.

Трупный материал. Традиционно органы и ткани трупов умерших являются предметом изучения в ходе патологоанатомических вскрытий (аутопсий, секций) лиц, умерших от болезней. Случаи смерти, произошедшей не от болезней, а в результате преступлений, катастроф, несчастных случаев или неясных причин, исследуют судебные медики.

Трупный материал изучают на анатомическом и гистологическом уровнях. Реже используются рентгенологические, микробиологические и биохимические методы. В патологоанатомическое отделение вместе с покойником доставляется история болезни и вся имеющаяся медицинская документация. Перед вскрытием патологоанатом обязан все это изучить, а затем пригласить на аутопсию лечащих врачей. Клиницисты должны удостовериться в тех находках, которые подтверждают или опровергают их представления о процессах и изменениях, произошедших в организме при жизни больного. Результаты аутопсии патологоанатом заносит в протокол вскрытия, а причины смерти больного указывает в свидетельстве о смерти, которое затем выдает родственникам покойного.

Вскрытие. Основная цель аутопсии — установление окончательного диагноза и причин смерти больного. Оцениваются также правильность или ошибочность клинического диагноза, эффективность лечения. Существуют критерии оценки расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов, а также классификация причин расхождений. Другая цель вскрытия — взаимное обогащение научно-практического опыта клиницистов и патологоанатомов. Значение секционной работы патологоанатома состоит не только в контроле за качеством лечебно-диагностической деятельности клиницистов (контроль этот сложен и осуществляется не только патологоанатомами), но и в накоплении статистических и научно-практических данных о болезнях и патологических процессах.

Если секционная работа организована высокопрофессионально и адекватно оснащена методически, то выполнение ее в полном объеме обходится очень дорого. Это и стало одной из причин значительного сокращения числа госпитальных вскрытий в ряде промышленно развитых стран. Тенденция к сокращению количества вскрытий наметилась и в России.

Материал, взятый при жизни больного. Гораздо больший объем в работе патологоанатома занимает микроскопическое изучение материала, полученного с диагностической целью при жизни больного. Чаще всего такой материал поступает от оперирующих клиницистов: хирургов, гинекологов, урологов, оториноларингологов, офтальмологов и др. Диагностическая роль патологоанатома здесь велика, и его заключение нередко определяет формулировку клинического диагноза.

Гистологическое исследование. Этому исследованию подвергаются *операционный и биопсийный материалы*. От патологоанатома требуется гистологическое подтверждение (уточнение) диагноза. В обоих случаях важна немедленная фиксация удаленных тканей. Даже не очень долгое содержание удаленных кусочков или субстратов на воздухе, в воде или солевом растворе может привести к необратимым, искусственно вызванным изменениям в материале, которые затруднят или исключат постановку правильного гистологического диагноза.

Из фиксированного материала острой бритвой вырезают кусочки не более 1 см диаметром, затем их закладывают в специальные кассеты и помещают в автоматы для гистологической проводки.

Гистологические срезы толщиной 5—10 микрон наклеивают на предметные стекла, депарафинируют, окрашивают тем или иным способом, затем заключают в оптически прозрачные среды под покровное стекло.

При *срочных биопсиях*, проводимых нередко во время обширных хирургических вмешательств, с целью быстрого получения гистологического диагноза ткань замораживают и нарезают на криостате или замораживающем микротоме. Замороженные срезы обычно толще парафиновых, но они пригодны для предварительной диагностики. Криостат и замораживающий микротом применяют для сохранения спирторастворимых и некоторых других компонентов ткани, которые важны для диагностики (например, жир).

Для обычной диагностики широко используют универсальную гистологическую окраску срезов *гематоксилином и эозином*. Тинкториальные, т.е. красящие свойства гематоксилина реализуются в слабощелочной среде, и структуры, окрашенные этим красителем в синий или темно-синий цвет, принято называть базофильными. К ним относятся ядра клеток, отложения солей извести и колонии бактерий. Слабую базофилию могут давать некоторые виды слизи. Эозин, напротив, при pH менее 7 окрашивает так называемые оксифильные компоненты в розово-красный или красный цвет. К ним относятся цитоплазма клеток, волокна, эритроциты, белковые массы и большинство видов слизи. Очень часто применяют окраску *пикрофуксином по ван Гизону*,

элективно, т.е. избирательно, окрашивающую в красный цвет коллагеновые волокна соединительной ткани, тогда как прочие структуры становятся желтыми или зеленовато-желтыми. Существует также множество гистологических окрасок для выявления тех или иных компонентов ткани или патологических субстратов.

Цитологическое исследование. Его проводят по мазкам, сделанным из содержимого полых или трубчатых органов, а также по препаратам-отпечаткам, пунктатам и аспиратам (аспирационным пунктатам, отсасываемым шприцом). Мазки нередко изготавливают из материала смывов со стенок органов, что позволяет захватить клетки, находящиеся в процессе естественного или патологического слущивания (десквамации, эксфолиации), например, с шейки матки. Более активным вмешательством является соскоб со стенок органов. Если материал соскоба обилен, то его обрабатывают с помощью гистологических методик. В частности, так поступают с диагностическими соскобами эндометрия. При скудных соскобах материал идет в цитологическую обработку. Нередко препараты изготавливают из мокроты, слизи, тканевых цугов и осадков в жидкостях. Осадки можно получить после центрифугирования взвесей.

Цитологический материал фиксируют, обычно, прямо на предметном стекле, часто во время окраски. Наиболее популярны окраски: азур-эозином (его тинкториальные свойства близки к гематоксилину и эозину) или бисмарк-брауном по Папаниколау.

Иммуногистохимическое исследование. При некоторых патологических состояниях, особенно опухолях, бывает трудно и даже невозможно с помощью гисто- или цитологических окрасок определить тип ткани или ее происхождение (гистогенез). Между тем, такая верификация имеет важное значение для диагностики и прогнозирования. Поэтому используют различные дополнительные методические подходы. Одним из них является иммуногистохимический метод. При нем на гисто- или цитологические препараты наносят растворы с антителами к искомому антигену: опухолевому, вирусному, микробному, аутоантигену и др. Антигены при обычных гистологических окрасках тканей не видны. Антитела в сыворотках несут на себе метку: либо флуорохром, т.е. краситель, светящийся в темном поле (иначе говоря, дающий флуоресценцию), либо красящий фермент. Если искомый антиген есть в исследуемых тканях или клетках, то возникший комплекс антиген-антитело плюс маркер точно укажут его локализацию, количество, помогут изучить некоторые свойства.

Иммунофлуоресценцию чаще всего используют при изучении срезов, приготовленных в криостате или на замораживающем

микротоме, а также при исследовании цитологических препаратов. Применяются сыворотки с антителами, так называемые антисыворотки, конъюгированные чаще всего с таким надежным флуорохромом, как флуоресцеин-изотиоцианат. Наиболее популярен непрямой метод, позволяющий выявить антигены с помощью двойной реакции с антителами.

Еще более распространен иммунопероксидазный метод. Антитела красящей сыворотки несут не флуорохром, а фермент — пероксидазу хрена, реже другой энзим, например, щелочную фосфатазу. Существует несколько вариантов указанного метода. Наиболее часто используются два из них: пероксидазно-антипероксидазный (ПАП-метод), и метод авидин-биотинового комплекса (АВС-метод).

При *ПАП-методе* цепь промежуточных антител, связывающих энзим с антигеном, несколько длиннее, чем при непрямом иммунофлуоресцентном методе. Энзимное, т.е. пероксидазное антитело связывается с первичным антителом, уже находящемся на антигене, посредством еще одного антитела-мостика.

При *авидин-биотиновом методе* первичное антитело, находящееся на антигене и меченное биотином, связывается с ПАП-комплексом через промежуточное антитело, меченное авидином. Оба белка — авидин и биотин резко повышают качество реакции, поэтому АВС-метод считается более чувствительным.

Для иммуногистохимических реакций используют 2 типа антител: поли- и моноклональные. Первые получают из антисывороток иммунизированных кроликов. Моноклональные антитела получают в культуре тканей или из асцитической жидкости, полученной из брюшной полости лабораторных животных. Моноклональные антитела абсолютно специфичны по отношению к антигену и не дают перекрестной реактивности.

Популярность иммунопероксидазного метода связана, в основном, с его простотой и доступностью. Существует множество коммерческих наборов (kits) сывороток к различным антигенам, специфичным для тканей или опухолей и получившим название маркеров. Выгоды применения иммунопероксидазных реакций объясняются высокой чувствительностью (по сравнению с иммунофлуоресценцией ПАП-метод чувствительнее в 1000 раз, а АВС-метод — в 10000 раз), относительной стойкостью, возможностью применения некоторых реакций на депарафинированных срезах, прошедших и фиксацию, и проводку через спирты,

Методы молекулярной биологии. В хорошо оснащенных патологоанатомических отделениях и научно-исследовательских институтах

для прижизненной диагностики применяют методы молекулярной биологии: *проточную цитометрию и технику гибридизации in situ*, т.е. на месте, на гистологическом срезе. Первый метод необходим для количественного анализа содержания ДНК в клетках опухолей. С этой целью исследуемый кусочек нефиксированной ткани с помощью ферментов подвергают дезагрегации, т.е. разъединению и размельчению до отдельных клеток. Затем в специальной установке поток суспензии изолированных клеток толщиной в 1 клетку, окруженный обволакивающей жидкостью, проходит через считывающий лазерный пучок.

С помощью *гибридизации in situ* достигается совмещение генетического материала (фрагментов ДНК, генов) *in vitro* на основе комплементарности, т.е. взаимного соответствия, например, пуриновых или пиримидиновых оснований у нуклеиновых кислот. Этот метод применяется, в основном, в трех областях патологии: для идентификации по геному микробов или вирусов, находящихся в тканях или жидкостях; для изучения генома при его врожденных нарушениях; при диагностике опухолей, в частности, для распознавания вирусных онкогенов. Есть множество модификаций метода.

Очень популярна *полимеразная цепная реакция (ПЦР)*, которая осуществляется прямо на гистологических срезах. Вначале проводят денатурацию исследуемой ДНК, т.е. разъединение двух ее спиральных нитей и получение одной из них в изолированном состоянии. Затем наслаивают другую, инородную нить (чаще РНК), меченную флуорохромом или ПАП-комплексом. Молекулярная структура этой нити, т.е. последовательность ее оснований, заведомо известна. Если имеется комплементарность с исследуемой нитью, то красящая реакция на гистологическом препарате положительна, а строение этой нити становится известным.

Исследование хромосом. Во многих современных патологоанатомических отделениях и научно-исследовательских институтах проводят хромосомный анализ, позволяющий определять отклонения в генетическом аппарате (геноме) клеток, имеющие врожденный или приобретенный характер.

Этот анализ приобретает особое значение при распознавании и изучении опухолей, различные варианты которых сопровождаются вполне специфическими маркерными перестройками или абберациями хромосом. Для этого прижизненно взятую ткань культивируют, т.е. выращивают на искусственных средах. Такой метод культивирования позволяет путем пересевов и отбора клеток добиться получения культуры клеток одного тканевого типа и даже одного клона, т.е. линии, происходящей от одной стволовой клетки.

Основные этапы хромосомного анализа на примере исследования лимфоцитов крови состоят в следующем. В культуру гепаринизированной крови (гепарин — антикоагулянт) добавляют фитогемагглютинин, стимулируя Т-лимфоциты к трансформации в бласты (менее зрелые формы, способные к митозу и делению). Через 2—3 сут инкубации в культуру вносят колхицин для задержки митозов на стадии метафазы у делящихся лимфоцитов. Именно в метафазе хромосомы как бы распластываются, что удобно для изучения. Затем клетки переносят на предметное стекло, фиксируют и окрашивают, чаще всего по методу Гимзы. В результате в каждой паре хромосом выявляются светлые (неокрашенные) и темные (окрашенные) полосы (bands), поэтому метод называют бэндингом хромосом. Расположение полос в нормальном кариотипе (наборе хромосом) высокоспецифично для каждой пары хромосом, и диаграммы (карты) бэндинга в норме хорошо известны.

Хромосомный анализ относится к экономически дорогим методам и потому применяется нечасто.

Электронная микроскопия. В ходе диагностических исследований на материале, взятом при жизни больного, нередко используется электронная микроскопия: трансмиссионная (в проходящем пучке, подобно светооптической микроскопии) и сканирующая (снимающая рельеф поверхности). Первую применяют чаще, особенно для изучения в ультратонких срезах ткани деталей строения клеток, выявления микробов, вирусов, отложений иммунных комплексов и др. Ультраструктурное исследование стоит очень дорого, однако нередко применяется с диагностической и научной целью.

Экспериментальный материал. Исследуя ткани, взятые при жизни или после смерти больного человека, патологоанатом наблюдает изменения в момент изъятия ткани. Что было до того и могло быть после — остается неизвестным. Эксперимент с достаточным количеством лабораторных животных (белых мышей, белых крыс, морских свинок, кроликов, собак, обезьян и др.) позволяет моделировать и изучать болезни и патологические процессы на любом этапе их развития.

Лекция № 2

ПОВРЕЖДЕНИЕ И ГИБЕЛЬ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ. ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ, ВИДЫ НЕОБРАТИМОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ. НЕКРОЗ. АПОПТОЗ

Под воздействием избыточных физиологических, а также патологических стимулов в клетках развивается процесс *адаптации*,

в результате которого они достигают устойчивого состояния, позволяющего приспособиться к новым условиям. Если лимиты адаптационного ответа клетки исчерпаны, а адаптация невозможна, наступает *повреждение клетки*. До определенного предела повреждение клетки обратимо. Однако, если неблагоприятный фактор действует постоянно или его интенсивность очень велика, наступает необратимое повреждение клетки и ее *смерть* (схема 2.1).

Смерть клетки — конечный результат ее повреждения, наиболее распространенное событие в патологии, сопровождающее существование любого типа клетки, главное следствие ишемии (местного малокровия ткани), инфекции, интоксикации, иммунных реакций. Это естественное событие в процессе нормального эмбриогенеза, развития лимфоидной ткани, инволюции органа под действием гормонов, а также желанный результат при радиотерапии и химиотерапии рака.

Схема 2.1.



Существуют два типа смерти клеток — *некроз* и *апоптоз*. **Некроз** — наиболее распространенный тип смерти клетки при экзогенных воздействиях. Он проявляется резким набуханием или разрушением клетки, денатурацией и коагуляцией цитоплазматических белков, разрушением клеточных органелл.

Апоптоз служит для элиминации (устранения) ненужных клеточных популяций в процессе эмбриогенеза и при различных физиологических процессах. Главной морфологической особенностью апоптоза является конденсация и фрагментация хроматина.

Причины повреждения клеток. Гипоксия является исключительно важной и распространенной причиной повреждения и смерти клеток.

Уменьшение кровоснабжения (ишемия), возникающее при появлении препятствий в артериях, обычно при атеросклерозе или тромбозе, является основной причиной гипоксии. Другой причиной может быть неадекватная оксигенация крови при сердечно-сосудистой недостаточности. Снижение способности крови к транспортировке кислорода, например, при анемии и отравлении окисью углерода, является третьей и наиболее редкой причиной гипоксии.

Физические агенты включают механическую травму, чрезмерное снижение или повышение температуры окружающей среды, внезапные колебания атмосферного давления, радиацию и электрический ток.

Химические агенты и лекарства. Даже простые химические соединения, такие как глюкоза и поваренная соль, в гипертонических концентрациях могут вызвать повреждение клеток непосредственно или путем нарушения их электролитного гомеостаза. Даже кислород в высоких концентрациях очень токсичен. Следовые количества веществ, известных как яды, таких как мышьяк, цианиды, соли ртути, могут разрушить достаточно большое количество клеток в течение минут и часов. Разрушительным действием обладают также многие факторы внешней среды: пыль; инсектициды и гербициды; промышленные и природные факторы, например, уголь и асбест; т.н. социальные факторы, например, алкоголь, курение и наркотики; высокие дозы лекарств.

Инфекционные агенты включают вирусы, риккетсии, бактерии, грибы, а также более высокоорганизованные формы паразитов.

Иммунологические реакции могут защищать организм, а могут вызвать его смерть. Хотя иммунная система защищает организм от воздействия биологических агентов, иммунные реакции могут, тем не менее, привести к повреждению клеток. Развитие некоторых иммунных реакций лежит в основе так называемых аутоиммунных болезней.

Генетические повреждения клеток могут быть следствием, как правило, врожденных пороков развития, например, болезни Дауна. Многие врожденные нарушения метаболизма связаны с энзимопатиями.

Дисбаланс питания нередко является основной причиной повреждения клеток. Дефицит белковой пищи, специфических витаминов остаются распространенным явлением во многих странах.

Механизмы повреждения клеток. Молекулярные механизмы повреждения клеток, приводящие к их смерти, очень сложны. Так же, как существует много причин повреждения клеток, так и нет общего единого механизма их смерти.

Хотя точку приложения повреждающего агента не всегда удастся определить, известны четыре наиболее чувствительные внутриклеточные системы. Во-первых, это поддержание целостности клеточных мембран, от чего зависит ионный и осмотический гомеостаз клетки и ее органелл, во-вторых, аэробное дыхание, включающее окислительное фосфорилирование и образование АТФ, в-третьих, синтез ферментов и структурных белков, в-четвертых, сохранение генетического аппарата клетки.

Структурные и биохимические элементы клетки настолько тесно связаны, что повреждение в одном месте приводит к обширным вторичным эффектам. Например, нарушение аэробного дыхания повреждает натриевый насос, который поддерживает ионно-жидкостный баланс, что, в свою очередь, вызывает нарушение внутриклеточного содержания ионов и воды.

Морфологические изменения выявляются только после того, когда нарушения биологической системы клетки проходят некий критический уровень. Причем, развитие морфологических признаков смертельного повреждения клетки занимает больше времени, чем появление обратимых изменений. Например, набухание клетки обратимо и может развиваться в течение нескольких минут. Однако достоверные светооптические изменения, свидетельствующие о смерти клетки, обнаруживаются в миокарде лишь через 10—12 ч после тотальной ишемии, хотя и известно, что необратимые повреждения наступают уже через 20—60 мин. Естественно, ультраструктурные повреждения будут видны раньше, чем светооптические.

Реакция клеток на повреждающие воздействия зависит от типа, продолжительности и тяжести последних. Так, малые дозы токсинов или непродолжительная ишемия могут вызвать обратимые изменения, тогда как большие дозы того же токсина и продолжительная

ишемия приводят к немедленной гибели клетки или медленному необратимому повреждению, приводящему к клеточной смерти.

Тип, состояние и приспособляемость клетки также влияют на последствия ее повреждения. Для ответа клетки на повреждение важны ее гормональный статус, характер питания и метаболические потребности. Поперечнополосатая мышца голени в покое, например, может обойтись без кровоснабжения, а сердечная мышца — нет. Одни и те же концентрации токсина, например, четыреххлористого углерода, могут быть безопасными для одного индивидуума, но приводят к гибели клеток печени у другого, что объясняется содержанием в печени ферментов, расщепляющих четыреххлористый углерод до нетоксичных продуктов.

Механизмы действия многих агентов хорошо известны. Ряд токсинов вызывает повреждение клеток, воздействуя на эндогенные субстраты или ферменты. При этом особенно чувствительными являются гликолиз, цикл лимонной кислоты и окислительное фосфорилирование на внутренних мембранах митохондрий. Цианид, например, инактивирует цитохромоксидазу, а флуороацетат препятствует реализации цикла лимонной кислоты, что приводит к истощению АТФ. Некоторые анаэробные бактерии, такие как *Clostridium perfringens*, вырабатывают фосфолипазы, атакующие фосфолипиды клеточных мембран.

Наиболее важными для развития повреждения и смерти клетки считают четыре механизма. Во-первых, в основе повреждения клетки при ишемии лежит отсутствие кислорода. При недостаточном поступлении кислорода в ткани образуются его свободные радикалы, вызывающие перекисное окисление липидов, что оказывает разрушительное действие на клетки.

Во-вторых, особую роль в повреждении клетки имеет нарушение гомеостаза кальция. Свободный кальций присутствует в цитозоле в исключительно низких концентрациях по сравнению с таковым вне клетки. Это состояние поддерживается связанными с клеточной мембраной энергозависимыми Ca^{2+} и Mg^{2+} — АТФазами. Ишемия и некоторые токсины вызывают увеличение концентрации кальция в цитозоле путем его избыточного поступления через плазматическую мембрану и высвобождения из митохондрий и эндоплазматической сети. Повышенное содержание кальция является следствием повышения проницаемости плазмолеммы. Оно ведет к активации ряда ферментов, повреждающих клетку: фосфолипаз (повреждение клеточной мембраны); протеаз (разрушение плазмолеммы и белков цитоскелета), АТФаз (истощение запасов АТФ) и эндонуклеаз (фрагментация хроматина).

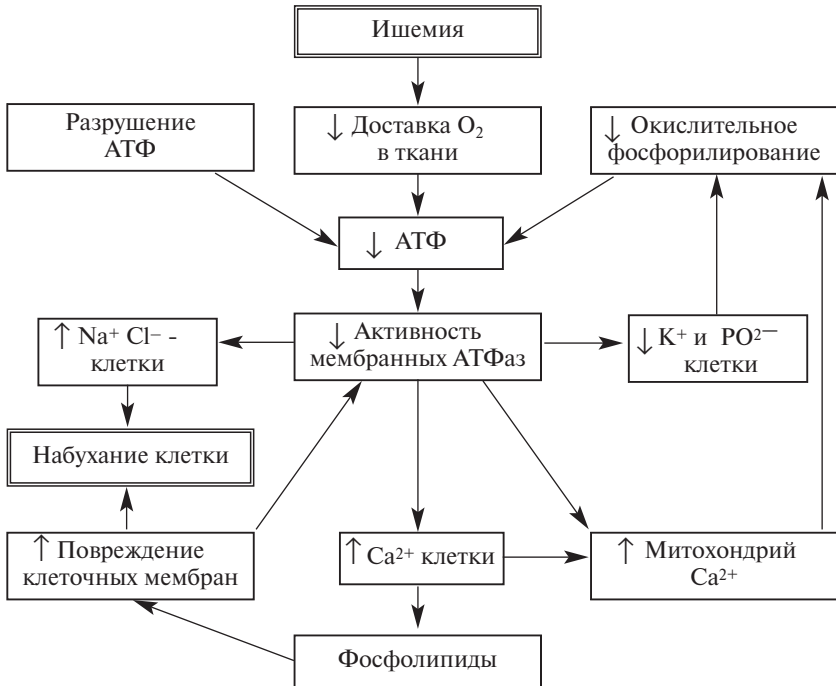
В-третьих, потеря митохондриями пиридин-нуклеотидов и последующее истощение АТФ, а также снижение синтеза АТФ являются характерными как для ишемического, так и токсического повреждения клеток. Высокоэнергетические фосфаты в форме АТФ необходимы для многих процессов синтеза и расщепления, происходящих в клетках. К этим процессам относятся мембранный транспорт, синтез белка, липогенез и реакции деацилирования-реацилирования, необходимые для фосфолипидного обмена (ацилирование — введение в молекулы остатка карбоновых кислот). Имеется достаточно данных о том, что истощение АТФ играет важную роль в потере целостности плазмолеммы, что характерно для смерти клетки.

В-четвертых, ранняя потеря избирательной проницаемости плазматической мембраной — постоянный признак всех видов повреждения клеток. Такие дефекты могут возникать из-за потери АТФ и активации фосфолипаз. Кроме того, плазматическая мембрана может быть повреждена в результате прямого действия некоторых бактериальных токсинов, вирусных белков, компонентов комплемента, веществ из лизированных лимфоцитов (перфоринов), а также ряда физических и химических агентов.

Виды повреждения клеток. Различают три основных формы повреждения клеток: 1) ишемическое и гипоксическое; 2) повреждение, вызванное свободными радикалами кислорода; 3) токсическое.

1. *Ишемическое и гипоксическое повреждение* чаще всего связано с окклюзией (закупоркой) (схема 2.2) артерий. Вначале гипоксия действует на аэробное дыхание клетки — окислительное фосфорилирование в митохондриях. Так как напряжение кислорода в клетке снижается, окислительное фосфорилирование прекращается, а образование АТФ уменьшается или останавливается. Уменьшение содержания АТФ влияет на многие системы клетки. Сердечная мышца, например, прекращает сокращаться через 60 сек после окклюзии коронарной артерии, хотя это и не означает смерть кардиомиоцита. Снижение содержания АТФ в клетке и связанное с ним увеличение АМФ вызывают активацию фосфофруктокиназы и фосфоорилазы. В результате происходит усиление анаэробного гликолиза, а поддержание энергетических запасов клетки обеспечивается путем образования АТФ из гликогена. АТФ образуется также анаэробно с помощью креатинкиназы из креатинфосфата. Гликолиз сопровождается аккумуляцией молочной кислоты и неорганического фосфата из-за гидролиза фосфатных эфиров. Все это вызывает снижение внутриклеточного рН. Происходит конденсация ядерного хроматина.

Механизмы ишемического повреждения клеток (по Muir's, 1994)



Исчезновение АТФ ведет к острому набуханию (отеку) клетки — одному из ранних проявлений ишемического повреждения. Отек клетки связан с нарушением регуляции объема клетки со стороны плазматической мембраны. Нарушение активного транспорта натрия и калия ведет к аккумуляции натрия внутри клетки и диффузии калия за ее пределы. Приток жидкости в клетку сопровождается ее набуханием и расширением цистерн эндоплазматической сети. Второй механизм набухания клеток при ишемии — увеличение внутриклеточной осмотической нагрузки, вызванное накоплением катаболитов, таких как неорганические фосфаты, лактат и пуриновые нуклеозиды. Наблюдается отделение рибосом от мембран шероховатой эндоплазматической сети и диссоциация полисом в моносомы.

Если гипоксия продолжается, развиваются и другие изменения, отражающие повышенную проницаемость клеточной мембраны и ослабление функции митохондрий. На поверхности клеток образуются выпячивания, содержащие только цитозоль, а клетки, имеющие

на поверхности микроворсинки, начинают их терять (эпителий проксимальных канальцев почек). В цитоплазме клеток и вне их появляются *миелиновые фигуры*, формирующиеся из цитоплазмы клеток и мембран органелл. Наблюдается набухание митохондрий, связанное с потерей контроля над их объемом. Цистерны эндоплазматической сети остаются расширенными. Клетки выглядят сильно набухшими с повышенным содержанием воды, натрия и хлора, но сниженной концентрацией калия. Все описанные изменения обратимы при условии восстановления снабжения кислородом.

Если же ишемия продолжается, то развиваются необратимые изменения, которые морфологически ассоциируются с выраженной вакуолизацией митохондрий и их крист, повреждением плазматических мембран и набуханием лизосом. В матриксе митохондрий появляются крупные хлопьевидные аморфные уплотнения. В миокарде признаки необратимости повреждения наблюдаются через 30—40 мин после начала ишемии. Массивное поступление кальция в клетку сопровождается потерей белков, ферментов и РНК. Клетки могут также терять метаболиты, необходимые для восстановления запасов АТФ. Повреждение лизосомальных мембран приводит к выделению их ферментов в цитоплазму и активации кислых гидролаз. Так как лизосомы содержат РНКазы, ДНКазы, протеазы, фосфатазы, глюкозидазы и катепсины, происходит расщепление компонентов клетки, которое сопровождается разрушением рибонуклеопротеинов, дезоксирибонуклеопротеинов и гликогена, а также различными изменениями в ядре.

Вслед за гибелью клетки ее компоненты прогрессивно разрушаются, происходит выброс ферментов клетки во внеклеточное пространство. Умершие клетки превращаются в образования, состоящие из фосфолипидов в виде миелиновых фигур. Последние подвергаются фагоцитозу и разрушаются до жирных кислот. Проникновение ферментов сквозь поврежденную клеточную мембрану в сыворотку крови позволяет определять параметры смерти клетки клинически. Сердечная мышца, например, содержит трансаминазы, лактатдегидрогеназу и креатинкиназу. Повышение содержания этих ферментов в сыворотке крови является клиническим признаком инфаркта миокарда (смерти кардиомиоцитов).

Таким образом, *основными признаками необратимости повреждения клетки служат изменения митохондрий, приводящие к потере АТФ, и плазматических мембран*. Основным фактором патогенеза необратимого повреждения клетки при гипоксии является разрушение ее мембраны, в основе которого лежат биохимические механизмы.

Во-первых, в некоторых ишемизированных тканях, например печени, необратимые изменения сопровождаются заметным уменьшением содержания фосфолипидов в клеточной мембране, которое происходит под действием кальций-зависимых фосфолипаз. Во-вторых, активация протеаз, связанная с повышением концентрации кальция в цитозоле, ведет к повреждению цитоскелета, выполняющего роль якоря между плазматической мембраной и внутренним содержимым клетки. В результате в процессе набухания клетки происходит отслойка клеточной мембраны от цитоскелета, что делает мембрану более податливой к растяжению и разрыву. В-третьих, при ишемии появляется небольшое количество высоко токсичных свободных радикалов кислорода.

Таким образом, основными причинами гибели клетки при гипоксии являются нарушение окислительного фосфорилирования, приводящее к истощению АТФ, и повреждение мембран клетки, а важнейшим медиатором необратимых биохимических и морфологических изменений является кальций.

2. Повреждение клетки, вызванное свободными радикалами кислорода, чаще всего возникает под действием химических веществ, ионизирующего излучения, кислорода и других газов, при старении клеток, разрушении опухолей макрофагами и в некоторых других случаях.

Свободные радикалы представляют собой молекулы кислорода, имеющие один непарный электрон на внешней орбите. В таком состоянии радикал исключительно активен и нестабилен и вступает в реакции с неорганическими и органическими соединениями — белками, липидами, углеводами и, особенно, с ключевыми молекулами в мембранах и нуклеиновых кислотах. Более того, свободные радикалы инициируют аутокаталитические реакции, в ходе которых молекулы, с которыми они реагируют, также превращаются в свободные радикалы, вызывающие цепь разрушений.

Образование свободных радикалов в клетках может быть инициировано ультрафиолетовыми и рентгеновскими лучами, эндогенными окислительными реакциями, связанными с нормальным метаболизмом клетки, а также при ферментном расщеплении некоторых химических веществ и лекарств, поступающих в клетку извне. Непарный электрон может быть связан практически с любым атомом, но в биологических объектах — чаще всего с кислородом, углеродом и азотом. В норме под воздействием цитохромоксидазы кислород превращается в воду. Однако в клетке образуются и токсические промежуточные соединения кислорода. Наиболее важными среди них являются супероксид, перекись водорода и гипероксильные

ионы. Они образуются под влиянием различных окислительных ферментов в цитозоле, митохондриях, лизосомах, пероксисомах и плазматической мембране.

Перекисное окисление липидов мембран. Свободные радикалы в присутствии кислорода могут вызывать перекисное окисление липидов плазматической мембраны и мембран органелл. Липидно-радикальные взаимодействия приводят к образованию перекисей, которые сами по себе являются активными соединениями, инициирующими последующее повреждение других жирных кислот. Таким образом, возникает цепь аутокаталитических реакций, приводящая к обширному повреждению клеток.

Окислительное превращение белков. Свободные радикалы вызывают перекисное связывание таких лабильных аминокислот, как метионин, гистидин, цистин и лизин, а также фрагментацию полипептидных цепей. Окислительное превращение усиливает разрушение ключевых ферментов посредством нейтральных протеаз, содержащихся в цитозоле.

Повреждение ДНК. Свободные радикалы вступают в реакцию с тимином, входящим в состав ДНК, что приводит к гибели клетки или ее злокачественному перерождению.

Конечный результат действия свободных радикалов зависит от баланса между их образованием и разрушением.

3. Токсическое повреждение клетки возникает под действием химических веществ. Во-первых, часть водорастворимых соединений может действовать непосредственно, связываясь с некоторыми молекулами или органеллами. Например, при попадании в организм хлорида ртути происходит связывание сульфгидрильных групп клеточной мембраны, которое приводит к повышению проницаемости последней и торможению АТФаза-зависимого транспорта. В подобных случаях наиболее выраженные изменения наблюдаются в клетках, которые используют, абсорбируют, выделяют или концентрируют эти химические соединения. Поэтому при попадании в организм хлорида ртути в наибольшей степени страдают клетки желудочно-кишечного тракта и почек. Цианид действует непосредственно на ферменты митохондрий. Многие противоопухолевые химиотерапевтические препараты, в т.ч. антибиотики, также вызывают повреждение клеток благодаря их цитотоксическому действию.

Во-вторых, большинство химических соединений, особенно жирорастворимые токсины, биологически неактивно и вначале превращается в токсические метаболиты, которые затем действуют на клетки-мишени. Хотя эти метаболиты могут вызывать повреждение

мембран и клеток путем прямого ковалентного связывания с мембранными белками и липидами, наиболее важным является образование свободных радикалов кислорода и последующее перекисное окисление липидов.

Морфология повреждения и смерти клеток. Обратимые повреждения.

В классической морфологии нелетальное повреждение клеток называется дистрофией или обратимым повреждением клеток. Светооптически различают два вида таких изменений: набухание и жировые изменения. *Набухание* развивается тогда, когда клетки неспособны поддерживать ионный и жидкостный гомеостаз. Для *жировых изменений* характерно появление мелких или крупных липидных включений в цитоплазме. Они встречаются при гипоксических и различных формах токсических повреждений, главным образом, в клетках, участвующих или зависящих от обмена жиров.

Некроз. *Некроз наряду с апоптозом является одним из двух морфологических выражений смерти клетки и представляет собой спектр морфологических изменений, которые развиваются вслед за смертью клетки в живой ткани. Это результат разрушающего действия ферментов на летально поврежденную клетку. Фактически развиваются два конкурирующих процесса: ферментное переваривание клетки и денатурация белков. Каталитические ферменты выходят из лизосом гибнущей клетки (аутолиз) или из лизосом лейкоцитов (гетеролиз). В зависимости от того, происходит денатурация белков или ферментное переваривание, развивается одна из двух разновидностей некроза. В первом случае наблюдается коагуляционный некроз, а во втором — колликвационный (разжижающий) некроз.*

На ранних этапах некротических изменений в ткани может развиваться эозинофилия цитоплазмы погибающих клеток. Это связано с утратой нормальной слабо выраженной базофилии, обеспечиваемой в цитоплазме РНК, а также с повышением оксифильности клеточных белков, подвергающихся прогрессирующей денатурации. По мере ферментного переваривания органелл в цитоплазме на их месте появляются вакуоли. Однако все эти процессы могут лишь косвенно свидетельствовать о развивающемся некрозе.

Более надежными признаками гибели ткани являются изменения ядер клеток. Так, в результате активности ДНКаз исчезают не только базофилия хроматина, но и сами ядра. Развивается *кариолизис* — наиболее достоверный признак некроза. Другим признаком служит *кариопикноз* — сморщивание и гиперхромность ядра, вызванные конденсацией ДНК, третьим — *кариорексис* — фрагментация или распад ядра на глыбки. Скопление последних в некроти-

ческом поле называется детритом. Массы некротизированных клеток формируют очаг некроза.

Различают пять видов некроза: коагуляционный, колликвационный, гангренозный (гангрена), казеозный и жировой.

Коагуляционный некроз подразумевает сохранение общих контуров очага в течение по крайней мере нескольких дней. Предполагается, что само повреждение или возрастающий впоследствии внутриклеточный ацидоз денатурирует не только структурные белки, но и ферменты, тем самым блокируя протеолиз клетки. Коагуляционный некроз характерен для гипоксической гибели ткани во всех органах, кроме головного мозга.

Колликвационный (влажный) некроз развивается в результате аутолиза или гетеролиза (аутолиз — распад клеток под влиянием разных ферментов). Чаще всего он встречается в очагах поражений бактериальными инфекционными агентами и обусловлен разжижающим действием лейкоцитарных ферментов. Что касается влажного некроза ткани головного мозга, то его развитие объясняют тем, что ткань мозга богата водой и процессы аутолиза в ней преобладают над коагуляционными изменениями.

Гангрена — некроз черного или очень темного цвета, развивающийся в тканях, прямо или через анатомические каналы соприкасающихся с внешней средой. Помимо конечностей, гангрена возникает в легких, кишечнике, коже щек и других местах. При *сухой гангрене* некроз имеет коагуляционный характер. *Влажная гангрена* развивается при инфицировании погибшей ткани бактериями, обычно анаэробными, например, из группы клостридий. Темный цвет гангренозной ткани создается сульфидом железа, образующимся из железа гемоглобина и сероводорода воздуха. Разновидностью сухой или влажной гангрены является *пролежень*. Изредка встречается *газовая гангрена*, при которой пузырьки с сероводородом, произведенным, обычно, микробом *Clostridium welchii*, находятся внутри некротизированной ткани.

Казеозный (творожистый, сыровидный) **некроз**, как частная разновидность коагуляционного, чаще всего появляется в туберкулезных очагах. *Макроскопически* он действительно напоминает творог или мягкий сыр. *Микроскопически* для него характерна гранулематозная реакция, представленная туберкулезными бугорками.

Жировой (ферментный), или **стеатонекроз**, представляет собой очаги разрушенной жировой клетчатки замазкообразного вида разной формы и величины. Чаще всего это следствие освобождения активированных липаз поджелудочной железы, действующих прямо

в брюшной полости при остром панкреатите. У живых людей большинство некротизированных клеток и их остатков исчезает в результате комбинированного процесса ферментного переваривания и фрагментации и последующего фагоцитоза остатков клеток лейкоцитами. Если же клетки и их остатки полностью не разрушаются и не реабсорбируются, они подвергаются кальцификации (дистрофическое обызвествление).

Исходы некроза связаны с реактивными изменениями: процессами отграничения и репарации, распространяющимися из зоны демаркационного воспаления. Различают следующие варианты *благоприятного исхода некроза*: *организация*, или *рубцевание* — замещение некротических масс соединительной тканью; *инкапсуляция* — отграничение участка некроза соединительнотканной капсулой; *петрификация* — пропитывание участка некроза солями кальция (дистрофическое обызвествление); *оссификация* — появление в участке некроза костной ткани (встречается очень редко, в частности, в очагах Гона — заживших очагах первичного туберкулеза); *образование кисты* — при исходе колликативного некроза.

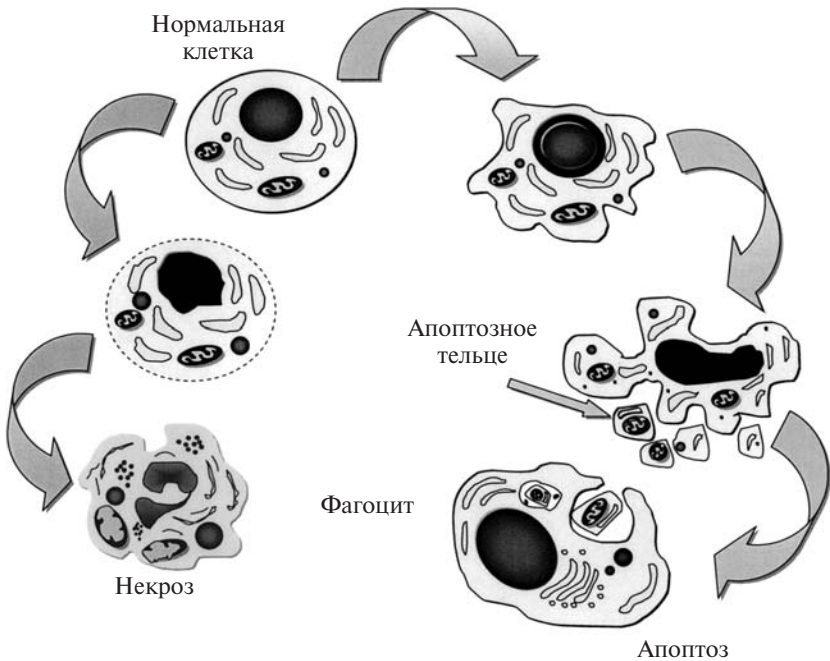
При *неблагоприятных обстоятельствах* происходит *гнийное расплавление некротических масс*, при этом возможно развитие сепсиса.

Апоптоз. Если *некроз* считается патологической формой клеточной смерти, возникающей в результате резкого повреждающего воздействия на клетку, то *апоптоз* противопоставляется ему как контролируемый процесс самоуничтожения клетки.

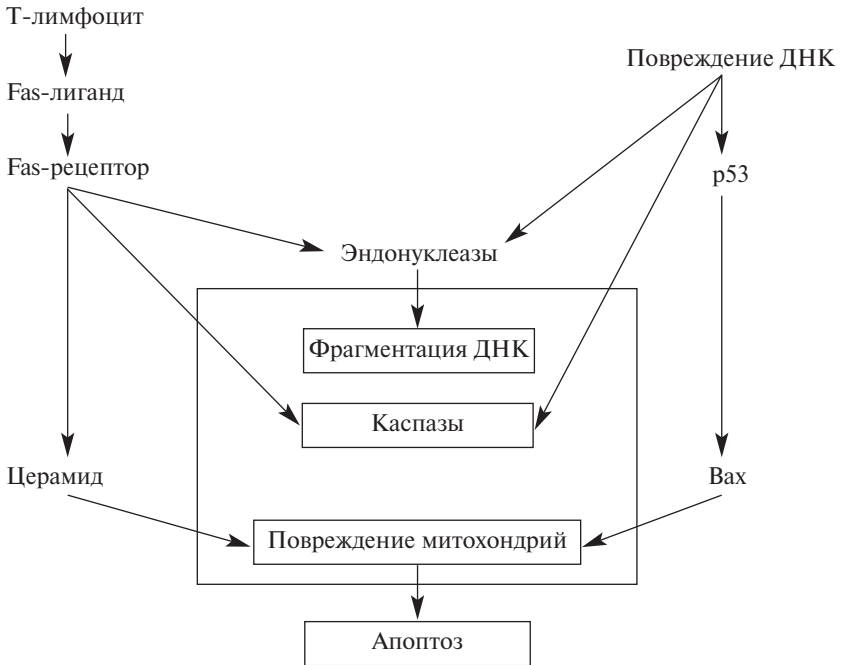
Подробные данные об изменениях в клетках при апоптозе и некрозе получены в результате электронно-микроскопических и биохимических исследований. При *некрозе* на ранних стадиях наблюдается конденсация хроматина, затем происходит набухание клетки с разрушением цитоплазматических структур и последующим лизисом ядра. Морфологическими проявлениями *апоптоза* являются конденсация ядерного гетерохроматина и сморщивание клетки с сохранением целостности органелл. Клетка распадается на апоптозные тельца, представляющие собой мембранные структуры с заключенными внутри органеллами и частицами ядра, затем апоптозные тельца фагоцитируются и разрушаются при помощи лизосом окружающими клетками (схема 2.3).

При *некрозе* в результате повреждающего воздействия на клетку резко уменьшается синтез макроэргических фосфатов с последующим нарушением проницаемости мембран и их целостности. Внутриклеточные антигены попадают в межклеточное пространство и индуцируют воспалительный ответ.

Некроз и апоптоз



При *апоптозе* повреждение ДНК, недостаток факторов роста, воздействие на рецепторы, нарушение метаболизма ведут к активации внутренней самоуничтожающей программы (схема 2.4). Синхронно с уплотнением хроматина под влиянием эндонуклеаз начинается деградация ДНК до фрагментов в 180—200 пар оснований. Эндонуклеазы расщепляют двойную цепочку ДНК между нуклеосомами. В результате активации цитоплазматических протеаз происходит разрушение цитоскелета, межклеточных контактов, связывание белков и распад клетки на апоптотные тельца. Быстрое распознавание и фагоцитоз апоптотных телец указывают на наличие на их поверхности специфических рецепторов, облегчающих адгезию и фагоцитоз. Важнейшим свойством апоптоза считается сохранение внутриклеточного содержимого в мембранных структурах, что позволяет осуществить элиминацию клетки без развития воспалительного ответа. Характерные признаки апоптоза связаны с характером воздействия и типом клеток.

Механизмы апоптоза (по E.Rubin, 1998)

Конденсация хроматина обусловлена расщеплением ядерной ДНК, которое происходит в участках связей между нуклеосомами и приводит к образованию фрагментов. Такие фрагменты создают характерную для апоптоза картину ядра в отличие от некроза, при котором ядро выглядит пятнистым. Эта интернуклеосомальная фрагментация ДНК развивается с участием кальций-чувствительной эндонуклеазы. Эндонуклеаза постоянно присутствует в некоторых типах клеток, например тимоцитах, в других клетках фермент образуется перед началом апоптоза.

Нарушение объема и размеров клеток объясняют активностью транскляминазы. Этот фермент вызывает перекрестное связывание цитоплазматических белков, образующих оболочку под плазматической мембраной.

Фагоцитоз апоптотных телец макрофагами и другими типами клеток обеспечивается рецепторами. Одним из таких рецепторов у макрофагов является витронектиновый рецептор $\alpha_v\beta_3$ -интегрин, обеспечивающий фагоцитоз апоптотных нейтрофилов.

Одной из важных особенностей апоптоза является его зависимость от активации генов и синтеза белка. Индукция апоптоза — специфических генов обеспечивается за счет специальных стимулов, таких как белки теплового шока и протоонкогены.

Некоторые гены (онкогены и супрессорные гены) играют регуляторную роль в индукции апоптоза. Например, онкоген p53 стимулирует апоптоз в норме.

Механизм запуска апоптоза и внутриклеточной передачи сигнала от рецепторной системы, приводящий к запуску генетической программы самоуничтожения клетки, связан с системой рецепторов ФНО α (ФНО α -R1)/Fas.

Гены семейства Bcl-2 — Bcl-2, Bcl-X_L, Bcl-w и др. — ингибируют апоптоз, а Bax, Bik, Bad, Bid, Bcl-X_s способствуют его индукции. Эти белки в разных сочетаниях служат агонистами и антагонистами друг другу, образуя гомо- и гетеродимеры. Протеины семейства Bcl-2 локализуются на мембранах митохондрий, эндоплазматической сети и ядра. Механизмы действия Bcl-2, вероятно, связаны с регуляцией транспорта Ca²⁺ и каспазами. Помимо семейства Bcl-2, другие онкогены также участвуют в регуляции апоптоза.

Онкоген p53 играет важную роль в управлении клеточным циклом, подавляя его до начала репликации ДНК. При повреждении ДНК повышенный синтез p53 вызывает апоптоз клетки.

Апоптоз ответственен за многочисленные физиологические и патологические процессы, идущие в организме: 1) удаление клеток в процессе эмбриогенеза (включая имплантацию, органогенез и инволюцию); 2) гормон-зависимую инволюцию клеток у взрослых, например, отторжение клеток эндометрия в процессе менструального цикла, атрезию фолликулов в яичниках во время менопаузы, регрессию лактирующей грудной железы после прекращения кормления ребенка; 3) уничтожение клеток в пролиферирующих клеточных популяциях, таких как эпителий крипт тонкой кишки; 4) смерть клеток в опухолях; 5) смерть аутореактивных клонов Т-лимфоцитов; 6) патологическую атрофию гормон-зависимых тканей, например, атрофию простаты после кастрации и исчезновение лимфоцитов в тимусе после введения глюкопротеидов; 7) патологическую атрофию паренхиматозных органов после перекрытия протока, например: поджелудочной железы, околоушной слюнной железы, почки; 8) смерть клеток, вызванную цитотоксическими Т-клетками, например, при отторжении трансплантата; 9) гибель клеток при некоторых вирусных заболеваниях, например, при вирусном гепатите, при котором фрагменты клеток при апоптозе известны как тельца

Каунсильмена; 10) смерть клеток, вызванную различными слабыми повреждающими воздействиями, которые в больших дозах приводят к их гибели (термальные воздействия, радиация, цитотоксические противоопухолевые препараты и, возможно, гипоксия).

Субклеточные изменения при повреждении клеток. Гетерофагия и аутофагия. Лизосомы содержат различные гидролитические ферменты, в том числе кислую фосфатазу, глюкуронидазу, сульфатазу, рибонуклеазу, коллагеназу и др. Эти ферменты синтезируются в шероховатой эндоплазматической сети, а затем упаковываются в комплексе Гольджи. На этой стадии их называют первичными лизосомами. Первичные лизосомы сливаются с окруженными мембраной вакуолями, содержащими продукты переваривания, и образуют фаголизосомы. Лизосомы участвуют в утилизации фагоцитированного материала.

Гетерофагия представляет собой феномен, посредством которого материал извне захватывается клеткой с помощью эндоцитоза. Поглощение частиц называется *фагоцитозом*, а растворенных мелких макромолекул — *пиноцитозом*. Гетерофагия характерна для фагоцитирующих клеток, таких как нейтрофилы и макрофаги. В качестве примеров гетерофагоцитоза можно привести поглощение бактерий нейтрофильными лейкоцитами и удаление апоптотных клеток и телец макрофагами. Слияние фагоцитарной вакуоли с лизосомой заканчивается растворением захваченного материала.

При аутофагии внутриклеточные органеллы и порции цитозоля вначале отделяются от цитоплазмы в аутофагические вакуоли, образованные из свободных от рибосом мембран шероховатой эндоплазматической сети, которые затем сливаются с первичными лизосомами или элементами комплекса Гольджи, образуя *аутофаголизосому*. Аутофагия — распространенный феномен, направленный на удаление разрушенных органелл поврежденной клетки. Он особенно развит в клетках, атрофирующихся в результате недостаточного питания или гормональной инволюции.

Ферменты лизосом способны разрушать большинство белков и углеводов, хотя некоторые липиды все равно остаются неперева-ренными. Лизосомы с неперева-ренными остатками встречаются в клетках в виде *остаточных телец*. Гранулы пигмента липофусцина представляют собой неперева-ренный материал, который образовался после внутриклеточного перекисного окисления липидов. Некоторые нерастворимые пигменты, такие как частицы угля, попадающие из атмосферы, или пигмент, вводимый при татуировке, могут находиться в фаголизосомах макрофагов десятилетиями.

В лизосомах накапливаются также вещества, которые клетки не могут адекватно метаболизировать. При болезнях накопления, для которых характерен дефицит ферментов, разрушающих макромолекулы, происходит ненормальное накопление этих веществ в лизосомах клеток всего тела, особенно в нейронах, что приводит к развитию тяжелых заболеваний.

Дисфункция митохондрий играет важную роль при остром повреждении клетки. Различные изменения количества, размеров и формы митохондрий наблюдаются в патологических условиях. Например, при гипертрофии и атрофии наблюдается увеличение и уменьшение количества митохондрий, соответственно. Митохондрии могут быть очень крупными и принимать различную форму (мегамитохондрии), например, в печени при алкогольной болезни. При некоторых врожденных метаболических заболеваниях скелетных мышц — митохондриальных миопатиях — дефекты метаболизма митохондрий сочетаются с увеличением их количества. Причем митохондрии часто бывают необычно крупными, имеют аномальные кристы и содержат кристаллоиды. Кроме того, некоторые опухоли (слюнных желез, щитовидной и околощитовидной желез, почек), т.н. онкоцитомы, состоят из клеток с множеством вытянутых митохондрий.

Аномалии цитоскелета встречаются при различных заболеваниях. В норме цитоскелет состоит из микротрубочек, тонких актиновых нитей, толстых миозиновых нитей и различных промежуточных филаментов. Аномалии цитоскелета делятся на дефекты функций клетки (локомоторная и движение внутриклеточных органелл) и накопления фибриллярного материала внутри клетки.

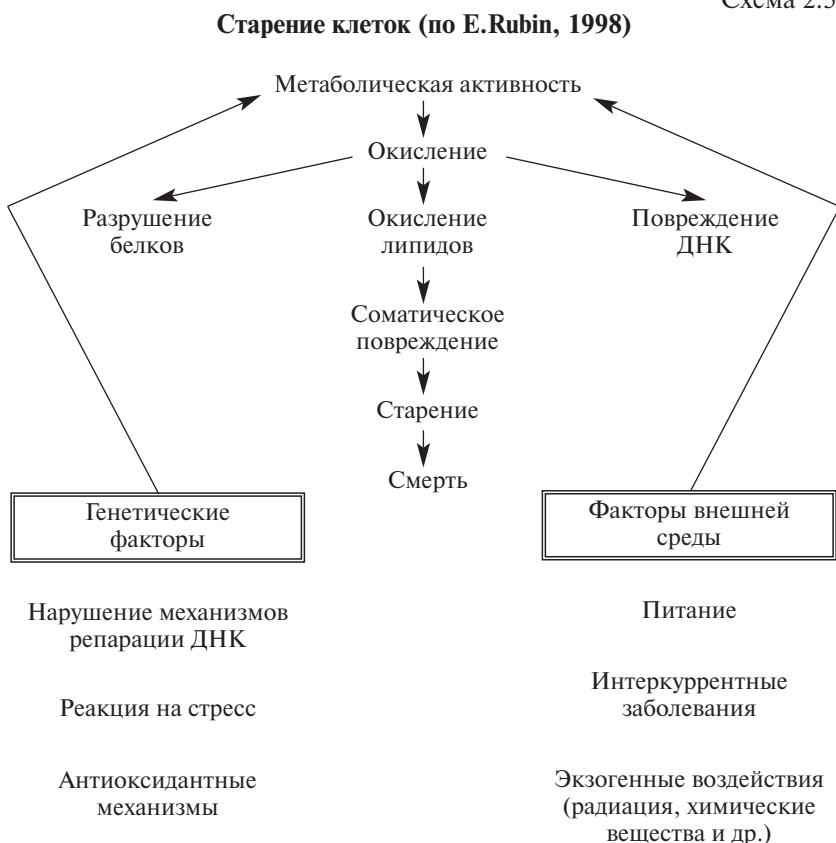
Миофиламенты и микротрубочки необходимы для различных стадий миграции лейкоцитов и фагоцитоза. Поэтому именно с недостаточностью цитоскелета связаны некоторые дефекты движения лейкоцитов в ответ на повреждающие стимулы или неспособность таких клеток осуществлять адекватный фагоцитоз. Некоторые лекарства, такие как цитохалазин В, тормозят функцию микрофиламентов и таким образом нарушают фагоцитоз. Дефекты в организации микротрубочек могут тормозить подвижность сперматозоидов, вызывая стерильность у мужчин, а также приводить к неподвижности ресничек дыхательного эпителия, что препятствует очищению дыхательных путей от бактерий и способствует развитию бронхоэктазов.

При некоторых типах повреждений клеток наблюдается накопление промежуточных филаментов. Например, тельца Маллори, или алкогольный гиалин, представляют собой эозинофильные включения в клетках печени, характерные для алкогольной болезни. Такие

включения состоят, главным образом, из промежуточных филаментов. Нейрофибрилярные включения в мозгу при болезни Альцгеймера содержат белки и нейрофиламенты и отражают повреждение цитоскелета нейронов.

Старение клеток. С возрастом прогрессивно страдает ряд функций клеток: снижаются окислительное фосфорилирование в митохондриях, синтез ферментов и рецепторов клеток; стареющие клетки обладают сниженной способностью к поглощению питательных веществ и восстановлению хромосомных повреждений (схема 2.5). Морфологические изменения в стареющих клетках включают неправильные и дольчатые ядра, полиморфные вакуолизированные митохондрии, уменьшение эндоплазматической сети и деформацию комплекса Гольджи. Одновременно происходит накопление пигмента липофусцина.

Схема 2.5



Старение клеток является многофакторным процессом. Он включает эндогенные молекулярные программы клеточного старения, а также экзогенные влияния, приводящие к прогрессирующему вторжению в процессы выживаемости клеток.

В стареющих клетках происходит активация специфических для старения генов, повреждаются гены — регуляторы роста, стимулируются ингибиторы роста, а также включаются и другие генетические механизмы.

Генные дефекты могут быть связаны с телометрическим укорочением хромосом. Теломеры играют важную роль в стабилизации терминальных порций хромосом и прикреплении их к ядерному матриксу. Теломеры уменьшаются в длине в последних пассажах культуры клеток и в культуре клеток людей старческого возраста. Обнаружена связь между длиной теломера и активностью теломеразы.

Приобретенные повреждения клеток при старении возникают под действием свободных радикалов. Причинами этих повреждений может быть воздействие ионизирующей радиации или прогрессирующее снижение антиоксидантных механизмов защиты. Накопление липофусцина сопровождается повреждением клетки свободными радикалами, однако сам по себе пигмент не токсичен для клетки. Кроме того, перекисное окисление липидов и свободные радикалы вызывают повреждение нуклеиновых кислот как в ядре, так и митохондриях. Мутации и уничтожение митохондриальной ДНК с возрастом становятся просто драматическими. Свободные радикалы кислорода катализируют также образование модификаций белков, включая ферменты. При этом белки становятся чувствительными к повреждающему действию нейтральных и щелочных протеаз, содержащихся в цитозоле, что ведет к дальнейшему нарушению функций клетки.

Посттрансляционные изменения внутриклеточных и внеклеточных белков также возникают с возрастом. Одной из разновидностей таких изменений является неферментное гликозилирование белков, приводящее к усилению гликолизирования клеточных продуктов, способных к перекрестному связыванию с белками. Количество таких продуктов увеличивается с возрастом, и они играют важную роль в патогенезе микроциркуляторных нарушений, например, при сахарном диабете. Связанное с возрастом гликозилирование белков хрусталика лежит в основе старческой катаракты.

Оснащение лекции

Слайды макропрепаратов: казеозный некроз (первичный туберкулез), восковидный некроз мышц живота, серая киста головного

мозга, сухая гангрена нижней конечности, инфаркт миокарда, инфаркт почки, инфаркты селезенки, рубцы в почке после инфаркта, очаг Гона.

Слайды микропрепаратов: клетки при гипоксии, некроз фолликулов селезенки при возвратном тифе, исчезновение гликогена (ШИК-реакция), фибриноидный некроз сосудистых петель клубочков почки, инфаркт миокарда, первичный туберкулезный аффект, центрлобулярный некроз печени, некроз эпителия извитых канальцев почки, тельце Каунсильмена.

Электронограммы: митохондрии при гипоксии, баллонная дистрофия гепатоцита, кальцинаты в митохондриях при гипоксии.

Лекция № 3

МОРФОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ БЕЛКОВОГО, ЛИПИДНОГО И ПИГМЕНТНОГО ОБМЕНОВ. ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЫЗВЕЩЕНИЕ. ГИАЛИНОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Нормальная клетка выполняет определенное количество функций. Ее структуру и жизнедеятельность определяют генетические программы метаболизма, пролиферации и дифференцировки. В совокупности клетки способны удовлетворять физиологические запросы организма — поддерживать нормальный гомеостаз. Под воздействием разнообразных физиологических или патологических стимулов в клетках может развиваться процесс адаптации, в результате которого клетка приспосабливается к новым условиям, достигает нового устойчивого состояния. Однако, если лимиты адаптационного ответа клетки исчерпаны, адаптация затруднена, а стимулы продолжают действовать, наступает повреждение клетки. При незначительной интенсивности неблагоприятного фактора повреждение клетки может быть обратимо, но в последующем возможна ее гибель. Нелетальное повреждение клеток называется дистрофией, оно отражает метаболические нарушения. Этот вид повреждения может проявляться внутриклеточными скоплениями или аккумуляцией ненормальных количеств различных веществ: 1) воды, липидов, белков и углеводов; 2) аномальных веществ, в том числе экзогенных, таких как ионы, продукты нарушенного метаболизма; 3) пигментов. Все они могут накапливаться транзитно или постоянно, быть безвредными или токсичными, локализоваться в цитоплазме (чаще в лизосомах) или в ядре.

В классической патологической анатомии к дистрофии относят повреждение, сопровождающееся накоплением или нарушением нормального содержания различных веществ не только в клетках, но также во внеклеточном матриксе, стенках сосудов и стромах органов (накопление холестерина при атеросклерозе или гиалиновые изменения стенок сосудов и клапанов сердца при ревматизме). Исходя из преимущественной локализации отложений и проявлений метаболических нарушений могут быть выделены паренхиматозные, стромально-сосудистые и смешанные дистрофии, хотя в настоящее время такой подход к классификации дистрофий и считается устаревшим.

Причинами дистрофии могут быть гипоксия, химические агенты, токсические вещества или лекарства, генетические повреждения, дисбаланс питания (неадекватное количество в пище белка, жиров, витаминов и минералов), нарушения состава крови или мочи при заболеваниях внутренних органов.

Различают три *разновидности внутриклеточных скоплений*. Во-первых, скопления естественных эндогенных метаболитов, которые образуются в нормальном или ускоренном ритме, а скорость их удаления недостаточна, например при жировых изменениях печени. Во-вторых, накопление эндогенных веществ, которые не могут метаболизироваться. Частая причина таких скоплений — генетический дефект фермента. В результате продукты обмена не используются, а откладываются внутри клетки в виде аморфных или филаментозных скоплений, развиваются болезни накопления (тезауризмозы). В-третьих, аккумуляция аномальных экзогенных веществ, которые клетка не может ни разрушить с помощью ферментов, ни транспортировать в другое место (например, частицы угля).

Жировые дистрофии. Частым видом дистрофий является жировая. В клетках могут накапливаться липиды всех классов: триглицериды, эфиры холестерина и фосфолипиды. При некоторых генетических болезнях накопления, таких как мукополисахаридозы и болезнь Гоше, аккумулируются аномальные комплексы липидов и углеводов. Накопление липидов (триглицеридов) в паренхиматозных клетках, как правило, обратимо и называется стеатозом или жировой дистрофией. Чаще всего такие жировые изменения встречаются в печени, которая является главным органом, участвующим в метаболизме жиров, а также в сердце, мышцах и почках.

Жировая дистрофия печени. Наиболее часто стеатоз печени наблюдается при алкоголизме, тучности, сахарном диабете, гипоксии, токсических воздействиях, нарушении питания (недо-

статке белка в пище). Липиды поступают в печень из жировой ткани или пищи в основном в виде свободных жирных кислот, в печеночных клетках превращаются в триглицериды. Для транспорта липидов из печеночной клетки необходим апопротеин (липидный акцепторный белок), при соединении с его молекулами внутриклеточных триглицеридов образуются липопротеины. Накопление триглицеридов в печени может происходить в результате дефектов в процессе превращения жирных кислот в липопротеин. Возникновение ряда таких дефектов вызывает алкоголь, повреждающий функции митохондрий и микросом. Некоторые токсины (CCl_4) снижают синтез липидного акцепторного белка. Гипоксия тормозит окисление жирных кислот. Голодание увеличивает мобилизацию жировой ткани и ускоряет синтез триглицеридов, белковое голодание нарушает синтез апопротеина. При *макроскопическом исследовании* печень увеличена в размерах, дряблая, на разрезе желтого цвета, с налетом жира. Такая печень образно называется “гусиная”, так как аналогично выглядит печень у откормленных особым образом гусей, которых используют в приготовлении паштетов. *Микроскопически* при окраске гематоксилином и эозином в цитоплазме гепатоцитов видны вакуоли на месте включений липидов, растворившихся при обработке срезов в спиртах и ксилоле. При *окраске суданом III*, выполняемой на срезах замороженной ткани, капли жира имеют желто-красный или желто-оранжевый цвет. При увеличении жира в крови воротной вены более крупные жировые включения видны в периферических отделах долек (крупнокапельное ожирение), а более мелкие — в центральных (средне- или мелкокапельное ожирение).

Значение стеатоза зависит от причины и выраженности накопления липидов. Слабо выраженное накопление липидов не влияет на функцию печени, их выраженная аккумуляция может нарушать функцию клетки и необратимо повреждать внутриклеточные процессы.

Жировая дистрофия миокарда возникает, как правило, вследствие гипоксии (при болезнях крови, сердечно-сосудистой недостаточности) и интоксикации (при алкоголизме, инфекционных заболеваниях, отравлении фосфором, мышьяком и т.д.). Механизм развития жировой дистрофии миокарда связан со снижением окисления липидов из-за деструкции митохондрий под влиянием гипоксии или токсина.

Особенностью жировой дистрофии миокарда является очаговый характер поражения. При *макроскопическом исследовании* размеры сердца увеличены, камеры его растянуты, сердечная мышца

дряблая, глинисто-желтого цвета. Под эндокардом левого желудочка, особенно в области трабекул и сосочковых мышц, видна желто-белая исчерченность, что дало основание сравнивать миокард со шкурой тигра (“тигровое сердце”). При *микроскопическом исследовании* миокарда, окрашенного *суданом III*, липиды определяются в цитоплазме кардиомиоцитов в виде мелких капель (пылевидное ожирение), преимущественно по ходу венозного колена капилляров и мелких вен, другие мышечные клетки свободны от жировых включений. При электронно-микроскопическом исследовании жировые включения имеют характерную исчерченность и располагаются между внутриклеточными структурами.

Сократительная способность миокарда при жировой дистрофии снижается, что клинически проявляется сердечной недостаточностью.

В основе дистрофий может лежать нарушение обмена холестерина и его эфиров. Многие клетки используют холестерин в нормальном метаболизме для синтеза клеточных мембран, однако при некоторых патологических процессах может происходить накопление холестерина в клетках и внеклеточном веществе.

При *атеросклерозе* холестерин и его эфиры находят в гладкомышечных клетках и макрофагах атеросклеротических бляшек (такие клетки называются пенстыми, так как при окраске гематоксилином и эозином вакуоли на месте растворенных при приготовлении препарата липидов придают цитоплазме пенный вид), появляющихся в интима аорты и крупных артерий. Некоторые из этих клеток гибнут, а липиды попадают во внеклеточное пространство. Внеклеточный холестерин может кристаллизоваться, приобретая форму длинных игл. При врожденных гиперлипидемических состояниях (первичные гиперлипопроотеинемии I—V типов) помимо изменений артерий наблюдаются скопления пенстых клеток, содержащих холестерин, в субэпидермальной соединительной ткани кожи и в сухожилиях. Они образуют опухолеподобные образования — ксантомы. Пенстые макрофаги часто встречаются в местах повреждения клеток в очагах воспаления. Они образуются вследствие фагоцитоза холестерина из мембран разрушенных клеток. Множественные мелкоочаговые отложения эфиров холестерина, содержащиеся в макрофагах, при хроническом холецистите придают слизистой оболочке желчного пузыря пестрый вид за счет желтых полос и мелких пятен (холестероз желчного пузыря).

Белковые дистрофии. При избытке белка в цитоплазме клеток выявляются скопления, которые выглядят как округлые эозинофильные капли, вакуоли или массы.

При почечных заболеваниях, связанных с потерей белка с мочой (протеинурия), белок проходит через гломерулярный фильтр в проксимальные каналцы, а откуда реабсорбируется эпителиальными клетками с помощью пиноцитоза. Пиноцитозные пузырьки сливаются с лизосомами, формируя фаголизосомы, которые образуют крупные эозинофильные капли в цитоплазме эпителиальных клеток проксимальных канальцев. Клетки эпителия при этом увеличены в объеме, просветы канальцев сужены. Такой вид дистрофии в классической патологической анатомии называется **гиалиново-капельной дистрофией**.

Примером избыточного накопления белка являются также тельца Русселя (Russell W.) — производные плазматических клеток. Эндоплазматическая сеть плазматических клеток при активном синтезе иммуноглобулинов может выглядеть растянутой и заполненной крупными гомогенными эозинофильными включениями. При алкогольной болезни, особенно остром алкогольном гепатите, в клетках печени также встречаются эозинофильные включения (алкогольный гиалин). Такие гепатоциты называются тельцами Маллори.

Нарушение обмена белков часто сочетается с повреждением Na-K- помпы — клетки теряют способность поддерживать ионный и жидкостный гомеостаз, что приводит к накоплению ионов натрия и набуханию или гидратации клетки. Такой патологический процесс называется **гидропической дистрофией**. Гидропическая дистрофия может возникать в эпителии канальцев почек при нефротическом синдроме в случае повреждения мембранно-ферментных систем, ответственных за реабсорбцию белка и воды. При *микроскопическом исследовании* видны набухание и вакуолизация цитоплазмы эпителия извитых канальцев, ядра клеток смещаются к базальной мембране, бледно окрашены. Просветы канальцев сужены. Хотя дистрофия, как правило, обратима, при выраженном набухании и гидропической дистрофии (баллонной дистрофии) возможна гибель клеток (*фокальный или тотальный колликвационный некроз*) и слущивание их в просвет. Помимо выраженной протеинурии для нефротического синдрома характерны гипопроteinемия, гиперлипидемия и отеки. Повреждение базальной мембраны капилляров клубочка в сочетании с гиперлипидемией может приводить к появлению в первичной моче липидов и развитию не только белковой, но и жировой дистрофии эпителия канальцев почки. Гидропическая дистрофия гепатоцитов — характерный признак вирусного гепатита В, отражает извращение белково-синтетической функции клеток печени вследствие репродукции вируса. При *электронно-микроскопическом*

исследовании в цитоплазме гепатоцитов можно видеть значительно расширенную эндоплазматическую сеть с формированием цистерн (баллонов).

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

Нарушение обмена пигментов. Повреждение клеток и тканей может быть связано с **накоплением** окрашенных веществ — пигментов. Пигменты имеют различную химическую структуру, могут встречаться в норме или накапливаются при патологических состояниях. Пигменты могут быть экзогенными и эндогенными. Самым распространенным **экзогенным пигментом** является уголь. Угольная пыль попадает в легкие при дыхании из воздуха. Частицы угля захватываются альвеолярными макрофагами (кониофагами) и по лимфатическим каналам транспортируются в регионарные лимфатические узлы и ткань легкого, где они откладывается в виде включений черного цвета (антракоз). Угольная пыль накапливается и в очагах пневмосклероза. Как правило, на угольную пыль воспалительная реакция не развивается, но при значительных отложениях уголь в сочетании с пневмосклерозом может быть причиной заболевания, называемого пневмокониозом.

К **эндогенным пигментам** относятся липофусцин, меланин и некоторые производные гемоглобина. *Липофусцин* — желто-коричневый нерастворимый пигмент, известный также как липохром, или пигмент старения. Этот пигмент — продукт внутриклеточного перекисного окисления полиненасыщенных липидов субклеточных мембран, он состоит из полимеров липидов и фосфолипидов, связанных с белком. *Липофусциноз* — нарушение обмена, характеризующееся избыточным накоплением липофусцина, он может быть вторичным и первичным (наследственным). Липофусцин не нарушает функцию клетки. При вторичном липофусцинозе пигмент находят в клетках, подвергающихся медленному регрессивным изменениям, чаще у старых людей или у больных с недостаточностью питания или раковым истощением (*кахексией*). Обычно происходит уплотнение

органа и уменьшение его размеров (*бурая атрофия*). Наиболее характерные изменения возникают в печени, миокарде и поперечно-полосатых мышцах. При *макроскопическом исследовании* сердца отмечаются бурый цвет, уменьшение массы сердца, уменьшение количества жировой клетчатки под эпикардом. Извилистый ход сосудов под эпикардом доказывает, что речь идет именно об уменьшении размеров сердца, а не о сердце небольших размеров. *Печень* также уменьшена в размерах и массе, бурая, капсула ее морщинистая, передний край заострен и кожистый вследствие замещения паренхимы фиброзной тканью. При *микроскопическом исследовании миокарда* золотистый пигмент выявляется перинуклеарно. В *печени* гепатоциты и их ядра уменьшены в размерах, пространства между истонченными печеночными балками расширены. В цитоплазме гепатоцитов включения золотисто-бурых гранул пигмента.

При наследственном липофусцинозе происходит его избирательное накопление в клетках определенных органов. Включения липофусцина в гепатоцитах могут наблюдаться при наследственных гепатозах (синдромы Дабина—Джонсона, Жильбера и т.д.). Нейрональный липофусциноз характерен для генетически обусловленных заболеваний с поражением центральной нервной системы (болезнь Тея—Сакса, Янского—Бильшовского и т.д.).

Одним из важнейших эндогенных пигментов является меланин (от греч. *melas* — черный). Меланин — пигмент буровато-черного цвета. В гистологических препаратах меланин выявляют при помощи аргентаффинной реакции, основанной на способности пигмента восстанавливать аммиачный раствор азотнокислого серебра до металлического серебра. Пигмент синтезируется в специализированных органеллах (премеланосомах и меланосомах), хорошо видных при ультраструктурном исследовании в клетках — меланоцитах. Меланин образуется при окислении тирозина в дегидроксифенилаланин (ДОФА) под действием фермента тирозиназы, в связи с чем его иногда называют тирозиновым пигментом (табл.3.1). Основная функция меланина — рецепция света и защита от ультрафиолета. Меланоциты имеют нейроэктодермальное происхождение, располагаются в базальном слое эпидермиса, сетчатке и радужной оболочке глаза, мягких мозговых оболочках. Синтез меланина активируют гормоны гипофиза (β -липотропин и меланоцитстимулирующий гормон), щитовидной железы, АКТГ, половые гормоны и медиаторы симпатической части вегетативной нервной системы. Подавляют синтез пигмента мелатонин и медиаторы парасимпатической части вегетативной нервной системы.

Таблица 3.1

Регуляция меланогенеза

Стимуляторы меланогенеза	Ингибиторы меланогенеза
<ol style="list-style-type: none"> 1. Гормоны гипофиза (β-липотропин и меланоцит-стимулирующий гормон) 2. Половые гормоны 3. АКТГ 4. Гормоны щитовидной железы 5. Медиаторы симпатической части вегетативной нервной системы 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мелатонин 2. Медиаторы парасимпатической части вегетативной нервной системы

Нарушения обмена меланина (табл. 3.2) бывают врожденными и приобретенными, местными и распространенными, выражаются в гиперпигментации или гипопигментации. Усиление меланогенеза называют гиперпигментацией, или меланозом. Меланоз может быть приобретенным или наследуемым. Приобретенный распространенный меланоз развивается при аддисоновой болезни. Макроскопически кожа имеет интенсивную коричневую окраску, сухая, шелушащаяся. При микроскопическом исследовании цитоплазма меланоцитов базального слоя эпидермиса и некоторых кератиноцитов заполнена большим количеством зерен меланина. В дерме меланин встречается в меланоцитах и макрофагах (меланофагах), фагоцитирующих пигмент при гибели меланоцитов. Эпидермис атрофичен, отмечается избыточное образование кератина (гиперкератоз). Причина заболевания в двустороннем поражении надпочечников (при аутоиммунном поражении, туберкулезе, опухолях, метастазах, амилоидозе, и т.д.), приводящем к снижению в крови уровня кортизола и к усилению синтеза АКТГ, обладающего меланинстимулирующим действием, что вызывает активацию тирозиназы и усиление синтеза меланина в коже и слизистых оболочках.

Примером врожденного распространенного меланоза является пигментная ксеродерма. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и связано с нарушением способности ДНК клеток кожи к репарации после воздействия ультрафиолета. После воздействия солнечного света возникает мелкая пятнистая гиперпигментация, отмечаются также области депигментации, телеангиэктазии, трещины кожи. Для микроскопической картины характерны гиперкератоз эпидермиса, сочетание апоптоза, атрофии и гипертрофии кератиноци-

Таблица 3.2

Основные нарушения обмена меланина

Вид нарушения обмена	Распространенные		Местные	
	Наследственные	Приобретенные	Наследственные	Приобретенные
Гиперпигментации	Пигментная ксеродерма	Болезнь Аддисона	—	1. Веснушки 2. Меланодермия 3. Лентиго 4. Невоклеточный невус
Гипопигментации	Альбинизм	—	—	Витилиго

тов, увеличение количества пигмента в меланоцитах и кератиноцитах, лейкоцитарные инфильтраты. Повышен риск развития онкологических заболеваний кожи.

К местным гиперпигментациям относятся веснушки, меланодермия, лентиго, невоклеточный невус (родинка). В элементах *веснушек*, возникающих после солнечного облучения, увеличено количество меланина в кератиноцитах базального слоя эпидермиса, количество меланоцитов не изменено, хотя некоторые из них увеличены в размерах. *Меланодермия* связана с усилением синтеза меланина и функциональными изменениями в меланоцитах, что приводит к усиленному переносу пигмента в базальные кератиноциты или дермальные макрофаги. Это состояние может быть связано с беременностью, приемом оральных контрацептивов или иметь неясное происхождение. *Лентиго* — овальная коричневая макула, не зависящая от солнечного света, гистологически характеризующаяся линейной гиперплазией меланоцитов. *Невоклеточный невус* образуется из меланоцитов, которые растут гнездами или группами вдоль стыка эпидермиса и дермы. Невусные клетки имеют округлую или овальную форму, округлые ядра, относительно мономорфны. Их митотическая активность незначительна. Злокачественная опухоль из меланоцитов называется *злокачественной меланомой*. Опухоль нередко развивается из предсуществующего невуса. Клетки меланомы полиморфные, полигональные, располагаются по одной или формируют гнезда и группы, могут содержать в цитоплазме меланин. Беспигментная меланома — одна из наиболее сложных для гистологического диагноза опухолей. Прогноз опухоли зависит в основном от глубины

врастания в дерму. Характерно гематогенное и лимфогенное метастазирование. Меланома развивается не только в коже, но и в слизистой оболочке рта, пищеводе, оболочках головного мозга, области половых органов, заднего прохода. Это одна из частых опухолей глаза (развивается в сосудистой оболочке глаза).

Уменьшение синтеза меланина проявляется альбизмом и витилиго. *Альбинизм* — распространенное нарушение пигментации, заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которого характерно отсутствие или уменьшение активности фермента тирозиназы, меланоциты в организме имеются. У альбиносов белая кожа, очень светлые волосы, розовая радужная оболочка глаз. *Витилиго* — местное проявление гипопигментации, характеризуется отсутствием меланоцитов на четко ограниченных и часто симметрично расположенных участках, от единичных пятен до почти полной поверхности кожи. Причина заболевания точно не известна. Оно может иметь семейный характер или развиваться после травм головы, в связи с эндокринными или аутоиммунными заболеваниями, после воспалительных или некротических процессов в коже (пузырных дерматозов, ожогов, сифилитического поражения).

В группу тирозиногенных пигментов также включают адренохром и пигмент гранул энтерохромаффинных клеток. *Адренохром* — темно-коричневый пигмент, образующийся при окислении адреналина, находится в виде мелких зерен в клетках мозгового вещества надпочечников и опухоли из этих клеток, называемой феохромоцитомой. Пигмент выявляется аргентаффинной и хромаффинной (окрашивается хромовой кислотой) реакциями.

Пигмент гранул энтерохромаффинных клеток или клеток APUD-системы тесно связан с синтезом биогенных аминов. Энтерохромаффинные клетки многочисленны, расположены во многих органах, преимущественно в желудочно-кишечном тракте и бронхах, содержат биологически активные вещества, участвующие в регуляции их деятельности (серотонин, гастрин, гистамин и т.д.). Пигмент выявляется аргентаффинными, аргирофильными и иммунофлуоресцентными реакциями.

Группа пигментов, образование которых связано с метаболизмом гемоглобина (пигменты — производные гемоглобина или гемоглобиногенные), самая большая (табл.3.3). Функции *гемоглобиногенных пигментов* — транспорт и депонирование кислорода и железа, транспорт электронов, участие в метаболизме лекарственных соединений и т.д. Пигменты этой группы могут выявляться

Таблица 3.3

**Классификация пигментов - производных гемоглобина
в зависимости от условий определения**

Пигменты, определяемые в норме	Пигменты, определяемые в условиях патологии
1. Гемоглобин 2. Ферритин 3. Гемосидерин 4. Билирубин	1. Гематоидин 2. Гематины (солянокислый гематин, гемомеланин, формалиновый пигмент) 3. Порфирины

в норме (гемоглобин, ферритин, гемосидерин, билирубин) или только в условиях патологии (гематоидин, гематины, порфирины); некоторые из них содержат железо (гемоглобин, ферритин, гемосидерин, гематины), другие — нет (билирубин, гематоидин, порфирины).

Обмен железа тесно связан с обменом гемоглобиногенных пигментов. Общее содержание железа у здоровых мужчин составляет около 3,5 г, у женщин — 2,5 г. В пище железо содержится в форме гема (в мясных продуктах) и в других соединениях. Всасывание происходит в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тощей кишки, железо гема усваивается лучше. Из клеток слизистой оболочки кишки железо переносится на *трансферрин* — железо-транспортующий белок, доставляющий его к эритроблестам и гепатоцитам. Трансферрин соединяется со специфическими рецепторами на поверхности эритроблесты, комплекс трансферрин-железо путем эндоцитоза проникает в предшественники эритроцитов, где используется при синтезе гемоглобина. *Гемоглобин* — хромопротеид, который содержит железо, состоит из гема и белковой части, в состав последней входят две пары полипептидных цепей (α и β). Не используемое для синтеза гемоглобина железо (поступившее из кишечника или образовавшееся при гемолизе) переносится трансферрином в резервный пул, накапливается в виде *ферритина* (гетерогенный комплекс белковых молекул, сгруппированный вокруг состоящего из железа “ядра”) и *гемосидерина* в печени (в гепатоцитах, звездчатых ретикулоэндотелиоцитах), селезенке, костном мозге (в макрофагах). Ферритин и гемосидерин — железосодержащие пигменты.

Гемосидерин — полимер ферритина, образуется в основном в макрофагах селезенки, печени, лимфатических узлов и костного мозга, а также в макрофагах практически любого органа и ткани. Такие клетки называются *сидеробластами*. При их гибели уже синтезированный

пигмент может быть фагоцитирован другими макрофагами, называемыми *сидерофагами*. Гемосидерин выявляется в клетках при окраске гематоксилином и эозином в виде зерен золотисто-желтого или золотисто-коричневого цвета. При *реакции Перлса* (выявление солей оксида железа с помощью железосинеродистого калия и хлористоводородной кислоты) эти гранулы приобретают зеленовато-синее окрашивание за счет образования железосинеродистого железа (берлинской лазури).

Избыточное накопление гемосидерина называется *гемосидерозом*. Он может быть местным и общим. *Местный гемосидероз* возникает при внесосудистом (экстраваскулярном) гемолизе в очагах кровоизлияний. Лучшим примером местного гемосидероза является обычный синяк. Местный гемосидероз легких (*бурая индурация легких*) характерен для хронического венозного застоя в системе малого круга кровообращения, чаще всего у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца или митральным стенозом. При хроническом венозном полнокровии вследствие гипоксии и повышения проницаемости сосудов возникают множественные мелкие кровоизлияния, сопровождающиеся гемолизом и гемосидерозом. Легкие имеют пестрый вид за счет буроватых включений гемосидерина и плотную консистенцию в связи с разрастанием соединительной ткани (склерозом). При *микроскопическом исследовании* при окраске гематоксилином и эозином в легочной ткани отмечается скопление клеток (сидеробластов и сидерофагов), нагруженных бурым пигментом. Клетки с пигментом видны в полости альвеол, просвете бронхов, межальвеолярных перегородках и строме легкого. При *реакции Перлса* эти гранулы приобретают голубовато-зеленое окрашивание. Местный гемосидероз легких может быть и при других заболеваниях — синдроме Гудпасчера, васкулитах и т.д. Основной клинический симптом — кровохарканье. Даже при небольших кровоизлияниях за счет коричневатого гемосидерина цвет мокроты становится ржавым, в ней обнаруживаются макрофаги с пигментом (*клетки сердечных пороков*). Редким заболеванием является идиопатический легочный гемосидероз.

Общий гемосидероз возникает при избытке железа из-за внутрисосудистого (интраваскулярного) гемолиза (при заболеваниях крови, отравлении гемолитическими ядами, инфекционных заболеваниях, переливании несовместимой по группе и резус-фактору крови и т.д.) или при повышении всасывания железа из пищи. В этих случаях гемосидерин откладывается во многих органах и тканях, преимущественно в гепатоцитах, макрофагах печени, селезенки, кост-

ного мозга и других органов. В печени пигмент легко можно увидеть при окраске гематоксилином и эозином или выявить при реакции Перлса. В большинстве случаев пигмент не повреждает паренхиматозные клетки и не вызывает нарушений функций органа. Если повышенное содержание железа сопровождается повреждением тканей с атрофией паренхимы, склерозом, снижением функции органа, то такое состояние называется гемохроматозом.

Гемохроматоз (табл. 3.4) возникает при общем содержании железа в организме свыше 15 г, он может быть первичным и вторичным.

Таблица 3.4

Сравнительная характеристика гемосидероза и гемохроматоза

Признак	Вид патологического процесса		
	Гемосидероз		Гемохроматоз
	Местный	Общий	
Наследование	Нет	Нет	Наследственный или приобретенный
Количество железа в организме	Не изменено (2–6 г)	Не изменено	Увеличено (более 15 г)
Патогенез	Экстравазкулярный гемолиз	Интравазкулярный гемолиз	Усиление всасывания железа или поступление извне (лекарства, гемотрансфузии, эритроидная гиперплазия)
Локализация пигмента	Участок кровоизлияния	Мононуклеарные фагоциты печени, селезенки, костного мозга, макрофаги других органов	Паренхиматозные клетки печени, миокарда, желез внутренней секреции, островки поджелудочной железы, кожа
Функция органов	Не изменена		Нарушена
Другие проявления	Зависят от основного заболевания	Желтуха	Гиперпигментация кожи (в связи с двухсторонним поражением надпочечников), липофускиноз

Первичный гемохроматоз обусловлен генетическим дефектом, связанным с усиленным всасыванием железа пищи, обычно наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Типичные проявления — цирроз печени, сахарный диабет, бронзовая окраска кожи (бронзовый диабет), кардиомиопатия с кардиомегалией, поражение слизистых и серозных оболочек, недостаточность экзо- и эндокринных желез. Наряду с гемосидерином могут накапливаться также липофусцин и меланин (вследствие поражения надпочечников). Причиной *вторичного гемохроматоза* может быть перенасыщенность организма железом, например, при внутримышечном или парентеральном введении его препаратов, геотрансфузиях, передозировке витамина С, а также при анемии с эритроидной гиперплазией.

Железосодержащими пигментами (табл.3.5) являются также пигменты гематины, образующиеся при гидролизе оксигемоглобина, к которым относятся гемомеланин, солянокислый гематин и формалиновый пигмент.

Малярийный пигмент (гемомеланин, гемозоин) образуется в результате жизнедеятельности малярийного паразита, мерозоиты которого проникают в эритроциты и гидролизуют гемоглобин. Выделенный из разрушенных эритроцитов пигмент поглощают макрофаги. Черный цвет пигмента определяет сероватый цвет органов (селезенки, печени, головного мозга и др.) при малярии.

Солянокислый гематин образуется в желудке при взаимодействии ферментов и соляной кислоты с гемоглобином. Этот пигмент окрашивает дно эрозий и язв в коричневый цвет и придает рвотным массам при желудочном кровотечении вид “кофейной гущи”.

Формалиновый пигмент имеет буроватую окраску и образуется при фиксации тканей кислым формалином, изменяя их цвет.

Таблица 3.5

**Классификация пигментов — производных гемоглобина
в зависимости от наличия железа**

Содержащие железо	Не содержащие железо
Гемоглобин	Билирубин
Гемосидерин	Гематоидин
Ферритин	Порфирины
Гематины	

Не содержащими железа пигментами (табл.3.5), связанными с обменом гемоглобина, являются гематоидин, билирубин и порфирин. *Гематоидин* образуется при внесосудистом гемолизе в зонах некроза, например, в центре гематом. Химически пигмент идентичен билирубину. В практике наибольшее значение имеют нарушения обмена билирубина и порфирина или правильнее сказать — порфиринов.

Билирубин — нормальный пигмент желчи. Нарушение обмена билирубина связано с расстройством его образования и выделения. Билирубин выявляется морфологически в клетках и тканях только при *желтухе* — состоянии, обусловленном избыточным накоплением билирубина в плазме крови. В печени, особенно при заболеваниях, сопровождающихся нарушением оттока желчи, билирубин встречается в синусоидах, купферовских клетках (макрофагах) и гепатоцитах. Скопления билирубина могут вызывать некроз гепатоцитов, длительное нарушение оттока желчи — сопровождаться развитием *билиарного цирроза печени*. При некоторых формах желтухи билирубин накапливается также в эпителиальных клетках канальцев почек.

Пигмент образуется при гемолизе гемоглобина. В результате раскрытия тетрапиррольного кольца образуется зеленый пигмент *биливердин*, затем желтый — *билирубин*. Превращение гема в билирубин макрофагами можно наблюдать в гематоме: обусловленный гемом пурпурный цвет медленно переходит в желтый цвет билирубина. В дальнейшем в гепатоцитах происходит конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой и секреция его в желчь с помощью механизма активного транспорта.

В зависимости от того, какой тип билирубина присутствует в плазме, гипербилирубинемия можно разделить на неконъюгированную и конъюгированную. *Неконъюгированная гипербилирубинемия* наблюдается при усиленном гемолизе (*надпеченочная желтуха*) или заболеваниях печени (*печеночная желтуха*). Среди этих заболеваний могут быть как приобретенные (действие токсических веществ, отравление грибами, гепатиты, цирроз), так и наследственные ферментопатии [синдром Криглера—Найара, болезнь Гильберта (Жильбера) и т.д.].

Конъюгированная гипербилирубинемия может быть обусловлена обтурацией печеночных или общего желчного протоков (*подпеченочная желтуха*) камнем или опухолью, а также встречаться при некоторых наследственных заболеваниях, проявляющихся нарушением печеночной секреции в желчь билирубина и других конъюгированных соединений, в частности эстрогенов (синдром Дубина—Джонсона).

Конъюгированный билирубин растворим в воде, поэтому он обнаруживается в моче больных конъюгированной гипербилирубинемией. Присутствие в моче билирубина и отсутствие уробилиногена свидетельствует о наличии подпеченочной желтухи. При надпеченочной желтухе в моче в больших количествах выявляется уробилиноген, а билирубин, как правило, отсутствует.

Порфирины — циклические соединения, образованные четырьмя пиррольными кольцами, предшественники гема, который образуется в результате ряда последовательных реакций после соединения протопорфирина с двухвалентным железом. *Порфирии* — это группа заболеваний, обусловленных нарушениями биосинтеза порфиринов, при этом отмечается повышенное выделение порфиринов или их предшественников, которые могут быть обнаружены в крови, кале или моче пациентов. *Порфирии могут быть приобретенными* (при действии токсических соединений — гексахлорбензола, солей тяжелых металлов, некоторых лекарств) и *наследственными* (переменяющаяся острая порфирия, врожденная эритропоэтическая порфирия, наследственная копропорфирия, наследственная фотокопропорфирия и т.д.). Для каждого типа порфирий характерен набор экскретируемых с мочой порфиринов и их предшественников. Клинические и морфологические проявления порфирий разнообразны: нарушается функция многих органов и тканей — кожи, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, костного мозга. Одними из наиболее примечательных симптомов являются светочувствительность в сочетании с анемией и, соответственно, повышенной потребностью в свежей крови, что так свойственно мифическим персонажам — вампирам.

Нарушение обмена липидов. Большое значение для организма имеют минералы. В частности, ионы кальция регулируют ряд важнейших процессов: свертывание крови, нейромышечное возбуждение, мышечное сокращение, ферментативные реакции, высвобождение гормонов и их внутриклеточное действие. Они участвуют также в поддержании целостности мембран и трансмембранном транспорте. Кальций поступает в организм с пищей (0,5—1 г/сут), адсорбируется в начальном отделе тонкой кишки, где образуется растворимый фосфат кальция. Количество кальция в организме взрослого человека составляет около 1 кг, 99% его содержится в костях в форме гидроксиапатита. Нормальная концентрация кальция в крови находится в пределах 8,8—10,4 мг%. Ион кальция и парный ему ион фосфата присутствуют в плазме крови в концентрациях, близких к пределу растворимости их соли. Связывание иона кальция

с белками предупреждает возможность образования осадка и эктопической кальцификации.

Кости являются депо кальция. Около 1% кальция скелета (область губчатого вещества эпифизов и метафизов) и кальций, находящийся в периостальном пространстве (еще 1% общего количества), составляют лабильный пул. Освобождение кальция из костей происходит либо лакунарным рассасыванием с участием остеокластов, либо при помощи пазушного рассасывания без участия клеток. Органами выделения кальция являются толстая кишка (65%), почки (30%) и печень (желчь). Гомеостаз кальция регулируют паратиреоидный гормон (паратгормон), кальцитонин и кальцитриол, или витамин Д.

Нарушения обмена кальция проявляются синдромами гипокальциемии и гиперкальциемии. Аномальное выпадение солей кальция называется патологическим обызвествлением, кальцинозом или известковой дистрофией.

При патологическом обызвествлении происходит выпадение солей кальция одновременно с малыми количествами железа, магния и других минеральных солей. Выявить кальций в ткани можно при помощи реакции серебрения Косса и микросжиганием с последующей гистоспектрофотографией. При окрашивании гематоксилином и эозином соли кальция интенсивно окрашиваются в синий цвет.

Различают две формы патологического обызвествления: дистрофическое и метастатическое (табл.3.6). Уровень кальция в крови при дистрофическом обызвествлении не меняется, соли кальция откладываются местно в участках некроза и склероза. Кальцификация происходит, например, в фиброзных бляшках с распадом (атероматозом) при атеросклерозе, который сопровождается повреждением интимы аорты и крупных артерий, в легких при заживлении очагов казеозного некроза при туберкулезе. Фокусы обызвествления приобретают каменистую плотность и называются *петрификатами*. При старении и ревматических болезнях соли кальция откладываются в клапанах сердца.

При дистрофическом обызвествлении образуются кристаллические минералы, состоящие из фосфата кальция в виде апатита, похожего на гидроксипатит костей. Процесс дистрофического обызвествления складывается из двух фаз — инициации (нуклеации) и распространения — и развивается как в клетках, так и внеклеточно. Инициация *внутриклеточного обызвествления* происходит в митохондриях умерших или умирающих клеток, которые накапливают кальций.

Характеристика патологического обызвествления

Признак	Вид обызвествления	
	Дистрофическое	Метастатическое
Уровень кальция в крови	Не изменен	Гиперкальциемия
Предшествующие изменения тканей	Некроз, склероз	Нет
Локализация отложений	Местно в участках повреждения	Интерстиций слизистой оболочки желудка, почек, миокарда, артерий, легочных вен
Функция органов	Может нарушаться	Может нарушаться

Вне клеток фаза инициации проходит в окруженных мембраной пузырьках около 200 нм в диаметре. Полагают, что кальций концентрируется в этих пузырьках благодаря его сродству с кислыми фосфолипидами, содержащимися в пузырьках, а затем к кальцию присоединяются фосфатные группы, образовавшиеся в результате действия ассоциированных с мембраной фосфатаз, освобождающихся при старении или разрушении клетки. Этот процесс имеет циклический характер. В результате формируются микрокристаллы, которые постепенно увеличиваются в размере (фаза распространения или роста). Образование кристаллов зависит от концентрации кальция и фосфора во внеклеточных пространствах и возможно регулируется несколькими неколлагеновыми протеинами внеклеточного матрикса, которые в нормальных условиях участвуют в формировании костной ткани (остеопонтин, остеонектин, остеокальцин, протеины, содержащие гамма-карбоксиглутаминовую кислоту). Остеокальцин и остеопонтин играют важную роль в обызвествлении стенок артерий в атеросклеротических бляшках при повреждении (например, после операции баллонной ангиопластики), а также в обызвествлении клапанов сердца в исходе воспаления и при старении. Макрофаги и гладкомышечные клетки могут экспрессировать белки, регулирующие обызвествление в этих структурах. Коллаген ускоряет образование кристаллов.

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

Метастатическое обызвествление происходит в нормальных тканях при гиперкальциемии. Причинами гиперкальциемии являются гиперпаратиреоидизм, интоксикация витамином D, системный саркоидоз и другие гранулематозы, гипертиреоидизм, идиопатическая гиперкальциемия, болезнь Аддисона (адренокортикальная недостаточность), усиленное разрушение костей, связанное с диссеминированной костной опухолью (множественная миелома и метастатический рак), лейкоз, сниженное образование кости при иммобилизации. Гиперкальциемия в некоторых случаях развивается также при выраженной почечной недостаточности с задержкой фосфора, приводящей к вторичному гиперпаратиреоидизму.

Соли кальция откладываются в различных тканях, но обязательно в интерстиции слизистой оболочки желудка, почек, легких, миокарда, артерий и легочных вен. Все эти ткани при функционировании теряют кислоту и ощелачиваются, что предрасполагает к метастатическому обызвествлению. Соли кальция могут иметь вид некристаллических аморфных депозитов или структуру кристаллов гидроксипатита. Чаще всего минеральные соли не вызывают дисфункции органов клинически, однако массивное обызвествление, например, тканей легкого или почек (нефрокальциноз) могут нарушить функцию этих органов.

Характеризуя нарушения кальциевого обмена, нельзя не упомянуть о довольно редком феномене — *кальцифилаксии*. Точные механизмы развития этого процесса не установлены. Уровень гормонов, кальция и фосфата в сыворотке крови не имеют существенного значения. Известно, что кальцифилаксия наблюдается у пациентов с хронической почечной, реже печеночной недостаточностью, вторичным гиперпаратиреоидизмом, как проявление паранеопластического синдрома. Этот феномен — остро возникающее угрожающее жизни состояние, при котором в коже и подкожной клетчатке появляются болезненные очаги некроза с изъязвлением и воспалением. При *микроскопическом исследовании* в дерме и подкожной клетчатке обнаруживают обызвествление средней оболочки артерий мелкого и среднего калибра, продуктивный эндovasкулит с тромбозом, что ведет к острой ишемии и некрозу. Может наблюдаться обызвествление восходящей аорты и аортального клапана. Кальцифилаксия часто заканчивается летально из-за развития гангрены или сепсиса.

Гиалиновые изменения. Одним из вариантов повреждения клеток и внеклеточных структур являются гиалиновые изменения. Термин “гиалиноз” чаще используется как описательная гистологическая характеристика, чем специфический маркер клеточного повреждения.

Гиалиноз — это повреждение клеток и внеклеточного вещества, которое дает гомогенное розовое окрашивание, подобное окрашиванию гиалинового хряща при использовании гематоксилина и эозина. В качестве примера внутриклеточных гиалиновых депозитов можно привести накопления белка, описанные ранее (капли при нарушении реабсорбции белка в канальцах почки). Такой процесс называется в классической морфологии гиалиново-капельной дистрофией; тельца Русселя и алкогольный гиалин Маллори.

Внеклеточный гиалин может встречаться при гиалинозе соединительной ткани в старых рубцах. Классическим примером является гиалиноз клапанов сердца при ревматическом пороке. При макроскопическом исследовании размеры сердца увеличены, створки митрального клапана утолщены, плотные, сращены между собой, белесоватого цвета, левое атриовентрикулярное отверстие сужено. Функция клапана резко нарушается. *Гиалиноз стенок артериол и мелких артерий* вследствие проникновения белков сквозь стенки сосудов (плазморрагия) и их отложения в базальной мембране характерен для длительной гипертензии и сахарного диабета. При гиалинозе стенки артерий утолщены за счет отложений гомогенных эозинфильных масс гиалина, просвет сосуда сужен, что приводит к хронической гипоксии, гибели паренхимы органа, его склерозу и сморщиванию. Типичным изменением почек при гипертонической болезни является *артериолосклеротический нефросклероз (первично-сморщенная почка)*. Размер почек уменьшен, консистенция плотная, поверхность мелкозернистая, корковое вещество истончено. Функция почек снижена, возникают хроническая почечная недостаточность, уремия.

Таким образом, признаки и проявления повреждения клеток, внеклеточного вещества и сосудов разнообразны. Они могут проявляться накоплением или нарушением нормального количества различных веществ — липидов, белков, углеводов, минералов, пигментов. В некоторых случаях функция органов и тканей не нарушена, но, как правило, внутри- или внеклеточные накопления приводят к таким изменениям, как уменьшение объема паренхимы (атрофия) и разрастание соединительной ткани, или замене нормальной ткани необычным веществом, например гиалином, что становится причиной нарушения работы органов.

Оснащение лекции

Слайды макропрепаратов: стеатоз печени (“гусиная печень”), жировая дистрофия миокарда (“тигровое сердце”), атеросклероз аорты, холестероз желчного пузыря, бурая атрофия миокарда, меланоз кожи

при аддисоновой болезни, бурая индурация легких, петрификаты в легком, гиалиноз и склероз клапанов при ревматическом пороке сердца, артериолосклеротический нефросклероз.

Слайды микрорефератов: стеатоз печени (окраска гематоксилином и эозином, суданом III), жировая дистрофия миокарда (окраска суданом III), липоидоз аорты (окраска гематоксилином и эозином, суданом III), белковые гиалиновые капли в эпителии проксимальных извитых канальцев почки (гиалиново-капельная дистрофия эпителия канальцев почки) (окраска гематоксилином и эозином), гидropическая дистрофия эпителия проксимальных извитых канальцев почки (окраска гематоксилином и эозином), антракоз бронхиального лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином), липофусциноз печени (окраска гематоксилином и эозином), меланоз кожи при аддисоновой болезни (окраска гематоксилином и эозином), бурая индурация легких (окраска гематоксилином и эозином, реакция Перлса), гемосидероз печени (окраска гематоксилином и эозином, реакция Перлса), известковые метастазы в миокарде или почке (окраска гематоксилином и эозином), гиалиноз артерий селезенки (окраска гематоксилином и эозином).

Электроннограммы: жировая дистрофия миокарда, баллонная дистрофия гепатоцита, гранула гемосидерина, меланоцит.

Лекция № 4

РАССТРОЙСТВА КРОВООБРАЩЕНИЯ: ГИПЕРЕМИЯ, ВЕНОЗНЫЙ ЗАСТОЙ, КРОВОТЕЧЕНИЯ, КРОВОИЗЛИЯНИЯ, ШОК, НАРУШЕНИЯ ЛИМФООБРАЩЕНИЯ

Транспортно-обменную функцию, направленную на поддержание гомеостаза, в различных органах и тканях выполняют системы крово- и лимфообращения, тесно связанные между собой. Их состояние во многом зависит от показателей осмотического и онкотического давления, водно-электролитного баланса, уровня гормонов (прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), влияющих на сосудистое русло. Поэтому любое их нарушение влечет за собой изменения метаболизма и различные повреждения клеток и тканей. Так, например, возрастание гидростатического давления, снижение онкотического давления плазмы, нарушение лимфооттока при целом ряде патологических состояний, особенно сопровождающихся задержкой натрия и воды, приводят к формированию отека

(схема 4.1). Среди расстройств кровообращения выделяют нарушения кровенаполнения и гемостаза.

Нарушения кровенаполнения заключаются в артериальном или венозном полнокровии (гиперемии) и отражают патологическое увеличение объема циркулирующей крови в пораженной системе органов, органе, ткани. Кроме того, выделяют артериальное малокровие, рассматриваемое в следующей лекции.

Артериальная гиперемия — *увеличение кровенаполнения органов и тканей в результате увеличения притока артериальной крови.*

Выделяют следующие ее виды:

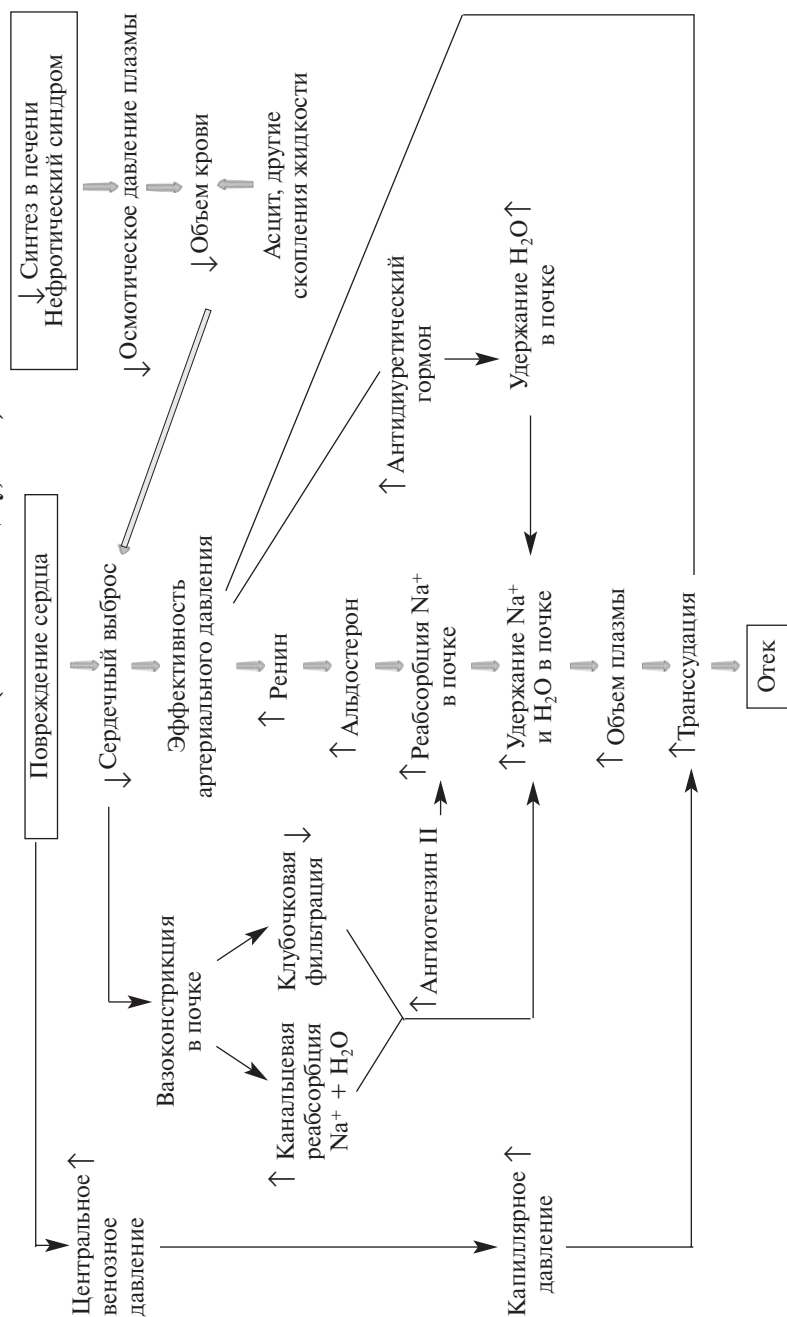
- *общая* — возникает при увеличении объема циркулирующей крови (плетора) или количества эритроцитов (эритремия);
- *местная* — может быть физиологической (рабочей, от воздействия физических факторов, например, при жаркой погоде, а также рефлекторной) и патологической:
 - *воспалительная* — один из признаков воспаления;
 - *посттравматическая* — формируется после устранения фактора, вызвавшего сдавление артерии (снятие жгута, удаление асцита или большой полостной опухоли), что приводит к малокровию (ишемии) соседних органов;
 - *дискомпрессионная*, или *вакатная* (от лат. *vacuus* — пустой) — обусловлена падением барометрического давления, например, при постановке медицинских банок; быстром удалении жидкости при асците или гидротораксе; при кессонной болезни, возникшей в результате быстрого подъема с глубины, после разгерметизации самолетов, барокамер, сочетается с кровоизлияниями и газовой эмболией в пораженных тканях.

Кроме того, выделяют и другие, сравнительно редко встречающиеся виды артериальной гиперемии: *ангионевротическую* (возникающую при нарушении иннервации), *коллатеральную* (развивающуюся при затруднении оттока крови по магистральному сосуду), *при артериовенозном шунте* (образующемся при ранениях, а также при незаращенном боталловом протоке, овальном окне в сердце, когда артериальная кровь поступает в вены).

Гиперемизированные ткани приобретают красноватый оттенок, их температура повышается. Артериальная гиперемия самостоятельного значения в патологии не имеет, хотя наблюдаются отдельные случаи развития миелоцитарного лейкоза у больных с эритремией.

Венозное полнокровие (венозный застой) — *увеличение кровенаполнения органов и тканей в результате уменьшения оттока крови при неизменном или незначительно уменьшенном ее притоке.* Может быть острым и хроническим, общим и местным.

Механизмы отека (по М.А.Пальцеву, 2000)



Общее венозное полнокровие — часто встречающееся патологическое состояние, развивающееся при патологии сердца и отражающее острую или хроническую сердечно-сосудистую недостаточность, возникающую, например, при инфаркте миокарда, остром миокардите или хронической ишемической болезни сердца, пороках и опухолях сердца, кардиомиопатиях. Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность наиболее часто встречается в пожилом возрасте, достигая 10% по распространенности у лиц старше 75 лет.

Снижение сердечного выброса в результате поражения желудочка ведет к увеличению его диастолического объема, повышению давления и объема крови в соответствующем предсердии и расположенной выше венозной системе. В случаях левожелудочковой сердечной недостаточности венозный застой отмечается в малом круге кровообращения (в легких), тогда как при правожелудочковой недостаточности поражаются органы и ткани большого круга кровообращения. Однако, как правило, сравнительно быстро (в течение нескольких недель, месяцев, а тем более при хронических заболеваниях сердца) изменения генерализованно захватывают всю венозную систему.

Независимо от вызвавшей ее причины сердечно-сосудистая недостаточность (схема 4.2) сопровождается задержкой почками натрия и воды (прежде всего из-за активации альдостерона), что ведет согласно закону Старлинга к компенсаторному усилению сократимости миокарда вследствие увеличения нагрузки и его растяжения. Происходит активация нервных и эндокринных регуляторных механизмов, направленных на увеличение минутного сердечного выброса крови. Это прежде всего рефлекторная тахикардия, стимулируемая катехоламинами, поддержание сосудистого тонуса (артериального давления) под воздействием ангиотензина и вазопрессина. Кроме того, спазм артериол препятствует на первых порах распространению венозного застоя на микроциркуляторное русло (капилляры и вены). Однако в последующем задержка ионов натрия и воды способствует увеличению объема циркулирующей крови и еще большему венозному застою в легких, отекам, тканевой гипоксии. Активация нервных и эндокринных факторов повышает также потребление тканями кислорода, увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление. Нарастает уровень эндотелинов, предсердного натрийуретического пептида, брадикининов и простагландинов, усугубляющих состояние сердечно-сосудистой системы. Соответствующие отделы сердца при этом подвергаются повышенной нагрузке, *рабочей гипертрофии*, компенсирующей на первых порах возникающие гемодинамические сдвиги. В последующем происходит истощение адаптивных

Механизмы сердечно-сосудистой недостаточности



возможностей миокарда, полости сердца расширяются, развивается *эксцентрическая гипертрофия сердца*, отражающая формирующуюся декомпенсацию органа.

Острое общее венозное полнокровие. Вследствие недостатка кислорода в венозной крови в тканях развиваются гипоксия и ацидоз, повышается сосудистая проницаемость, прежде всего в микроциркуляторном русле, что приводит к плазматическому пропитыванию и отеку, дистрофическим, а в тяжелых случаях

и некротическим изменениям, к множественным диапедезным кровоизлияниям (схема 4.3). Следует отметить, что прежде всего поражаются органы, депонирующие кровь — легкие, печень, кожа с подкожной клетчаткой, почки, селезенка, но вследствие структурно-функциональных особенностей развивающиеся в них изменения отличаются друг от друга.

В *легких* развиваются отек (*кардиогенный отек*) и точечные кровоизлияния преимущественно в субплевральных (наиболее удаленных от магистрального кровотока) отделах, что способствует прогрессированию гемодинамических нарушений и легочной недостаточности.

В *почках* вследствие ишемии происходит сброс крови по юкстамедуллярному шунту, приводящий к малокровию коры и полнокровию мозгового вещества, дистрофии и в тяжелых случаях некрозу эпителия проксимальных и дистальных канальцев. В последнем случае развивается *острая почечная недостаточность (некротический нефроз)*.

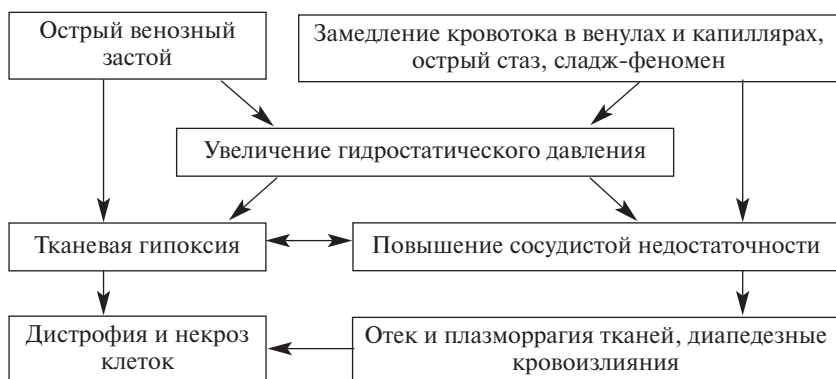
В *печени* отмечается полнокровие, значительное расширение венозных сосудов центральных отделов долек с возможными кровоизлияниями и некрозом центролобулярных гепатоцитов.

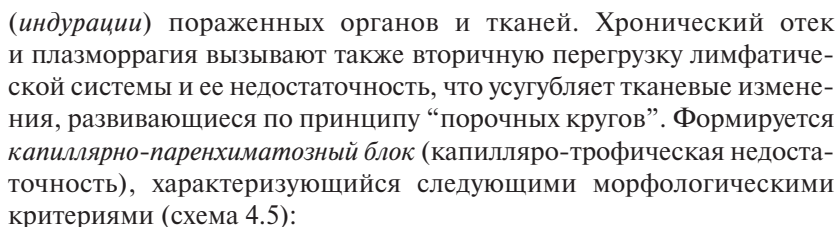
Селезенка за счет заполнения кровью синусов увеличена, с гладкой капсулой, с поверхности разреза обильно стекает кровь.

Хроническое общее венозное полнокровие характеризуется теми же процессами, что и острое, а также атрофией паренхимы и склерозом стромы (схема 4.4) за счет активации фибробластов и разрастания соединительной ткани, приводящей к уплотнению

Схема 4.3

Морфогенез изменений при остром венозном застое





- 63

Развитие капиллярно-паренхиматозного блока



нарушает обмен веществ в сосудистой стенке и окружающих тканях, усугубляет недостаточность лимфатической системы, что обуславливает нарастающую дистрофию, атрофию паренхиматозных клеток и склероз стромы органов и тканей.

2. *Преобразование истинных капилляров в емкостные (депонирующие) вследствие хронического венозного застоя.* Полнокровные истинные капилляры удлинняются, становятся извитыми, просвет их расширяется, так что эритроциты располагаются в них не в один, а в два ряда. Одновременно происходит очаговая пролиферация капилляров, в связи с чем их плотность в пораженных тканях возрастает. Также дилатируют посткапилляры и венулы, трансформирующиеся в мелкие вены. В результате количество истинных капилляров в ткани уменьшается, значительное количество артериальной крови поступает по магистральным микрососудам сразу в венозную систему, что еще больше увеличивает гипоксические и метаболические изменения в тканях, чему способствует формирующаяся хроническая недостаточность лимфатических капилляров.

3. *Скорости развития и выраженности описанных изменений способствуют первичный дефицит истинных капилляров, наблюдаемый у недоношенных детей, а также генетические особенности того или иного больного.* Этот критерий отражает незрелость микроциркуляторного русла и обменного звена микрогемодинамики. Так, при недоношенности отмечается централизация микроциркуляции с понижением капиллярного кровотока и транскапиллярного обмена. Значительно большее значение и распространение имеет программируемая редукция истинных капилляров, носящая системный характер и наблюдаемая при старении. У пожилых лиц, как и в условиях патологии, поражение микрососудов, начинаясь с дистально расположенных капилляров, захватывает пре-, посткапилляры, а также магистральные капилляры, артериоло-артериоларные, веноуло-веноулярные и артериоло-веноулярные анастомозы с формированием еще большей централизации микрогемодинамики и нарастающей трофической и кислородной недостаточности тканей.

Следует отметить, что централизация микроциркуляторного кровообращения первоначально имеет компенсаторное значение, так как способствует разгрузке периферических капилляров. Однако со временем длительная тканевая гипоксия вызывает необратимые некротические, атрофические и склеротические изменения. Наличие депонирующих капилляров, артериоло-веноулярных и других коллекторов ведет к значительной перегрузке венозного русла, дилатации просвета микрососудов, их атонии и, в конечном счете, к еще большей венозной гиперемии. Получается замкнутый порочный круг, разорвать который возможно лишь на начальных стадиях его формирования.

Вследствие названных причин при хроническом общем венозном полнокровии развиваются следующие изменения:

- *в коже и подкожной клетчатке*, особенно нижних конечностей, наблюдаются расширение и полнокровие венозных сосудов (*цианоз*), отек вплоть до *анасарки*, атрофия эпидермиса, склероз собственно дермы, застой лимфы. В дистальных отделах конечностей и в ногтевых ложах из-за развитой венозной сети отмечается *acroцианоз*. На фоне хронического венозного застоя часто развиваются длительно не заживающие и трудно поддающиеся лечению *трофические язвы стоп и голеней*;
- *в серозных полостях* из-за скопления отечной жидкости (транссудата) развивается *гидроторакс, гидроперикард и асцит*. По сравнению с другими видами транссудата асцитическая жидкость богата белками, прежде всего альбумином, а также содержит глюкозу, натрий и калий;

- в *печени* отмечается развитие *мускатной печени*, напоминающей по своему виду срез мускатного ореха. Орган увеличен в размерах, плотноватой консистенции, с закругленными краями. Венозная гиперемия и кровоизлияния в центральных отделах долек, атрофия и некроз центролобулярных гепатоцитов, а также жировая дистрофия печеночных клеток на периферии долек придают печени на разрезе пестрый вид за счет чередования темно-красных и желтовато-коричневых участков. Дальнейшему распространению венозной крови из центральной части препятствует более высокое давление в системе печеночной артерии на периферии дольки. Хроническая гипоксия приводит к разрастанию соединительной ткани по ходу синусоидов (*капилляризации синусоидов*), являющейся отражением развития капиллярно-паренхиматозного блока, увеличивающего кислородную недостаточность и метаболические нарушения. В финале формируется *мускатный фиброз*, а затем и *мускатный (кардиальный) мелкоузловой цирроз печени*;
- в *легких* вследствие диапедеза эритроцитов из гиперемизированных венозных сосудов развивается *гемосидероз*, а также диффузное разрастание соединительной ткани в межальвеолярных перегородках, вокруг бронхов и сосудов, что придает органам буроватую окраску и плотную консистенцию — *бурая индурация легких*. В мокроте больного при микроскопическом исследовании обнаруживают гемосидерофаги, получившие название *клеток сердечной недостаточности*, или *сердечных пороков*. Выраженные склеротические процессы обусловлены не только хронической гипоксией, но и резорбционной, а затем и механической (из-за “забивания” просвета лимфатических капилляров сидерофагами) недостаточностью лимфатической системы, а также склерогенным эффектом SH-ферритина, входящего в состав гемосидерина, обладающего к тому же вазопаралитическим действием, еще больше увеличивающим венозный застой;
- в *почках* развивается *цианотическая индурация*, обусловленная венозным застоем и лимфостазом, особенно выраженными вследствие сброса крови в мозговое вещество по юкта-медуллярному шунту. Органы увеличены в размерах, плотные, синюшные. Снижение ударного объема сердечного выброса при хронической сердечно-сосудистой недостаточности приводит к уменьшению почечного кровотока, что наряду с капиллярно-паренхиматозным блоком увеличивает тканевую гипоксию, стимулирует ренин-ангиотензиновую систему (спазм внутрипочечных артериальных сосудов) и еще больше нарушает метаболические процессы (дистрофия эпителия канальцев), и активирует склероз стромы органов;

- в селезенке отмечается увеличение размеров (*застойная спленомегалия*), уплотнение, синюшная окраска, отсутствие соскоба пульпы, что получило название *цианотическая индурация селезенки*. При гистологическом исследовании фолликулы атрофичны, красная пульпа склерозирована, полнокровна. Особенно выражены эти изменения при портальной гипертензии, вызванной мускатным фиброзом или кардиальным циррозом печени.

Местное венозное полнокровие. В пораженных органах и тканях отмечаются в зависимости от продолжительности процесса острые или хронические изменения, аналогичные общему венозному полнокровию. По этиологии выделяют 3 его разновидности:

- *обтурационное*, обусловленное закрытием просвета вены тромбом, эмболом, воспалительным процессом. Может быть как острым, так и хроническим;
- *компрессионное*, возникающее при остром или хроническом сдавлении вены извне жгутом, опухолью, разрастающейся рубцовой тканью;
- *коллатеральное*, формирующееся при затруднении оттока крови по магистральному венозному сосуду.

Например, при портальной гипертензии вследствие цирроза печени происходит сброс крови по порто-кавальным анастомозам с развитием венозной гиперемии и варикозного расширения вен пищевода, кардиального отдела желудка, геморроидального сплетения, вен передней брюшной стенки (“голова медузы”). При этом отмечается также развитие асцита и застойной спленомегалии, характеризующейся значительным увеличением массы селезенки (до 700 г и более), расширением синусоидов, заполненных кровью, гемосидерозом и склерозом пульпы. Портальная гипертензия возникает при любом диффузном склеротическом процессе в печени, приводящем к сдавлению ее микроциркуляторного русла. В результате прохождения крови из воротной вены в печеночную затрудняется, формируется венозный застой печени.

Значение местного венозного полнокровия заключается также в возможности развития красных (венозных) инфарктов, например, в селезенке при тромбозе или остром сдавлении селезеночной вены. При пилефлебите, тромбозе печеночной вены, аномалии ее развития, сдавлении опухолью, паразитом, фиброзными спайками (синдром или болезнь Бадда—Киари, G. Budd H.—Chiari) может развиваться местное острое или хроническое венозное полнокровие с формированием в последнем случае мускатной печени, а затем мускатного фиброза и цирроза органа.

Нарушения гемостаза. Комплекс механизмов, поддерживающий кровь в жидком состоянии, без ее свертывания в просвете сосуда или просачивания через сосудистую стенку, получил название гемостаза. Так как патологические состояния, связанные со свертыванием крови разбираются в следующей лекции, то здесь следует рассмотреть другие изменения, связанные с нарушениями гемостаза.

Кровотечением (геморрагией, от греч. *haima* — кровь и *rhein* — течь) называется выход крови за пределы сосудистого русла или сердца в окружающую среду (наружное кровотечение) или в полости тела, просвет полого органа (внутреннее кровотечение). Примерами наружного кровотечения являются *метроррагия* (маточное), *мелена* (кишечное), а внутреннего — *гемоперикард*, *гемоторакс*, *гемоперитонеум* и *гемартроз* (в полость перикарда, плевры, брюшной полости или сустава соответственно).

В зависимости от источника кровотечения делятся на артериальные, венозные, артериально-венозные (смешанные), капиллярные, паренхиматозные (капиллярные из паренхиматозных органов) и сердечные.

Частным видом кровотечения является *кровоизлияние*, при котором кровь накапливается экстравазально в тканях. Различают четыре его разновидности:

- *гематома* — кровоизлияние с нарушением целостности тканей и образованием полости;
- *геморрагическое пропитывание (инфильтрация)* — кровоизлияние с сохранением целостности ткани;
- *кровоподтек (синяк)* — плоскостное кровоизлияние в коже, подкожной клетчатке, слизистых оболочках;
- *петехии* — точечные кровоизлияния в коже, слизистых и серозных оболочках, внутренних органах.

Множественные петехиальные кровоизлияния, сливающиеся между собой в более крупные по размерам, называют *геморрагической пурпурой*, а кровоподтек до 2 см диаметром — *экхимозом*.

К механизмам развития как кровотечений, так и кровоизлияний относят:

- *разрыв* (haemorrhagia per rhexin), возникающий вследствие травм неизмененного сосуда или некроза (разрыв сердца при инфаркте миокарда), воспаления (сифилитический мезаортит с разрывом аорты), аневризмы пораженной сосудистой стенки;
- *разъедание* (haemorrhagia per diabrosin), или аррозивное кровотечение, развивающееся при разрушении сосудистой стенки воспа-

лением (чаще гнойным), злокачественной опухолью, некрозом (казеозный некроз в кровоточащей туберкулезной каверне), воздействии химических веществ (желудочный сок может вызвать кровотечение из язвы желудка), прорастании ворсинами хориона сосудов маточной трубы при внематочной беременности;

- *диapedез* (haemorrhagia per diapedesin, от греч. dia — через, pedao — скачу), отличающийся выходом крови за счет повышения сосудистой проницаемости, как правило, сохраненных сосудов микроциркуляторного русла при тяжелой гипоксии, интоксикации, инфекции, различных коагулопатиях, геморрагических диатезах. Сравнительно часто диapedезные кровоизлияния развиваются при гипертоническом кризе, системных васкулитах, лейкозах, гемофилии, уремии.

Склонность к спонтанным кровотечениям или кровоизлияниям в ответ даже на незначительное повреждение получило название *геморрагического диатеза*. Такое состояние связано с качественными или количественными изменениями тромбоцитов, недостаточностью гемокоагуляции, патологической ломкостью или повышенной проницаемостью сосудистой стенки как наследственными, так и приобретенными.

Основными причинами кровотечений (кровоизлияний) являются:

1. *Повышенная ломкость сосудистой стенки* отмечается при врожденных ее дефектах, инфекциях и интоксикациях, гипо- и авитаминозах, стероидной терапии;
2. *Дефекты тромбоцитов*. К ним относятся тромбоцитопении любого генеза, наследственные или приобретенные ослабления адгезии (болезни фон Виллебранда, Бернара-Сулъе, наследственный геморрагический диатез и др.), ослабленная агрегация или уменьшение секреции тромбоцитов;
3. *Недостаточность факторов коагуляции врожденного* (гемофилия А по фактору VIII, гемофилия В по фактору IX, болезнь фон Виллебранда, по другим факторам свертывания крови) или чаще приобретенного происхождения (при заболеваниях печени, дефиците витамина К, некоторых иммунных поражениях);
4. *Избыточная внутрисосудистая коагуляция*, например, при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови — ДВС-синдроме (см. следующую лекцию).

Исход кровоизлияний может быть благоприятным (рассасывание излившейся крови, организация, инкапсуляция, образование “ржавой” кисты) и неблагоприятным (нагноение при присоединении инфекции).

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

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

Шок — тяжелое патологическое состояние, характеризующееся циркуляторным коллапсом (острой недостаточностью кровообращения) после сверхсильного воздействия на гемостаз. Различают гиповолемический, кардиальный, септический и сосудистый типы шока.

Гиповолемический шок обусловлен быстрым уменьшением на 20% и более объема циркулирующей крови, что отмечается при острой кровопотере, обезвоживании. Так, потеря жидкости и электролитов возможна при обширных ожогах (вследствие выхода плазмы из поврежденных микроциркуляторных сосудов), при тяжелой рвоте, профузной диарее.

Кардиальный шок развивается в ответ на снижение ударного объема при поражении сердца, наблюдается при инфаркте миокарда, тяжелом миокардите, острой митральной или аортальной недостаточности, тромбозе протезированного клапана, разрыве межжелудочковой перегородки, гемотампонаде сердечной сорочки. Выраженное падение артериального давления приводит к значительному снижению кровенаполнения тканей, аналогичному гиповолемическим изменениям.

Септический (токсико-инфекционный) шок возникает при наличии инфекции, вызванной грамотрицательной (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* и др.) реже грамположительной (стафило-, стрепто-, пневмококки) микрофлорой. Выделяемые токсины (прежде всего эндотоксины) активируют системы комплемента, коагуляции, фибринолиза, а также тромбоциты и нейтрофилы. В результате стимулируются образование оксида азота (мощного вазодилатора), фактора некроза опухолей α , интерлейкинов, вызывающих острую недостаточность кровообращения.

Сосудистый (перераспределительный) шок может быть нейрогенным (травматическим, болевым, при повреждении спинного мозга, как осложнение наркоза) или анафилактическим, вызванным генерализованными реакциями гиперчувствительности. Вследствие выраженной вазодилатации, повышения проницаемости капилляров и артериовенозного сброса происходит перераспределение внутрисосудистого объема крови, сопровождающееся значительным снижением общего периферического сосудистого сопротивления.

Шок в своем развитии проходит три стадии:

1. *Непрогрессирующая (ранняя) стадия шока* характеризуется снижением давления крови и объема сердечного выброса с сохранением относительно нормального кровенаполнения жизненно важных органов. Это происходит за счет компенсаторной вазоконстрикции сосудов, прежде всего кожи и кишечника. При истощении адаптивных механизмов шок переходит в следующую стадию;
2. *Прогрессирующая стадия шока* отличается выраженной клинической симптоматикой, глубоким коллапсом, обусловленным пони-

женным кровенаполнением всех органов и тканей (тканевой гипоперфузией из-за увеличивающейся артериальной дилатации), развитием метаболических и циркуляторных расстройств.

3. В *необратимую стадию шока* наблюдается выраженная недостаточность кровообращения на уровне микроциркуляторного русла с нарушением целостности сосудистой стенки, быстро нарастающей полиорганной недостаточностью, заканчивающейся смертью больного.

При морфологическом исследовании отмечаются генерализованные дистрофические и некротические изменения, явления ДВС-синдрома (петехиальные кровоизлияния, стаз, тромбы в микроциркуляторном русле). Помимо этого в связи с особенностями строения и функционирования различных органов в каждом из них возникают своеобразные изменения — *шоковые органы*. Так, для шоковой почки характерно развитие *некротического нефроза* (некроза эпителия извитых канальцев). *Шоковое легкое* проявляется очагами ателектазов, серозно-геморрагического отека, иногда с выпадением нитей фибрина (*гигалиновые мембраны*). В мозгу возникает *ишемическая энцефалопатия*, проявляющаяся отеком, точечными кровоизлияниями и очагами некроза. В сердце наблюдают мелкие, преимущественно субэндокардиальные очаги кровоизлияний и некроза миокарда, жировую дистрофию кардиомиоцитов с явлениями их пересокращения. В *корковом слое надпочечников происходит уменьшение вплоть до полного исчезновения липидов*, использующихся для синтеза стероидных гормонов. В *желудочно-кишечном тракте* обнаруживают кровоизлияния, эрозии и острые язвы в слизистой оболочке. *Шоковая печень* отличается жировой дистрофией гепатоцитов, а в отдельных случаях даже их центрлобулярным некрозом.

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

Нарушения лимфообращения. Недостаточность лимфатической системы делится на механическую, динамическую и резорбционную.

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

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

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

Лимфостаз — *остановка тока лимфы*. Встречается при недостаточности лимфатической системы. Общий лимфостаз возникает при общем венозном застое, так как одним из ведущих факторов, определяющих отток из лимфатических сосудов (в частности, грудного протока) в вены, является разница давления между лимфой и кровью. Регионарный лимфостаз формируется при местной венозной гиперемии, обтурации паразитами крупных лимфатических сосудов или сдавлении их опухолью.

К последствиям лимфостаза относят *лимфедему* — лимфатический отек, сочетающийся с хилезом серозных полостей, придающим жидкости молочный белый цвет (хилезный асцит, хилоторакс). Могут возникать *хилезные кисты*, *лимфатические свищи* (наружные или внутренние, образующиеся после травмы тканей с лимфостазом), *лимфовенозные шунты*, *лимфатические тромбы*, состоящие из белковых коагулятов и закрывающие просвет сосудов, *лимфангиоэктазии* (неравномерные расширения лимфатических сосудов, содержащие свернувшуюся лимфу).

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

Оснащение лекции

Макропрепараты: мускатная печень, бурая индукция легких, цианотическая индукция почки, цианотическая индукция селезенки, гематома головного мозга, петехии (диapedезные кровоизлияния) головного мозга, “ржавая” киста головного мозга, шоковая почка.

Микропрепараты: венозное полнокровие кожи, мускатная печень (гематоксилин и эозин), мускатная печень (эритрозин), бурая индукция легких (гематоксилин и эозин), бурая индукция легких

(реакция Перлса), кровоизлияние в головной мозг, гиалиноз сосудов селезенки, фибриноидный некроз артериолы почки, некроз эпителия извитых канальцев почки, шоковое легкое.

Электронограммы: капилляризация синусоидов, пиноцитоз, плазматическое пропитывание сосудистой стенки.

Лекция № 5

РАССТРОЙСТВА КРОВООБРАЩЕНИЯ: ГЕМОСТАЗ, СТАЗ, ТРОМБОЗ, ДВС-СИНДРОМ, ЭМБОЛИЯ, ИШЕМИЯ, ИНФАРКТ

Нормальное состояние крови в сосудистом русле поддерживается гемостазом, отражающим взаимодействие четырех систем: коагуляции, фибринолиза, эндотелиальных клеток и тромбоцитов (схема 5.1).

Коагуляция (свертывание) крови осуществляется каскадом ферментных воздействий, направленных на превращение растворимого белка плазмы фибриногена в нерастворимый фибрин, что происходит в результате действия плазменных факторов свертывания крови (табл. 5.1). В коагуляции выделяют внутреннюю и внешнюю системы, тесно связанные между собой и объединяющиеся на стадии образования активного фактора X.

Внутренняя система коагуляции активируется при контакте плазмы крови с отрицательно заряженной поверхностью, в частности, с базальной мембраной сосуда, коллагеновыми волокнами. В месте повреждения сосудистой стенки откладывается фактор XII, превращающий прекалликреин (фактор Флетчера) в активный фермент калликреин, который, в свою очередь, активизирует высокомолекулярный кининоген (фактор Фитцджеральда—Фложе) и всю систему кинина. В ответ формируется протеолитический вариант фактора Хагемана — XIIa, активирующий дальнейшую ступень коагуляции и систему фибринолиза, прежде всего факторы X, II. В результате возникает стандартный полимер фибрина.

Фактор XII вследствие своей мультидоменной структуры активирует плазминоген, подобно калликреину освобождает брадикинин из высокомолекулярного кининогена, активирует фактор VII, вызывает агрегацию нейтрофилов и освобождение их эластазы, участвующей в повреждении эндотелия. При различных заболеваниях, связанных с активацией внутренней системы коагуляции (брюшной тиф, нефротический синдром, септицемия и др.), уровень фактора XII значительно снижается из-за перехода его в активную форму XIIa, что способствует нарушению свертывания крови.

Табл.5.1

Основные плазменные факторы гемостаза

Фактор	Место синтеза	Функция активной формы
I. Фибриноген	Гепатоциты	Образует полимер фибрина
II. Протромбин	Гепатоциты	Образование тромбина, активирует факторы V, VII, XII, хемотаксис моноцитов, синтез простациклина, протеина C и S
III. Тканевой фактор (тромбопластин) легкие	Эндотелиоциты, фибробласты, мозг, плацента,	Кофактор фактора VIIa
IV. Кальций	—	Связь с фосфолипидами, полимеризация фибринмономера, активация тромбоцитов
V. Проакцелерин эндотелиоциты, тромбоциты, моноциты	Гепатоциты,	Кофактор фактора Ха
VII. Проконвертин	Гепатоциты	Активация фактора Ха (внешняя система коагуляции)
VIII. Антигемофильный фактор A (фактор Виллебранда)	Печень, селезенка, почки, эндотелиоциты, мегакариоциты	Кофактор фактора IXa, способствует адгезии тромбоцитов. В плазме в комплексе с фактором Виллебранда
IX. Антигемофильный фактор B (Кристмаса)	Гепатоциты	Адгезия тромбоцитов, активация фактора X
X. Фактор Стюарда—Проуэра	Гепатоциты	Образование тромбина
XI. Предшественник плазменного тромбопластина	Макрофагальная система	Активация фактора IX, освобождение брадикинина
XII. Фактор Хагемана	Гепатоциты	Активация факторов XI, VII, перехода прекалликреина в калликреин, системы комплемента (C ₁), агрегации нейтрофилов, освобождения эластазы
XIII. Фибрин-стабилизирующий фактор (Лаки—Лоранда)	Гепатоциты, тромбоциты	Полимеризация фибрина

Внешняя система коагуляции “запускается” при повреждении эндотелия и внесосудистых тканей, освобождающем тканевой фактор (тромбопластин, фактор III — апопротеино-липидный комплекс, содержащийся в цитоплазматических мембранах). При этом происходит связывание факторов VII, X и IV (ионов кальция), активация фактора X, что замыкает каскадный механизм, направленный на образование тромбина и фибрина. Последний стабилизируется под воздействием трансглутаминазы фактора XIII (активирующегося тромбином), связывающей молекулы фибрин-мономера в фибрин-полимер через остатки лизина и глютаминовой кислоты.

Существует ряд ингибиторов коагуляции. Так, антитромбин III, синтезируемый гепатоцитами и эндотелиоцитами, тормозит образование тромбина, действие факторов Xa, IXa, XIa, XII, калликреина и плазмина, причем гепарин выступает в качестве катализатора этих процессов. Плазменные протеины C (образуется в гепатоцитах) и S (образуется в гепатоцитах и эндотелиоцитах) инактивируют факторы Va и VIIa и вызывают образование нековалентных комплексов комплемента, не обладающих кофакторной активностью.

Фибринолиз — это система разрушения возникающих в сосудистом русле коагулятов и агрегатов крови. Происходит активация плазминогена с образованием протеолитического фермента плазмина, который разрушает фибрин/фибриноген, факторы коагуляции V, VIII. Следует отметить, что фибринолиз начинает действовать одновременно с внутренней системой коагуляции, так как активируется фактором XII, калликреином и высокомолекулярным кининогеном. Существуют тканевой и урокиназный активаторы плазминогена. Тканевой активатор, вырабатываемый эндотелиоцитами, растворяет фибрин, что препятствует образованию тромба. Урокиназный активатор, синтезируемый эндотелиоцитами и внесосудистыми клетками, участвует не только в растворении внеклеточного матрикса, а также в процессах воспаления, инвазии злокачественных опухолей и в фибринолизе.

Эндотелиоциты и тромбоциты синтезируют ингибитор активации плазминогена I, подавляющий тканевой и урокиназный активаторы, тогда как α_2 -плазмин ингибирует плазмин. Следовательно, фибринолитическая активность регулируется этими двумя противоположными по действию системами, обеспечивающими разрушение излишков фибрина и образование продуктов его деградации. Усиление фибринолиза, также как и подавление коагуляции, приводит к повышенной кровоточивости сосудов.

Эндотелий в коагуляции и фибринолизе. Гемостаз во многом определяется состоянием эндотелиоцитов, вырабатывающих биологически активные вещества, влияющие на коагуляцию, фибринолиз и кровоток. Так, гликопротеин тромбомодулин обеспечивает скольжение крови по поверхности эндотелия, препятствуя ее свертыванию и увеличивая, в частности, скорость активации протеина С в тысячу раз. С другой стороны, эндотелиоциты образуют факторы коагуляции V, VIII, III, XII и адгезирующий белок фибронектин (табл.5.2). Возникает *тромбогеморрагическое равновесие* (схема 5.2). Любое повреждение эндотелия приводит к сдвигу этого равновесия в сторону коагуляции, тем более что обнажение субэндотелиальных структур (коллаген, эластин, фибронектин, гликозаминогликаны, ламинин и др.) активизирует процессы свертывания крови.

Тромбоциты. Через несколько секунд после повреждения эндотелия к обнажившейся базальной мембране сосуда прилипают тромбоциты, что получило название *адгезии*. Этот процесс зависит от фактора VIII, соединяющего гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов с коллагеном базальной мембраны сосуда или стромы. Тромбоциты заполняют небольшой дефект эндотелия, способствуя его дальнейшему заживлению. Более крупный участок повреждения закрывается тромбом, формирование которого направлено на предотвращение кровопотери. Адгезия тромбоцитов “запускает” и два последующих процесса: их секрецию и агрегацию.

Схема 5.2

Анти- и протромботические продукты эндотелия

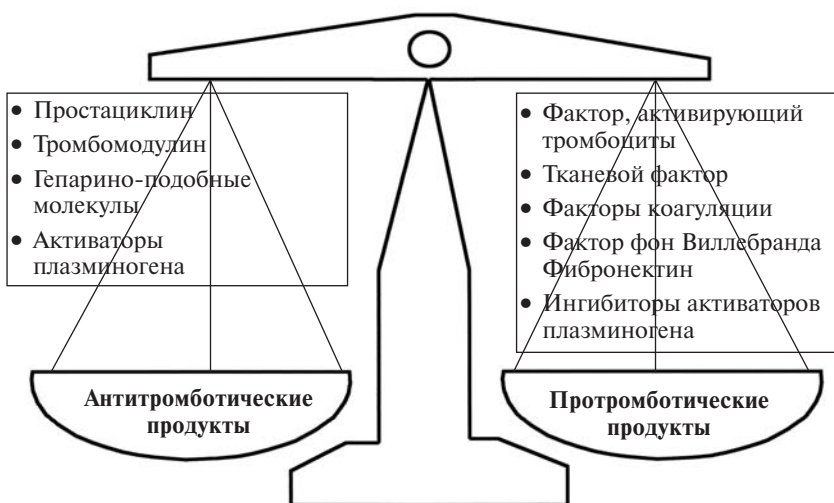


Табл. 5.2

Вещества, выделяемые эндотелиальными клетками и участвующие в гемостазе и регуляции кровотока

Вещество	Направленность действия
<i>Регуляция коагуляции</i>	
Факторы V, VIII, III	Факторы коагуляции
Гепариноподобные молекулы, тромбомодулин, белок S	Направлены на антикоагуляцию
Фактор, активирующий тромбоциты Коллаген базальных мембран	Обеспечивают активацию тромбоцитов
Простациклин Аденозиндифосфатаза Оксид азота	Способствуют инаktivации тромбоцитов
Тканевой инактиватор плазминогена	Обеспечивает фибринолиз
Ингибитор активатора плазминогена	Тормозит фибринолиз
<i>Регуляция кровотока</i>	
Эндотелин I Ангиотензинпревращающий фермент	Вазоконстрикторы
Оксид азота Простациклин	Вазодилаторы

Секреция тромбоцитов приводит к освобождению из α -гранул фибриногена, фибронектина, тромбоцитарного фактора роста, β -тромбомодулина. В это же время из плотных гранул выделяются ионы кальция, аденозиндифосфатаза, гистамин и серотонин. Активируется расположенный на поверхности тромбоцитов фактор III (тромбопластин), запускающий внутреннюю систему коагуляции. Образуются метаболиты арахидоновой кислоты, например, тромбоксан A_2 — сильный, но короткоживущий (до 30 сек) вазоконстриктор.

Агрегация тромбоцитов регулируется тромбоксаном A_2 , аденозиндифосфатазой и тромбином. Воздействие последнего на фибриноген приводит к формированию полимера фибрина. Ингибитором агрегации тромбоцитов (но не их адгезии) является вырабатываемый клетками эндотелия простагландин I_2 , который обладает сильным и продолжительным (до 2 мин) сосудорасширяющим действием. Нарушение равновесия между регуляторами функционирования тромбоцитов ведет к тромбозу или кровотечению.

Стаз (от лат. *stasis* — остановка) — *остановка кровотока в сосудах микроциркуляторного русла (прежде всего в капиллярах, реже — в венах)*. Остановке крови обычно предшествует ее замедление (*престаз*). Причинами стаза являются инфекции, интоксикации, шок, длительное искусственное кровообращение, воздействие физических факторов (холодовой стаз при обморожениях). В патогенезе стаза основное значение имеет изменение реологических свойств крови в микрососудах вплоть до развития *сладж-феномена* (от англ. *sludge* — тина), для которого характерно слипание форменных элементов крови, прежде всего эритроцитов, что вызывает значительные гемодинамические нарушения. Сладжирование эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов возможно не только в микроциркуляторном русле, но и в крупных сосудах. Оно приводит, в частности, к увеличению скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Остановка кровотока приводит к повышению сосудистой проницаемости капилляров (и венул), отеку, плазморрагии и нарастающей ишемии.

Значение стаза определяется его локализацией и продолжительностью. Так, острый стаз большей частью приводит к обратимым изменениям в тканях, но в головном мозге способствует развитию тяжелого, иногда смертельного отека с дислокационным синдромом, отмечаемым, например, при коме. В случаях длительного стаза возникают множественные микронекрозы, диапедезные кровоизлияния.

Тромбоз (от греч. *thrombus* — сверток, сгусток) — *прижизненное свертывание крови в просвете сосудов или полостях сердца*. Являясь одним из важнейших защитных механизмов гемостаза, тромбы могут полностью или частично закрывать просвет сосуда с развитием в тканях и органах значительных нарушений кровообращения и тяжелых изменений вплоть до некроза.

Выделяют общие и местные факторы тромбообразования. Среди общих факторов отмечают нарушение соотношения между системами гемостаза (свертывающей и противосвертывающей системами крови), а также изменения качества крови (прежде всего ее вязкости). Последнее наблюдается при тяжелой дегидратации организма, увеличении содержания грубодисперсных белковых фракций (например, при миеломной болезни), при гиперлипидемии (при тяжелом сахарном диабете). К местным факторам относят нарушение целостности сосудистой стенки (повреждение структуры и нарушение функции эндотелия), замедление и нарушение (завихрения, турбулентное движение) кровотока.

Наиболее часто тромбы развиваются у послеоперационных больных, находящихся на длительном постельном режиме, при хро-

нической сердечно-сосудистой недостаточности (хроническом общем венозном застое), атеросклерозе, злокачественных новообразованиях, врожденных и приобретенных состояниях гиперкоагуляции, у беременных.

Выделяют следующие *стадии тромбообразования*:

- **Агглютинация тромбоцитов.** Адгезия тромбоцитов к поврежденному участку интимы сосуда происходит за счет тромбоцитарного фибронектина и коллагенов III и IV типов, входящих в состав обнаженной базальной мембраны. Это вызывает связывание вырабатываемого эндотелиоцитами фактора Виллебранда, способствующего агрегации тромбоцитов и фактора V. Разрушаемые тромбоциты освобождают аденозиндифосфат и тромбоксан A_2 , обладающие сосудосуживающим действием и способствующие замедлению кровотока и увеличению агрегации кровяных пластинок, выбросу серотонина, гистамина и тромбоцитарного фактора роста. Следует отметить, что небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирин) блокируют образование тромбоксана A_2 , что лежит в основе профилактического лечения тромбообразования, применяемого, в частности, у больных ишемической болезнью сердца. Происходит активация фактора Хагемана (XII) и тканевого активатора (фактор III, тромбопластин), запускающих коагуляционный каскад. Поврежденный эндотелий активирует проконвертин (фактор VII). Протромбин (фактор II) превращается в тромбин (фактор IIa), что и вызывает развитие следующей стадии.
- **Коагуляция фибриногена.** Отмечается дальнейшая дегрануляция тромбоцитов, выделение аденозиндифосфата и тромбоксана A_2 . Фибриноген трансформируется в фибрин и процесс становится необратимым, так как формируется нерастворимый фибриновый сверток, захватывающий форменные элементы и компоненты плазмы крови с развитием последующих стадий.
- **Агглютинация эритроцитов.**
- **Преципитация плазменных белков.**

Свертывающая система крови функционирует в тесной связи с противосвертывающей. Фибринолиз начинается после превращения плазминогена в плазмин, который обладает выраженной способностью переводить фибрин из нерастворимой полимерной в растворимую мономерную форму. Кроме того, при этом разрушаются или инактивируются факторы свертывания V, VIII, IX, XI, что блокирует коагулянтную, кининовую и комплементарную системы.

Морфология тромба. В зависимости от строения и внешнего вида, в значительной мере определяемого особенностями и скоростью тромбообразования, выделяют белый, красный, смешанный и гиалиновый тромбы. *Белый тромб*, состоящий из тромбоцитов, фибрина и лейкоцитов, образуется медленно, при быстром кровотоке, как правило, в артериях, между трабекулами эндокарда, на створках клапанов сердца при эндокардитах. *Красный тромб*, в состав которого входят тромбоциты, фибрин и эритроциты, возникает быстро в сосудах с медленным током крови, в связи с чем встречается обычно в венах. *Смешанный тромб* включает в себя тромбоциты, фибрин, эритроциты, лейкоциты и встречается в любых отделах кровеносного русла, в том числе и полостях сердца, аневризмах. В этом тромбе отмечают наличие небольшой, тесно связанной с сосудистой стенкой *головки* (по строению белый тромб), *тела* (смешанный тромб) и рыхло прикрепленного к интиме *хвоста* (красный тромб). Последний может отрываться и служить причиной тромбоэмболий. *Гиалиновые тромбы* обычно множественные и в отличие от предыдущих формируются только в сосудах микроциркуляторного русла при шоке, ожоговой болезни, тяжелых травмах, ДВС-синдроме, обезвоживании организма, тяжелой интоксикации и т.п. В их состав входят преципитированные белки плазмы и агглютинированные форменные элементы крови, образующие гомогенную бесструктурную массу со слабой положительной гистохимической реакцией на фибрин.

По отношению к просвету сосуда тромбы разделяются на *пристеночные* (чаще всего по строению белые или смешанные, например на атеросклеротических бляшках) и *обтурирующие* (обычно красные). В первом случае хвост тромба растет против тока крови, тогда как во втором — может распространяться в любом направлении, хотя, как правило, по току крови, например, при тромбофлебитах. По течению можно выделить *локализованный* и *прогрессирующий* тромбы.

В зависимости от особенностей возникновения выделяют также *марантические тромбы* (от греч. — *marasmas* — изнурение, упадок сил), обычно смешанные по составу, возникающие при истощении, дегидратации организма, как правило, в поверхностных венах нижних конечностей, синусах твердой мозговой оболочки, а в ряде случаев у стариков, тогда их называют старческими; *опухолевые тромбы*, образующиеся при врастании злокачественного новообразования в просвет вены и разрастании там по току крови или при закупорке конгломератом опухолевых клеток просвета микрососудов. При истинной полицитемии встречаются красные тромбы в венах, тогда как при лейкозах в микрососудах часто обнаруживаются лейкоэмические

тромбы, состоящие из атипичных клеток и свернувшейся крови; *септические тромбы* — инфицированные смешанные тромбы в венах, развивающиеся при гнойных васкулитах, сепсисе.

Особым вариантом тромба является *шаровидный*, образующийся при отрыве от эндокарда левого предсердия большого с митральным стенозом. Вследствие значительного сужения левого атриовентрикулярного отверстия тромботические массы не могут выйти и, свободно двигаясь в камере сердца, увеличиваются в размерах, приобретают форму шара с гладкой поверхностью, так как отшлифовываются током крови и трением об эндокард. Этот тромб может закрыть отверстие клапана и остановку кровотока, что вызывает у больного обморок. После падения человека тромб может откатиться под действием силы тяжести и гемодинамика восстанавливается, больной приходит в сознание. В ряде случаев данное состояние напоминает частичную или полную поперечную атриовентрикулярную блокаду (синдром Морганьи—Адамса—Стокса, Morgagni G.B.—Adams R.A.—Stokes W.).

Исходы тромба можно разделить на две группы:

- благоприятные исходы — *организация*, то есть замещение тромба врастающей со стороны интимы грануляционной тканью (уже на 5-й день отмечается проникновение фибробластов), а затем и зрелой соединительной тканью, в ряде случаев сопровождающейся *канализацией* (начинается с 6—11-го дня) и *васкуляризацией* (заканчивается обычно через 5 нед) тромботических масс с частичным восстановлением кровотока. Возможно развитие *обызвестления* (флеболиты) и очень редко даже *оссификации* тромбов. Иногда отмечается *асептический аутолиз* тромба под действием фибринолитической системы (прежде всего пламина) и протеолитических ферментов макрофагов и нейтрофилов;
- неблагоприятные исходы — *тромбоэмболия* (возникающая при отрыве тромба или его части) и *септическое* (гнойное) *расплавление* при попадании в тромботические массы гноеродных бактерий.

Значение тромба определяется быстротой его развития, локализацией, распространенностью и степенью сужения просвета пораженного сосуда. Так, тромбы в мелких венах клетчатки малого таза, как правило, не вызывают каких-либо патологических изменений в тканях, так же как и небольшие, практически не нарушающие гемодинамику пристеночные тромбы в крупных артериях (если конечно не разовьется тромбоэмболия). *Обтурирующие тромбы артерий* являются причиной инфарктов, гангрены. *Тромбоз печеночных вен* приводит к болезни Бадда—Киари, *тромбоз селезеночной вены* может обусловить венозный инфаркт органа, *флеботромбоз глубоких вен нижних*

конечностей может явиться источником *тромбоэмболии легочной артерии*. Особенно большую опасность в отношении тромбоэмболии вплоть до развития тромбоэмболического синдрома представляют собой *прогрессирующие и септические тромбы*. Следует отметить, что в ряде наблюдений выполнение тромботическими массами аневризмы аорты или сердца приводит к укреплению сосудистой стенки вследствие закрытия дефекта и развивающейся организации тромбов.

ДВС-синдром. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром, коагулопатия потребления, тромбогеморрагический синдром) характеризуется образованием множественных тромбов в сосудах микроциркуляторного русла различных органов и тканей вследствие активации факторов свертывания крови и развивающимся из-за этого их дефицитом с последующим усилением фибринолиза и развитием многочисленных кровоизлияний. Наиболее часто ДВС-синдром развивается при шоке любого генеза (травматическом, анафилактическом, геморрагическом, кардиальном и др.), переливании несовместимой крови, злокачественных опухолях, обширных травмах и хирургических операциях, тяжелой интоксикации и инфекции, в акушерской патологии (преждевременная отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, атоничные маточные кровотечения, пузырный занос, тяжелые гестозы и т.п.), при трансплантации органов, применении аппаратов искусственного кровообращения, искусственной почки и т.д.

Патогенез ДВС-синдрома представлен на схеме 5.3. По механизмам развития выделяют следующие виды ДВС-синдрома:

1. ДВС-синдром с преобладанием прокоагулянтного звена гемостаза развивается при активации внешней системы свертывания крови (тромбин, тромбопластин) вследствие массивного поступления в кровоток прокоагулянтов, что наблюдается при преждевременной отслойке плаценты, внутриутробной гибели плода, эмболии околоплодными водами, множественных метастазах, синдроме длительного раздавливания.
2. ДВС-синдром с преобладанием сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза связан с генерализованным поражением сосудов и/или первичным воздействием на тромбоциты. Отмечается при различных инфекционных заболеваниях, аутоиммунных и иммунокомплексных болезнях, реакции отторжения трансплантата, приводящих к повреждению эндотелия и активации тромбоцитов и внутренних факторов свертывания крови (III, VIII, IX, XII), калликреин-кининовой, комплементарной, фибринолитической систем.

Патогенез ДВС-синдрома



3. ДВС-синдром с одинаковой активностью прокоагулянтного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев отличается смешанным патогенезом и наблюдается при искусственном кровообращении, ожоговой болезни, заболеваниях крови, шоке.

В своем развитии ДВС-синдром проходит четыре стадии, отличающиеся своеобразной лабораторной и морфологической картиной.

1-я стадия — гиперкоагуляции и тромбообразования — отличается внутрисосудистой агрегацией форменных элементов крови, диссеминированным свертыванием крови с формированием множественных тромбов в микрососудах различных органов и тканей. Как правило, кратковременная, продолжительностью до 8—10 мин, клинически может проявляться шоком.

2-я стадия — нарастающая коагулопатия потребления — характеризуется прежде всего значительным понижением содержания тромбоцитов и фибриногена, израсходованных на образование тромбов. При этом происходит переход гиперкоагуляции на гипокоагуляцию, проявляющуюся той или иной степенью выраженности геморрагического диатеза. Удаление активных факторов свертывания из кровотока происходит и за счет фагоцитов, в связи с чем наличие фибрина в цитоплазме макрофагов и нейтрофилов служит признаком этой стадии.

3-я стадия — глубокой гипокоагуляции и активации фибринолиза — приводит к лизису образовавшихся ранее микротромбов и часто к повреждению циркулирующих в крови факторов свертывания. Развивающаяся гиперплазминемия приводит к появлению легко растворимых фибринсодержащих комплексов, продуктов деградации фибрина, причем мономер фибрина теряет способность к полимеризации. Вследствие этих изменений на 3-й стадии, развивающейся обычно через 2—8 ч от начала ДВС-синдрома, отмечается полная несвертываемость крови, а в связи с этим — выраженные кровотечения и кровоизлияния, микроангиопатическая гемолитическая анемия.

4-я стадия — восстановительная (или остаточных проявлений) — отличается дистрофическими, некротическими и геморрагическими поражениями органов и тканей. В большинстве наблюдений происходит обратное развитие тканевых изменений, хотя в тяжелых случаях ДВС-синдрома летальность достигает 50% от острой полиорганной недостаточности (почечной, печеночной, надпочечниковой, легочной, сердечной). У новорожденных, особенно недоношенных, вследствие несовершенства фагоцитарной и фибринолитической систем, недостаточного синтеза печенью факторов свертывания и противосвертывания (обусловленного незрелостью белковосинтетической функции органа), а также из-за недостаточной способности удалять из крови факторы свертывания и продукты деградации фибрина смертность составляет 75—90 %.

В зависимости от распространенности выделяют генерализованный и местный варианты ДВС-синдрома, а по продолжительности — острую (от нескольких часов до суток), подострую (от нескольких дней до недели) и хроническую (несколько недель и даже месяцев) формы.

Наиболее тяжело протекает острая форма, развивающаяся при шоке (выраженной интоксикации, сепсисе, тяжелых травмах, ожоговой болезни, остром внутрисосудистом гемолизе), приводящая к генерализованному некротическому и геморрагическому поражению органов и тканей с развитием полиорганной недостаточности.

Подострое течение возникает при меньшей выраженности перечисленных выше этиологических факторов, а также в ряде случаев может осложнять течение поздних гестозов, лейкозов, злокачественных опухолей, иммунокомплексных болезней. Отличается, как правило, мозаичным или локальным тромбо-геморрагическим поражением тканей, хотя при обострении основного заболевания или в терминальном периоде своего развития может переходить в острый вариант.

Хроническая форма наблюдается при злокачественных новообразованиях, хронических лейкозах, аутоиммунных и ревматических заболеваниях, длительной интоксикации и даже (в отдельных случаях) при хронической сердечно-сосудистой недостаточности. У больных отмечаются постоянные минимальные мигрирующие местные или, реже, генерализованные изменения органов с развитием медленно прогрессирующей их недостаточности. Такой вариант течения ДВС-синдрома может иметь место у новорожденных или детей раннего детского возраста (очень редко у взрослых) с капиллярной или кавернозной гемангиомой диаметром более 5—6 см любой локализации. В случаях свертывания крови в опухоли развивается тромбоцитопения и коагулопатия потребления, геморрагический диатез. Это патологическое состояние, как правило, наследственное, получило следующие названия — синдром Казабаха—Мерритта (Kasabach H.H. — Merritt K.) или гигантская гемангиома с тромбоцитопенией, синдром тромбопении-гемангиомы, множественная фибринопоэтическая ангиоэктазия

Морфология ДВС-синдрома. Основные изменения, выявляемые при макро- и микроскопическом исследовании, состоят в наличии в микроциркуляторном русле множественных микротромбов. По составу это прежде всего фибриновые тромбы (состоящие из фибрина с отдельными эритроцитами), хотя могут быть и гиалиновые, белые (лейкоцитарные), красные (эритроцитарные). Кроме

того, отмечаются явления стаза в капиллярах и венулах, а также кровоизлияния, дистрофические и некротические изменения в различных органах и тканях.

Так, в *легких* вследствие богатой васкуляризации и обилия тканевого тромбопластина отмечается серозно-геморрагический отек, фибриновые и гиалиновые тромбы, сладжирование и агглютинация эритроцитов, множественные кровоизлияния, в ряде случаев мелкие геморрагические инфаркты, в связи с чем часто определяются сидерофаги. В некоторых наблюдениях обращают на себя внимание гиалиновые мембраны, образованные из проникшего в просвет альвеол фибрина.

В то же время в *почках* развивается дистрофия эпителия проксимальных и дистальных извитых канальцев, а в тяжелых случаях и некроз этих клеток, тубулорексис, симметричный очаговый и тотальный некроз коркового вещества, что является проявлением некротического нефроза (острой почечной недостаточности). Характерным считается наличие множественных кровоизлияний (в том числе и субкапсулярных), различных микротромбов.

В *печени* дистрофические и некротические изменения гепатоцитов вплоть до центрлобулярных некрозов могут сопровождаться фибриновыми тромбами в центральных венах, а также тяжами и нитями фибрина, свободно лежащими в синусоидах.

Сравнительно часто поражается *поджелудочная железа*, в которой отмечаются явления отека, кровоизлияния, микротромбы, а в тяжелых случаях — панкреонекроз.

В *надпочечниках* отмечается дистрофия с исчезновением липидов и некроз клеток как коркового, так и мозгового вещества, множественные микротромбы и кровоизлияния, причем последние могут захватывать обширные участки органа, что особенно характерно для тяжелой инфекционной патологии (синдром Уотерхауза—Фридериксена).

Уже при осмотре больного бросаются в глаза *множественные кровоизлияния в кожу*, как правило, петехиальные, редко обширные, сочетающиеся в ряде случаев с мелкими некротическими очагами, вызванными отдельными микротромбами. В слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта постоянно развиваются множественные мелкие кровоизлияния, а также эрозии и острые язвы.

В *ткани селезенки* помимо мелких кровоизлияний в паренхиму и под капсулу органа в мелких артериях и венах отмечаются гиалиновые и фибриновые тромбы, а в синусоидах — тяжи и нити фибрина.

Поражение миокарда и головного мозга, обусловленное ДВС-синдромом, происходит редко и заключается в единичных микротромбах, дистрофических изменениях и отеке.

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

По происхождению выделяют следующие виды эмболии:

- **тромбоэмболия**, развивающаяся при отрыве тромба или его части (хвоста, хвоста и тела), является одной из наиболее часто встречающихся эмболий. Ее источником могут быть тромбы любой локализации — в артериях, венах, полостях сердца. *Тромбоэмболия легочной артерии* развивается, как правило, у малоподвижных больных (послеоперационных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, злокачественными новообразованиями и т.п.) и происходит из вен нижних конечностей, жировой клетчатки малого таза, редко из печеночных вен, нижней полой вены, правых отделов сердца (с пристеночными тромбами). Во многих случаях заканчивается летальным исходом. В танатогенезе имеет значение как острая правожелудочковая недостаточность, вызванная закрытием просвета сосуда, так и (в значительно большей степени) остановка сердца вследствие пульмоно-коронарного рефлекса, “запускаемого” механическим раздражением тромботическими массами рецепторных окончаний интимы ствола артерии. Возникает не только рефлекторный спазм венечных артерий сердца, мелких ветвей легочной артерии, но и тяжелый бронхоспазм. При небольших размерах эмбол может закупорить мелкую артериальную ветвь и послужить причиной геморрагического инфаркта легкого, а случаи массивной эмболии сопровождаются острым падением артериального давления (коллапсом). Тромбы на створках митрального, аортального клапанов, в левых камерах сердца, образующиеся при эндокардитах, инфаркте миокарда, в хронической аневризме сердца, могут привести к множественным тромбоэмболиям по большому кругу кровообращения (*тромбоэмболический синдром*);
- **жировая эмболия** отмечается при травмах (переломах длинных трубчатых костей, размождении подкожной жировой клетчатки), ошибочном введении в кровеносное русло масляных растворов, наложении применяемого для лечения туберкулеза легких олеоторакса (при этом может происходить разрыв васкуляризированных плевральных фиброзных спаек и зияние склерозированных сосудов), и в отдельных случаях выраженного жирового гепатоза (“гусиная печень”). Закупорка 2/3 легочных капилляров может

привести к смерти от острой правожелудочковой недостаточности, что наблюдается исключительно редко. Значительно чаще жировые эмболы обуславливают гемодинамические расстройства и способствуют развитию в пораженных участках пневмонии. При проникновении капель жира через капиллярный барьер межальвеолярных перегородок или через артерио-венозные анастомозы может возникать обтурация ими мелких сосудов головного мозга, почек и других органов. Небольшое количество жира эмульгируется и рассасывается;

- **воздушная эмболия** развивается вследствие попадания воздуха через поврежденные крупные вены шеи (имеющие отрицательное по отношению к атмосферному давление), зияющие после отторжения плаценты вены матки, при введении воздуха с лекарственными препаратами шприцом или капельницей, при спонтанном или искусственном пневмотораксе. Обтурируются прежде всего капилляры легкого, но в тяжелых случаях возможна эмболия сосудов других органов (в частности, головного мозга) и скопление воздушного пузыря в правых отделах сердца, в которых кровь приобретает пенистый вид;
- **газовая эмболия** развивается при быстрой декомпрессии (у водолазов, разгерметизации самолетов, барокамер), приводящей к освобождению из крови азота (редко гелия — в случаях дыхания гелиевыми смесями), растворенного в большем, чем в норме количестве, так как растворимость газов прямо пропорциональна их давлению. Газовые эмболы по большому кругу кровообращения поражают различные органы и ткани, в том числе головной и спинной мозг, вызывая кессонную болезнь. В ряде случаев этот вид эмболии может осложнить течение анаэробной (газовой) гангрены;
- **клеточная (тканевая) эмболия** является результатом разрушения тканей при заболеваниях и травмах. Примером ее являются эмболия опухолевыми клетками, лежащая в основе формирования метастазов. Выделяют также эмболию околоплодными водами у родильниц, разрушенными тканями новорожденных при тяжелых родовых травмах, что вызывает спазм легочных сосудов, сердечную недостаточность, ДВС-синдром;
- **микробная эмболия** возникает, как говорит само название, при закупорке сосудов бактериальными комплексами, грибами, простейшими, животными-паразитами (альвеококк). Сравнительно часто отмечается при септикопиемии, гнойном расплавлении тромба и приводит к развитию не только множественных некрозов, но и метастатических абсцессов;

- эмболия инородными телами наблюдается при проникновении в травмированные крупные сосуды инородных осколков, медицинских катетеров. Очень редко этот вид эмболии происходит при попадании в кровеносное русло частиц разрушенных обызвествленных атеросклеротических бляшек.

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

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

Артериальное малокровие бывает общим (анемия, рассматриваемая в разделе “Заболевания системы крови”) и местным (ишемия, от греч. *ischo* — задерживать, останавливать). Ишемия развивается при уменьшении кровенаполнения органов и тканей в результате недостаточного притока крови. Выделяют четыре разновидности артериального малокровия в зависимости от причин и условий возникновения:

- ангиоспастическое артериальное малокровие обусловлено спазмом артерий вследствие нервного, гормонального или медикаментозного воздействия (стресс, стенокардия, аппендикулярная колика и пр.). Имеет большое значение избыточное поступление в кровь вазопрессорных агентов, таких как ангиотензин-1, вазопрессин, катехоламины и пр. Всегда острое по течению;
- обтурационное артериальное малокровие развивается из-за полного или частичного закрытия просвета артерии тромбом, эмболом (острое) или атеросклеротической бляшкой, воспалительным процессом (хроническое);

- компрессионное артериальное малокровие возникает при остром или хроническом сдавливании сосуда извне (жгут, отек, опухоль и пр.);
- артериальное малокровие в результате перераспределения крови формируется при оттоке крови в соседние, ранее ишемизированные, органы и ткани после быстрого удаления асцитической жидкости, большой сдавливающей опухоли и пр. Всегда острое.

Развивающиеся в тканях изменения связаны с продолжительностью и тяжестью ишемии, а, следовательно, и гипоксии, чувствительностью органов к недостатку кислорода, наличием коллатеральных сосудов. Так, наиболее чувствительными к артериальному малокровию является головной мозг, почки, миокард, в меньшей степени — легкие и печень, тогда как соединительная, костная и хрящевая ткани отличаются значительной устойчивостью к недостатку кислорода. Ишемия приводит к распаду в клетках креатининфосфата и АТФ, активизации процессов анаэробного окисления, приводящей к накоплению молочной и пировиноградной кислот (ацидоз), жирных кислот, усиливающей перекисное окисление липидов, повреждающее мембраны митохондрий. Усугубляющийся энергетический дефицит способствует деструкции эндоплазматической сети, накоплению в цитоплазме ионов кальция, в свою очередь активизирующих клеточные фосфолипазы, эндонуклеазы и протеазы, обуславливающие развитие некроза и апоптоза клеток. При ишемии большое значение имеет функциональное состояние органа, определяющее потребность в кислороде, величину обменных процессов. Например, при гипотермии эти показатели снижаются, что используется при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. Чем быстрее развивается ишемия, тем значительнее (вплоть до некроза) тканевые изменения пораженных тканей. При хроническом малокровии, как правило, успевает сформироваться коллатеральное кровообращение, снижающее кислородную недостаточность. Следовательно, при острой ишемии развиваются дистрофические и некротические изменения, тогда как при хронической — преобладают атрофия паренхимы и склероз стромы.

При внешнем осмотре ишемизированные участки отличаются от сохранных некоторой бледностью, иногда практически незаметной. Поэтому для макроскопического выявления ишемии применяют окраску теллуридом калия, придающего тканям, содержащим дыхательные ферменты (дегидрогенезы), сероватый или черный цвет. При этом ишемизированная область, в которой эти ферменты разру-

шены, становится бледно-серой или белесоватой. Микроскопически ишемия обнаруживается при выявлении гликогена или окислительно-восстановительных ферментов (например, ШИК-реакция, окраска солями тетразолия), исчезающих в пораженных участках.

В последние десятилетия отмечается учащение сегментарного некроза кишечника при полной проходимости магистральных брыжеечных артерий. Эта патология встречается после тяжелых полостных операций у лиц любого возраста и пола, но особенно часто наблюдается у пожилых больных с хронической ишемической болезнью сердца, злокачественными новообразованиями, обширными травмами и коллаптоидными состояниями различного генеза. Принятое название “неокклюзионный инфаркт кишечника”, диагностируемый в 20—50% случаев сосудистых поражений кишки, не отражает сути процесса, обусловленного поражением не магистральных артерий, а острой обтурационной ишемией сосудов микроциркуляторного русла вследствие микротромбов капилляров, артериол и венул. Следовательно, это патологическое состояние следует отнести к сосудистому некрозу.

Инфаркт (от лат. *infarcire* — начинять, набивать) — *очаг некроза в ткани или органе, возникающий вследствие прекращения или значительного снижения артериального притока, реже — венозного оттока. Инфаркт — это сосудистый (дисциркуляторный) некроз.* Причинами инфаркта являются тромбоз, эмболия, длительный спазм артерии или функциональное перенапряжение органа в условиях недостаточного кровоснабжения (последнее наблюдается только при инфаркте миокарда).

Форма инфаркта зависит от особенностей строения сосудистой системы того или иного органа, наличия анастомозов, коллатерального кровоснабжения (ангиоархитектоники). Так, в органах с магистральным расположением сосудов возникают треугольные (конусовидные, клиновидные) инфаркты, тогда как при рассыпном или смешанном типе ветвления сосудов наблюдается неправильная форма инфаркта. По внешнему виду выделяют белый и красный инфаркты.

Белый (ишемический, бескровный) инфаркт возникает вследствие поражения соответствующей артерии. Такие инфаркты встречаются в селезенке, головном мозге, сердце, почках и представляют собой в большинстве случаев коагуляционный или реже колликационный (в головном мозге) некроз. Примерно через 24 ч от начала развития инфаркта *зона некроза* становится хорошо видимой, четко контрастирует своим бледно-желтым или

бледно-коричневым цветом с зоной *сохранной ткани*. Между ними располагается *демаркационная зона*, представленная воспалительной лейкоцитарной и макрофагальной инфильтрацией и гиперемированными сосудами с диапедезом форменных элементов крови вплоть до формирования мелких кровоизлияний. В миокарде и почках вследствие большого количества сосудистых коллатералей и анастомозов демаркационная зона занимает значительную площадь. В связи с этим инфаркт этих органов называют *ишемическим с геморрагическим венчиком*.

Красный (геморрагический) инфаркт развивается при закупорке артерий и (реже) вен и обычно встречается в легких, кишечнике, яичниках, головном мозге. Большое значение в генезе красного инфаркта имеет смешанный тип кровоснабжения, а также наличие венозного застоя. Так, например, обтурация тромбозом или тромбом ветви легочной артерии вызывает поступление по анастомозам крови в зону пониженного давления из системы бронхиальных артерий с последующим разрывом капилляров межалвеолярных перегородок. В очень редких случаях блокирования этих анастомозов (возможно при наличии пневмонии той же локализации) в легком может развиваться и белый инфаркт. Также исключительно редко при тромбозе селезеночной вены образуется не белый, а красный (венозный) инфаркт селезенки. Зона некроза пропитывается кровью, придающей пораженным тканям темно-красный или черный цвет. Демаркационная зона при этом инфаркте не выражена, так как занимает небольшую площадь.

В течение нескольких дней сегментоядерные нейтрофилы и макрофаги частично резорбируют некротизированную ткань. На 7—10-й день отмечается врастание из демаркационной зоны грануляционной ткани, постепенно занимающей всю зону некроза. Происходит *организация инфаркта*, его рубцевание. Возможен и другой благоприятный исход — образование на месте некроза *кисты* (полости, иногда заполненной жидкостью), что часто наблюдается в головном мозге. При небольших размерах ишемического инсульта (инфаркта мозга) возможно замещение его глиальной тканью с формированием глиального рубца. К неблагоприятным исходам инфаркта относится его нагноение.

Оснащение лекции

Макропрепараты: шоковые органы, кровоизлияния в надпочечники, тромбоз легочной артерии, эмболический гнойный нефрит, метастазы рака желудка в печень, ишемия почки, инфаркт селезенки, инфаркт миокарда, геморрагический инфаркт легкого.

Микропрепараты: стаз в капиллярах мозга, смешанный тромб, гиалиновые тромбы в капиллярах почечного клубочка, организующийся тромб, некротический нефроз, жировая эмболия легкого, эмболический гнойный нефрит, инфаркт миокарда, геморрагический инфаркт легкого.

Электронограммы: первая стадия образования тромба, скопление тромбоцитов около поврежденного эндотелия, дегрануляция тромбоцитов, вторая стадия образования тромба, третья стадия образования тромба.

Лекция № 6

ВОСПАЛЕНИЕ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, СУЩНОСТЬ, БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ. МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ. МЕСТНОЕ И ОБЩЕЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ. ОСТРОЕ ВОСПАЛЕНИЕ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ЭКССУДАТИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ. ИСХОДЫ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление — это биологический, и вместе с тем ключевой общепатологический процесс, целесообразность которого определяется его защитно-приспособительной функцией, направленной на ликвидацию повреждающего агента и восстановление поврежденной ткани. В медицине для обозначения воспаления к названию органа, в котором развивается воспалительный процесс, добавляют окончание “ит” — миокардит, бронхит, гастрит и т.п. Принято считать, что история учения о воспалении началась с Гиппократ (460—377 гг. до н.э.), хотя несомненно у древних и до него были определенные представления об этом процессе.

Римский ученый А. Цельс (25 г. до н.э. — 50 г. н.э.) выделил *основные симптомы воспаления: красноту (rubor), опухоль (tumor), жар (calor) и боль (dolor).* Позже К. Гален прибавил еще один признак — *нарушение функции (functio laesa).* Попытки понять сущность воспаления, его место в патологии не прекращаются до сих пор. Еще голландский врач XVII в. Г. Бургав считал, что воспаление — это прежде всего нарушения кровообращения в виде повышения вязкости крови и ее застоя.

Почти 200 лет спустя австрийский патологоанатом К. Рокитанский выделил формы воспаления — *катаральное, флегмонозное, гнойное, острое, хроническое.* Р. Вирхов, первым применивший микроскоп

для исследования патологических процессов, в своем знаменитом труде “Целлюлярная патология” (1858) отнес воспаление к “процессам смешанным, активно-пассивным”, в которых активный компонент заключается в том, что экссудат уносит с собой из воспаленной ткани образующиеся в ней вредные вещества, т.е. играет роль процесса “отвлекающего, очистительного”. К имеющейся классификации видов воспаления Р. Вирхов добавил *паренхиматозное воспаление*, протекающее внутри ткани без видимого экссудата и *отделительное (экссудативное) воспаление в виде катарального и фибринозного*.

Через 20 лет (в 1878 г.) Ю. Конгейм дал детальную микроскопическую характеристику воспаления, в основном его сосудистого компонента, показал разнообразие причин воспаления, особенно роль бактерий в его этиологии, связал особенности течения процесса с особенностями организма больного. Принципиальным шагом в учении о воспалении стала фагоцитарная теория И.И. Мечникова, из которой выросло учение о клеточном иммунитете и за которую он вместе с П. Эрлихом, разработавшим теорию гуморального иммунитета, в 1908 г. получил Нобелевскую премию. Таким образом, И.И. Мечников первым показал, что воспаление является важнейшей *приспособительной реакцией организма*. В последующем эту мысль развил И.В.Давыдовский, рассматривая общебиологические процессы с точки зрения их целесообразности для человека как биологического вида и как для индивидуума.

Исследование механизмов воспаления привело к пониманию роли в этом процессе особенностей самого организма. Стало понятно значение в воспалении реактивности и аллергических реакций. Была раскрыта сущность феномена Артюса, а К. Пирке в 1907 г. предложил использовать эту гиперергическую реакцию в качестве диагностического теста. В 1914 г. Р. Ресле показал, что в основе подобных реакций лежит экссудативное воспаление, и назвал его гиперергическим. К середине XX в. начали сближаться понятия о воспалении и иммунитете. В настоящее время воспалительная и иммунная реакции все чаще рассматриваются в неразрывном единстве. Изучение их взаимодействия позволило А.И. Струкову сформулировать понятие об *иммунном воспалении*. Были детально изучены физиологические реакции, обеспечивающие воспаление и его регуляцию. В последующем в связи с появлением новых методов исследования удалось раскрыть многие очень тонкие механизмы воспалительного процесса, особенно на ультраструктурном и молекулярном уровнях. С помощью методов молекулярной биологии доказано значение

межклеточных отношений в динамике воспалительной реакции, что позволило значительно расширить арсенал врачебных воздействий на этот процесс.

Вместе с тем и в настоящее время далеко не закончено формирование единого взгляда на воспаление, на его место в биологии, патологии и медицине и, вероятно, поэтому нет исчерпывающего определения этого процесса. Одни исследователи, считая воспаление приспособительной реакцией, тем не менее, подчеркивают его относительную целесообразность, другие рассматривают воспаление как патологическую реакцию, связанную прежде всего с врожденными и приобретенными дефектами лейкоцитов. Существует точка зрения, что воспаление — это только реакция на повреждение тканей. По мнению известного исследователя А. Поликара, *воспаление — это комплексная местная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение, вызванная действием различного рода агентов*. Более развернутое определение этому процессу дает крупный отечественный патолог А.М. Чернух: *воспаление — это возникающая в ходе эволюции реакция живых тканей на местные повреждения; она состоит из сложных поэтапных изменений микроциркуляторного русла, системы крови и соединительной ткани, которые направлены в конечном итоге на изоляцию и устранение повреждающего агента и восстановление поврежденных тканей*. Наиболее полное определение воспалению дал Г.З. Мовэт (1975). Согласно его представлениям, *воспаление — это реакция живой ткани на повреждение, заключающаяся в определенных изменениях терминального сосудистого ложа, крови и соединительной ткани, направленных на уничтожение агента, вызывающего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани*.

Таким образом, все исследователи сходятся в том, что воспаление — это сложная местная реакция организма на повреждение, направленная на уничтожение повреждающего фактора и восстановление поврежденных тканей, которая проявляется характерными изменениями микроциркуляции и мезенхимы. При этом подчеркивается именно местный характер этой реакции, хотя а priori можно сказать, что такая сложная комплексная реакция не может протекать только на местном уровне без включения интегративных регулирующих систем всего организма.

В настоящее время большинство специалистов считает, что воспаление — это *защитно-приспособительная реакция* организма. Однако еще И.И. Мечников, а затем и многие другие исследователи подчеркивали лишь относительную целесообразность воспаления, несовершенство этой реакции, так как оно нередко становится основой

заболевания, приводящего больного к смерти. Вместе с тем, если воспаление существует так же долго, как и жизнь на земле, то возникает вопрос — может ли несовершенная реакция существовать миллионы лет, если еще Ч. Дарвин убедительно показал, что все несовершенное в процессе эволюции погибает? На этот вопрос отвечает И.В. Давыдовский, доказывая, что для человека *как биологического вида* воспаление — это приспособительная реакция, и поэтому оно целесообразно и совершенно, ибо через воспаление биологический вид — человек приобретает новые свойства, которые помогают ему приспособиться к меняющимся условиям окружающей среды, например, врожденный и приобретенный иммунитет. Однако для конкретного человека воспалительная реакция нередко принимает черты болезни, так как его индивидуальные приспособительные и компенсаторные возможности в силу самых различных причин (возраст, другие болезни, сниженная реактивность и т.п.) оказываются недостаточными, и именно эти *индивидуальные* особенности больного делают целесообразность воспаления в этих (конкретных) условиях относительной. Но видовые реакции всегда имеют приоритет над индивидуальными, т.к. для природы важно сохранение именно вида, а человек изначально смертен и поэтому смерть индивидуумов не имеет существенного значения для биологического вида и для природы в целом. Такой диалектический подход И.В. Давыдовского к пониманию воспаления помогает раскрыть его сущность. При этом следует подчеркнуть, что как совершенная защитно-приспособительная реакция воспаление выступает лишь по отношению к биологическому виду.

Биологический смысл воспаления заключается в ограничении и ликвидации очага повреждения и вызвавших его патогенных факторов, а также в репарации поврежденных тканей. Воспалительной реакцией организм отвечает на воздействия не только многочисленных экзогенных, но и эндогенных раздражителей, таких как собственные структуры и продукты обмена веществ, свойства которых изменились в результате некроза тканей, или возникшие агрегаты белков крови (например, иммунные комплексы), а также токсичные продукты азотистого обмена и т.п. Если сопоставить *биологический смысл воспаления* и иммунитета, то бросается в глаза общность этих процессов в достижении цели: и воспаление, и иммунитет направлены на “очищение” внутренней среды организма от чужеродного фактора или измененного “своего” с последующим отторжением повреждающего фактора и ликвидацией последствий повреждения. Поэтому неудивительно, что между воспалением и иммунитетом существует как прямая, так и обратная связь.

При воспалении происходит не только отделение “своего” от “чужого” путем отграничения этого “чужого” или измененного “своего” от внутренней среды организма, но и высвобождение антигенных структур повреждающего агента и/или поврежденных тканей. Так, в воспалении рождаются иммунные реакции, *воспаление служит иммунитету*. В то же время иммунные реакции реализуются *через воспаление*, а от состоятельности иммунного ответа зависит судьба самого воспаления. Когда иммунные средства защиты от внешних или внутренних воздействий эффективны, воспаление как патологическая реакция может вообще не развиваться. При возникновении реакций гиперчувствительности воспаление становится их морфологическим проявлением — развивается *иммунное воспаление, т.е. воспаление, причиной которого является реакция иммунной системы*. Характер воспаления в значительной степени зависит от скорости и особенностей становления иммунитета или, соответственно, от степени иммунного дефицита. Например, у животных, имеющих дефекты системы Т-лимфоцитов (так называемые, *nude-мыши*), практически нет отграничительной воспалительной реакции на воздействие гноеродных микробов, и животные погибают от сепсиса. Аналогичная реакция наблюдается и у людей с врожденным иммунодефицитом — при синдромах Ди Джорджи, Вискотта—Олдрича, Луи—Бар и др.

Вместе с тем особенности воспаления зависят не только от иммунной, но и от неспецифической защиты, т. е. от *реактивности организма*. Это положение ярко иллюстрирует тот факт, что воспалительная реакция в различные возрастные периоды жизни человека имеет выраженные особенности. Так, начиная от периода новорожденности и включая пубертатный период, у детей еще не заканчивается формирование иммунной системы, еще нет четкого баланса регулирующих систем организма, прежде всего иммунной, эндокринной и нервной, и поэтому недостаточно выражена способность к отграничению воспалительного очага и репарации поврежденной ткани. Этим объясняется склонность к генерализации воспалительного и инфекционного процессов в этом возрасте. В старости возникает сходная воспалительная реакция в связи с общей брадитрофией, снижением иммунной защиты и гипореактивностью. Следует отметить, что на характер воспаления определенное влияние оказывает также наследственность, особенно антигены главного комплекса гистосовместимости.

Воспаление — это сложный комплексный процесс, который складывается из трех взаимосвязанных реакций — альтерации (повреждения), экссудации и пролиферации. И только сочетание этих трех реакций

позволяет говорить о воспалении, ибо если развивается только повреждение, без экссудации и пролиферации, то это некроз; если происходит лишь экссудация, без альтерации и пролиферации, то имеет место отек тканей; если возникает пролиферация клеток, не сопровождающаяся альтерацией и экссудацией, то скорее всего речь идет об опухолевом процессе. Сложность заключается и в том, что воспаление, с одной стороны, как общепатологическая реакция организма является патогенетическим звеном очень многих заболеваний, а с другой — может выступать в патологии как самостоятельная болезнь, сутью которой является само воспаление, требующее соответствующего лечения.

Рассматривая *воспаление как общепатологический процесс*, необходимо подчеркнуть, что для него характерен ряд особенностей, которые делают воспаление значительно шире всех других общепатологических реакций, так как оно включает в себя многие из этих реакций и при этом является связующим звеном между ними, начиная от альтерации ткани и кончая репарацией очага повреждения. Благодаря тому, что воспаление — это обязательное сочетание альтерации, экссудации и пролиферации, оно является уникальным общепатологическим явлением. Вместе с тем в основе процессов, составляющих воспаление, так же как и в основе всех общепатологических реакций, лежат *физиологические механизмы*. Так, физиологическая альтерация структур — необходимое условие функции, ибо функция осуществляется на материальном субстрате, и в процессе функции этот субстрат, т.е. структуры клеток и тканей расходуется. Несомненно, что фагоцитоз, как важнейший компонент воспаления, в норме обеспечивает тканевой гомеостаз. Физиологические реакции гемокоагуляции, фибринолиза и транссудации составляют основу воспалительной экссудации. Естественные процессы образования и созревания клеток являются физиологическим прототипом пролиферативного компонента воспаления и репарации. У воспаления же в целом, как у комплексного процесса есть лишь один физиологический аналог — менструальный цикл, в течение которого также происходят альтерация, экссудация и пролиферация ткани эндометрия. Однако этот процесс наряду с родами И.В. Давыдовский относил к тем “дуалистическим процессам”, которые имеют все признаки болезни и вместе с тем, несомненно, являются категорией физиологии, что еще раз подчеркивает диалектическое единство физиологического и патологического.

И все-таки воспаление наиболее ярко проявляется как *местная реакция*, что характерно для любого общепатологического процесса.

Альтерация порождает комплекс местных биохимических реакций, суть которых заключается в развитии хемоаттракции для привлечения в очаг повреждения клеток — продуцентов *медиаторов воспаления* — биологически активных веществ, обеспечивающих химические и молекулярные связи между процессами, протекающими в очаге воспаления. Под влиянием этих медиаторов в зоне повреждения осуществляются биохимические и структурные преобразования тканей и их метаболизм, обеспечивающие развитие воспалительной реакции. Медиаторы воспаления могут быть *клеточными и плазменными*. С помощью клеточных медиаторов включается сосудистая реакция, в результате чего в процессе начинают принимать участие плазменные медиаторы воспаления, и в очаг повреждения поступает соответствующий экссудат, содержащий различные биологически активные вещества, а также клетки крови. Все эти реакции направлены на *отграничение очага повреждения*, фиксацию в нем и уничтожение повреждающего фактора.

Важно подчеркнуть, что при любом виде воспаления в очаг первыми приходят полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ). Их функция помимо отграничения направлена в основном на локализацию и уничтожение патогенного фактора. Роль макрофагов более разнообразна и заключается в отграничении очага воспаления, нейтрализации токсинов, индукции иммунных реакций, регуляции разнообразных клеточных систем, участвующих в воспалении. При этом возникают многообразные межклеточные взаимодействия, прежде всего между макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами, лимфоцитами, моноцитами, фибробластами; в свою очередь между всеми этими и другими клетками экссудата, тканей и сосудов также развиваются соответствующие взаимодействия. Так, макрофаги тесно связаны с ПЯЛ и с помощью фагоцитоза помогают очищать поле воспаления от патогенных раздражителей. Однако их способность убивать микробы менее выражена, чем у ПЯЛ. Известно, например, что при хронической гранулематозной болезни нарушение бактерицидной функции ПЯЛ не компенсируется гиперплазией макрофагов. Если в зоне отграничения очага повреждения мало макрофагов, то гнойное воспаление прогрессирует, а грануляционная ткань развивается очень плохо. Имеется еще целый ряд аспектов участия системы мононуклеарных фагоцитов в воспалении. Однако одной из основных задач макрофагов, очевидно, является фагоцитоз с целью выявления антигенных детерминант раздражителя и передача информации в иммунокомпетентную систему для включения в процесс специфической защиты организма.

Взаимодействие макрофагов и лимфоцитов наиболее отчетливо выражено при реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в виде иммунного цитолиза и гранулематоза, причем конечный результат этих реакций противоположен: иммунный цитолиз приводит к ликвидации патогенного фактора, а гранулематоз — к сохранению его при относительной изоляции от внутренней среды организма. Примером может служить туберкулезная гранулема, в которой иммунные реакции направлены на уничтожение микобактерии, а с помощью незавершенного фагоцитоза в эпителиоидных клетках эти возбудители сохраняются, обеспечивая нестерильный иммунитет, и в то же время гранулематозная реакция препятствует генерализации инфекции. Взаимодействие макрофагов и фибробластов направлено на стимуляцию коллагено- и фибриллогенеза посредством воздействия моноцитов на функциональную активность коллагенсинтетических клеток. Эти взаимоотношения играют важную роль в репаративной фазе воспаления. Таким образом, в воспалительной реакции взаимодействуют лимфоидные и нелимфоидные клетки, различные биологически активные вещества, возникают множественные межклеточные и клеточно-матриксные взаимоотношения. В результате в воспаление вовлекаются гормоны, иммуноглобулины, нейропептиды, активирующие функции лейкоцитов и моноцитов через специфические рецепторы, т.е. в процесс включается не только микроциркуляция, но и иммунная, эндокринная и нервная системы. Поэтому *воспаление* следует охарактеризовать как *местное проявление общей реакции организма. Вместе с тем оно стимулирует включение в процесс других систем организма, способствуя взаимодействию местных и общих реакций при воспалении.*

Другим проявлением участия всего организма в воспалении служит *синдром системного воспалительного ответа — SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)*, развитие которого может закончиться появлением полиорганной недостаточности. Эта реакция проявляется повышением температуры тела выше 38°C, частотой сердечных сокращений более 90 уд./мин, частотой дыхания более 20 в мин или рСО₂ менее 32 мм рт. ст., лейкоцитозом периферической крови более 12000 мкл или лейкопенией менее 4000 мкл, возможно также появление более 10% незрелых форм лейкоцитов. Для диагноза SIRS необходимо наличие не менее двух из этих признаков. При этом возникает генерализованное поражение микроциркуляторного русла в виде неконтролируемого расширения микрососудов, что приводит к дистрофическим и некробиотическим изменениям различных органов, нарушению их функции и разви-

тию синдрома полиорганной недостаточности, не зависящего непосредственно от причины воспаления.

Полиорганная недостаточность связана не только с поражением микроциркуляторного русла, но и с повреждением барьерной функции кишечника, а также с нарушением текучести клеточных мембран, особенно печени и почек, что отрицательно сказывается на их функциях. Клиническими проявлениями полиорганной недостаточности являются анемия, изменение формулы крови и развитие ДВС-синдрома, что приводит к геморрагиям, тромбозам, гемолизу и прогрессированию полиорганной недостаточности. Другими проявлениями этого синдрома могут быть респираторный дистресс-синдром взрослых, поражение желудочно-кишечного тракта и нервной системы, метаболические нарушения, в основном нарушения кислотно-щелочного равновесия и инсулинорезистентная гипергликемия. Все это, разумеется, выводит воспаление за рамки только местной реакции организма.

Таким образом, в очаге воспаления возникает гамма чрезвычайно сложных процессов, которые не могут протекать автономно, не являясь сигналом для включения различных систем организма. Материальный субстрат этих сигналов — накопление и циркуляция в крови биологически активных веществ, в том числе аутокоидов (метаболитов арахидоновой кислоты), кининов, компонентов комплемента, простагландинов, интерферона и др. Среди факторов, обуславливающих взаимосвязь местных и общих изменений при воспалении, большое значение имеют и так называемые *реактанты острой фазы*. Эти вещества не специфичны для воспаления, они появляются через 4—6 ч после разнообразных повреждений тканей, в том числе после их повреждения при воспалении. Наибольшее значение из них имеют С-реактивный белок, интерлейкин-1 (ИЛ-1), α -1-гликопротеид, Т-кининоген, пептидогликаны, трансферрин, апоферритин и др. Большинство реактантов острой фазы синтезируется макрофагами, гепатоцитами и другими клетками. ИЛ-1 влияет на функцию клеток воспалительного очага Т-лимфоцитов, активизирует ПЯЛ, стимулирует синтез простагландинов и простаглицлинов в эндотелиоцитах, способствует гемостатической реакции в очаге повреждения и т.д. Концентрация С-реактивного белка при воспалении увеличивается в 100—1000 раз. Этот белок активизирует цитолитическую активность естественных Т-лимфоцитов-киллеров, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Т-кининоген, уровень которого при воспалении отчетливо повышается, является предшественником кининов и ингибитором α -цистеиновых протеиназ. Воспаление индуцирует

синтез в печени апоферритина, который стимулирует выработку полиморфноядерными лейкоцитами супероксидных бактерицидных ионов. Реактанты острой фазы определяют неспецифический ответ организма, создающий условия для развития местной воспалительной реакции. Вместе с тем они стимулируют включение в процесс других систем организма, способствуя взаимодействию местных и общих реакций при воспалении.

Особенности повреждающего фактора и величина очага повреждения также оказывают выраженное влияние на взаимосвязь местных и общих изменений при воспалительном процессе. Начиная с некоторых критических размеров этого очага, развитие воспаления сочетается с рядом нарушений гомеостаза, вызванных как продуктами повреждения тканей и медиаторами воспаления, так и стрессом — болевым, эмоциональным и др. Включение в воспаление иммунной, нервной, эндокринной и других систем обеспечивает ряд процессов, оказывающих мощное, часто адекватное раздражителю влияние на местную воспалительную реакцию. Это воздействие осуществляется через образование и накопление специфических антител, реакций клеточного иммунитета, стимуляцию костного мозга, стрессорные механизмы, обусловленные болью, лихорадкой и т.п. При этом надо учесть, что характер воспаления существенно зависит и от структурно-функциональных особенностей органов и тканей. Вместе с тем, далеко не все детали этих взаимодействий можно считать раскрытыми.

Таким образом, воспаление, являясь местной общепатологической реакцией, может протекать *как болезнь* с участием всех систем организма, составляя основное звено патогенеза заболевания. При этом сам повреждающий фактор может быть различным — от разнообразных инфекционных возбудителей до химических или физических воздействий. Становится понятным, что воспаление — это уникальная реакция организма. Она обеспечивает сохранение биологического вида в постоянно меняющихся взаимодействиях его представителей и окружающей среды. Воспаление — это и уникальная категория общей патологии, которая значительно шире других общепатологических процессов. Как категория общей патологии воспаление имеет *гомеостатический характер*, в результате чего в самой альтерции тканей заложена возможность их будущей репарации после уничтожения и элиминации повреждающего фактора. Вместе с тем, начавшись как местная реакция, воспаление включает все другие интегрирующие и регулирующие системы организма. Это включение наиболее характерно для воспалительного заболевания, кото-

рое может привести больных к смерти или инвалидизации, но неизмеримо чаще заканчивается выздоровлением, и в этом случае организм человека нередко приобретает новые свойства, позволяющие ему эффективнее взаимодействовать с окружающей средой.

По течению воспаление может быть *острым и хроническим*, при этом оба варианта значительно отличаются друг от друга не только по морфологии, но и по патогенетическим механизмам.

Физиология и морфология острого воспаления. В ряде руководств, опубликованных в последние годы, из комплекса воспалительного процесса исключена стадия альтерации, и повреждение связывают с нарушениями непосредственно в системе микроциркуляции и самой крови, считая, что воспаление начинается с экссудации. Между тем альтерация, как начальная стадия воспаления, является совершенно бесспорной; еще А. Policard (1970) указывал, что между повреждением (раздражением) и сосудистой реакцией проходит некоторый латентный период, в течение которого в поврежденной ткани происходят сложные биохимические реакции, приводящие к формированию очага воспаления. А.И. Струков (1972) выделял в динамике воспаления четыре связанные между собой фазы: 1) повреждение (альтерация) тканей и клеток — инициальные процессы; 2) выделение медиаторов (пусковые механизмы) и реакция микроциркуляторного русла с нарушением реологических свойств крови; 3) появление повышенной сосудистой проницаемости — экссудация и эмиграция клеток; 4) пролиферация. Действительно, только после повреждения обнаруживаются определенные хемоаттрактанты и начинается выделение ряда медиаторов воспаления и важнейшего из них — гистамина, а других медиаторов — позднее и несколько более растянуто по времени. Поэтому иногда трудно уловить грань между повреждением ткани и выделением клетками медиаторов воспаления. Однако без комплекса морфобиохимических изменений, возникающих в связи с повреждением, не может быть включена сосудистая реакция, которая появляется после латентного периода, обычно очень краткого.

Стадии воспаления. Стадия альтерации (повреждения) — это начальная, пусковая стадия воспаления, характеризующаяся повреждением тканей. Она включает разнообразные изменения клеточных и внеклеточных компонентов в месте действия повреждающего фактора, в том числе и ряд физиологических процессов. Стадия альтерации представляет собой диалектическое единство изменений, вызванных действием агрессоров и ответных защитных, преимущественно местных реакций организма на эти изменения.

А.И. Струков предлагал различать *биохимическую и морфологическую фазы* альтерации. Воспаление начинается с биохимической фазы, т.к. в самом начале процесса имеют значение характер и выраженность именно биохимических изменений в зоне поврежденной ткани, которые заключаются в образовании *хемоаттрактантов*. Эти вещества продуцируются клетками, микробами, содержатся в плазме крови. Они необходимы для привлечения в очаг повреждения клеток, продуцирующих медиаторы воспаления. Непосредственно после повреждения из тканей выделяется просеринэстераза, тромбин, кинин и другие хемотаксические факторы, а при повреждении сосудов — фибриноген и активированные компоненты комплемента. *Просеринэстераза* как и другие подобные ей ферменты активируется при любом повреждении клеток и запускает серию молекулярных превращений, приводящих в итоге к выделению медиаторов воспаления. Важное значение имеет степень очаговой концентрации бактериальных хемоаттрактантов, которые не только привлекают в зону повреждения клетки — продуценты медиаторов воспаления, но и вызывают их деструкцию. В результате совокупной хемоаттракции в очаг повреждения поступают клетки, продуцирующие медиаторы воспаления: лейкоциты, базофильные и эозинофильные гранулоциты, моноциты, клетки APUD — системы, тромбоциты, определенную роль в хемоаттракции играют и резидентные макрофаги, продуцирующие монокины. Все эти клетки создают *первичную клеточную кооперацию*, которая наряду с повреждением тканей знаменует начало морфологической фазы воспаления (табл.6.1). При этом хемоаттракция — процесс каскадный. По мере его нарастания кооперация клеток не только увеличивается в количественном отношении, но и становится разнообразнее. Более разнообразным становится и действие продуцируемых ими веществ, оказывающих влияние на все более широкий круг реакций, создающих условия и поддерживающих воспаление, в том числе усиливающих или модулирующих хемоаттракцию.

Однако, только находясь в очаге повреждения, эти клетки обеспечивают выброс тканевых медиаторов, вызывая начало воспалительного процесса. Важнейшими из них являются биогенные амины и прежде всего гистамин и серотонин. Гистамин вызывает острое расширение сосудов микроциркуляторного русла, что повышает сосудистую проницаемость и способствует отеку ткани, усиливает слизееобразование и сокращение гладкой мускулатуры. Серотонин также повышает сосудистую проницаемость и сокращение гладкомышечных клеток. Поэтому первой реакцией сосудов микроциркуляции на

Таблица 6.1

Медиаторы клеточного (тканевого) происхождения

Клетки	Медиатор	Особенности действия
Лаброциты, базофилы	Гистамин, серотонин, медленно реагирующая субстанция анафилаксии и др.	Повышают проницаемость микрососудов
Тромбоциты	Гистамин, серотонин, простагландины Лизосомные ферменты	–”–”–”– Фагоцитоз
ПЯЛ	Лейкокинины Лизосомные ферменты, катионные белки Нейтральные протеазы	Повышают проницаемость микрососудов Фагоцитоз Протеолиз, гистолиз
Макрофаги	Монокины Лизосомные ферменты	Бактерицидное действие, активация иммунных реакций, регуляция пролиферации и дифференцировки клеток Фагоцитоз, внеклеточный гидролиз
Лимфоциты	Лимфокины	Стимуляция макрофагов

действие медиаторов воспаления является спазм, длящийся от нескольких секунд до нескольких минут и сопровождающийся замедлением кровотока и стазом эритроцитов в капиллярах. Это приводит к ишемии тканей, в них ослабляется тканевое дыхание, нарастают гликолиз и ацидоз, что усиливает повреждение тканей и образование медиаторов воспаления. При повреждении клеток выделяются кислые липиды, которые являются источником таких медиаторов воспаления, как медленно реагирующая субстанция анафилаксии, эозинофильный хемотаксический фактор А, фактор, активирующий тромбоциты, простагландины. В образовании этих медиаторов большую роль играют лаброциты, базофильные и нейтрофильные лейкоциты. Медленно реагирующая субстанция анафилаксии также увеличивает сосудистую проницаемость, эозинофильный хемотоксический фактор А обуславливает тканевую эозинофилию. Фактор активации тромбоцитов стимулирует их секреторную деятельность. Простагландины обладают широким спектром действия, в том числе повреждают сосуды микроциркуляторного русла

и повышают их проницаемость, усиливают хемотаксис и способствуют пролиферации фибробластов. Эти тканевые медиаторы воспаления являются медиаторами прямого действия и способствуют вовлечению в процесс медиаторов опосредованного действия, к которым относятся компоненты системы комплемента и лизосомальные ферменты.

Под действием медиаторов воспаления и в результате биохимических реакций в соединительнотканном компоненте тканей зоны воспаления происходит деполимеризация белково-гликозаминогликановых комплексов, появляются свободные аминокислоты, уроновые кислоты, аминсахара, полипептиды, низкомолекулярные полисахариды. Это приводит к повышению осмотического давления в тканях, происходит их набухание и задержка в них воды. Накопление продуктов жирового и углеводного обмена (жирных кислот, молочной кислоты) приводит к ацидозу тканей и гипоксии. Важное значение имеет активация перекисного окисления липидов, приводящего к повреждению мембранных структур клеток. Эндотелиоциты сосудов в ответ на повреждение также продуцируют ряд факторов, обеспечивающих хемотаксис.

Возникшая в очаге повреждения клеточная кооперация характеризуется ауторегуляторными механизмами, цикличностью развития и разделением функций. При этом особое место в клеточной кооперации и во всем воспалительном процессе принадлежит *макрофагу*. Эта клетка обладает рядом свойств, позволяющих ей выступать в качестве местного регулятора воспалительной реакции, а также связующего звена между местными проявлениями воспаления и общими реакциями организма на них. Помимо того, что макрофаг оказывает хемотаксическое действие, участвующее в создании первичной клеточной кооперации и в последующем ее развитии в очаге воспаления, он, вырабатывая колониестимулирующий фактор, усиливает образование и дифференцировку в костном мозге предшественников гранулоцитов, а с помощью ИЛ-1, α -интерферона и ряда других веществ — цитокинов и факторов роста — стимулирует функции эндотелиоцитов и нейтрофильных гранулоцитов в очаге воспаления. Кроме того, макрофаг является одной из главных антигенпредставляющих клеток. Фагоцитируя повреждающие факторы, прежде всего биологической природы, макрофаги определяют их антигенные детерминанты, информация о которых поступает в иммунокомпетентную систему. Тем самым макрофаг, являясь клеткой местного воспалительного очага, способствует включению в процесс других систем организма.

Очень важна инициальная активация *плазменных медиаторов* воспаления — системы комплемента, системы плазмина и свертывающей системы крови, что является результатом прямого или опосредованного действия повреждающего фактора и уже образовавшихся тканевых медиаторов воспаления (табл.6.2). В динамике стадии альтерации вследствие этого, а также развивающихся биохимических изменений в очаге воспаления появляются и нарастают морфологические нарушения в клетках и тканях в виде дистрофий, некробиоза, а затем и некроза с высвобождением из погибших тканей хемоаттрактантов и биологически активных продуктов с вазомоторным действием.

Таким образом, в стадии альтерации возникают разнообразные биохимические и морфологические изменения, направленные на включение в воспалительный процесс местных реакций в виде нарушений микроциркуляции, некробиоза и некроза тканей в очаге повреждения, а также интегральных регуляторных систем всего организма. Именно поэтому стадия альтерации имеет важнейшее самостоятельное значение, ибо без нее не возникнут экссудативная и некротическая реакции, определяющие характер и динамику всего воспаления, может запаздывать реакция иммунной системы, что имеет тяжелые последствия.

Стадия экссудации. Эта стадия возникает в разные сроки вслед за повреждением клеток и тканей в ответ на действие медиаторов воспаления и особенно плазменных медиаторов, возникающих при активации трех *систем крови* — *кининовой, комплементарной и свертывающей*. Все компоненты этих систем находятся в крови в виде предшественников и начинают функционировать только после

Таблица 6.2

Медиаторы плазменного (гуморального) происхождения

Система плазмы крови	Медиатор	Особенности действия
Калликреин-кининовая	Кинины (брадикинин) Калликреины	Повышает проницаемость сосудов, болевая реакция Активирует хемотаксис ПЯЛ и фактор Хагемана
Свертывающая и противосвертывающая	Фактор Хагемана (ХП) Плазмин	Активирует кининовую систему Повышает проницаемость сосудов
Комплементарная	Компоненты комплемента C3b и C5b	Активируют хемотаксис ПЯЛ и фактор Хагемана, стимулируют фагоцитоз

воздействия на них определенных активаторов. Вместе с тем в плазме крови имеется и система ингибиторов, уравнивающих воздействие активаторов.

Медиаторами кининовой системы являются брадикинин и калликреин. Брадикинин усиливает сосудистую проницаемость, вызывает чувство боли, обладает выраженным гипотензивным действием. Калликреин осуществляет хемотаксис лейкоцитов, но главное его значение — активация фактора Хагемана, т.е. включение в воспалительный процесс системы свертывания крови и фибринолиза. Фактор Хагемана инициирует свертывание крови, активирует плазменные медиаторы воспаления и сам выступает как медиатор, повышая проницаемость сосудов, усиливая миграцию нейтрофилов и агрегацию тромбоцитов. В результате система свертывания крови становится компонентом воспалительной реакции. Система комплемента состоит из группы специальных белков плазмы крови, вызывающих лизис бактерий и клеток. Кроме того, некоторые компоненты комплемента, прежде всего C3b и C5b, повышают проницаемость сосудов, усиливают хемотаксическую активность нейтрофилов и макрофагов. Таким образом, в результате комплексного воздействия тканевых и клеточных медиаторов воспаления, других продуктов, накапливающихся в зоне местного нарушения гомеостаза и вызывающих изменение проницаемости стенок сосудов микроциркуляторного русла и поступление в зону воспаления из крови клеточных элементов, в первую очередь различных лейкоцитов, развивается стадия экссудации.

В динамике стадии экссудации различают два этапа: первый из них — *плазматическая экссудация*, связанная с расширением сосудов микроциркуляторного русла, усилением притока крови к очагу воспаления (активная гиперемия), что приводит к повышению гидростатического давления в сосудах. В результате активной гиперемии усиливается оксигенация очага воспаления, что способствует образованию активных форм кислорода, притоку гуморальных факторов защиты, таких как комплемент, пропердин, фибронектин и др., а также лейкоцитов, моноцитов, тромбоцитов и других клеток крови, что знаменует второй этап — *клеточную инфильтрацию*. Последняя связана с замедлением кровотока в венах (пассивная гиперемия) и действием медиаторов воспаления. В результате замедления тока крови в силу физических особенностей гидродинамики лейкоциты перемещаются на периферию осевого потока крови и прилипают к стенке сосуда. Возникает *краевое стояние лейкоцитов*, предшествующее их эмиграции в окружающую ткань. Однако для этого лейкоциты должны перейти в активированное состояние, в котором

могут воспринимать сигналы хемоаттрактантов. В нормальных условиях адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов мешает отрицательная заряженность и тех, и других клеток и отталкивание их друг от друга. При развитии экссудативной реакции под влиянием медиаторов воспаления в процесс включаются двухвалентные катионы плазмы — Ca^{2+} , Mn^{2+} и Mg^{2+} , которые снижают отрицательный заряд эндотелия и лейкоцитов и активируют их ферменты, обеспечивающие адгезию. Важное значение для устранения отрицательных зарядов клеток имеет накопление в очаге воспаления H^+ и K^+ , а также катионных белков активированных лейкоцитов. В качестве хемоаттрактантов, обеспечивающих также и адгезию лейкоцитов, выступают комплемент (его C5a, C1, C3-фракции) и Fc-фрагменты IgG, которые связывают соответствующие рецепторы на мембранах лейкоцитов, что и определяет их активацию и направленную хемоаттракцию к эндотелию сосудов. Благодаря выпадению фибронектина на эндотелиоцитах и на коллагеновых волокнах базальной мембраны сосудов, также осуществляется направленная аттракция лейкоцитов и мононуклеаров.

После развития краевого стояния лейкоцитов благодаря действию их ферментов на интиму сосудов происходит сокращение эндотелиальных клеток и раскрытие межэндотелиальных щелей, к которым после адгезии перемещаются лейкоциты. Для прохождения через эндотелиальную выстилку лейкоцит образует псевдоподию, которая входит в межэндотелиальную щель и затем под эндотелиоцит, после чего туда перемещается весь лейкоцит, располагаясь между эндотелием и базальной мембраной сосуда. Молекулярные изменения базальной мембраны позволяют клеткам крови преодолевать ее и эмигрировать в зону воспаления. Этот механизм характерен для всех эмигрирующих клеток крови, включая эритроциты. Процесс выхода лейкоцитов за пределы сосуда занимает несколько часов. При типично протекающем остром воспалении в течение первых 6—24 ч в воспалительный очаг выходят нейтрофильные лейкоциты. Через 24—48 ч доминирует эмиграция моноцитов и лимфоцитов. Такая последовательность определяется межклеточными взаимоотношениями, осуществляющимися через хемотаксис. Вместе с тем порядок эмиграции клеток во многом зависит и от других факторов, в частности от причины воспаления. Так, например, при вирусных инфекциях, а также при туберкулезе под влиянием микобактерии первыми в зону воспаления мигрируют лимфоциты, при иммунном воспалении — эозинофилы. Тем не менее, очевидно, решающую роль в экссудации и в ее особенностях играют медиаторы воспаления.

Следовательно, с самого начала стадия экссудации предполагает не только пассивную плазморрагию, но и клеточную инфильтрацию, т.е. активное внедрение клеток, в основном лейкоцитов, в уже измененные ткани. Кроме того, сосудистая реакция способствует вымыванию токсинов различного происхождения. *Таким образом, включение в воспалительный процесс сосудистого компонента сопровождается повышением локальной концентрации хемоаттрактантов — различных белков, полисахаридов, продуктов метаболизма жирных кислот и др.*

При этом в результате активации плазменных медиаторов воспаления, особенно свертывающей системы крови, а также повреждения эндотелиоцитов интимы с утратой их фибринолитических свойств происходит активация тромбоцитов и развивается относительно непродолжительный тромбоз мелких сосудов в зоне воспаления. В результате усиливается ишемия стенок сосудов, что повышает их проницаемость, а также ишемия воспаленных тканей. Это способствует развитию в них некробиотических и некротических процессов. Кроме того, обтурация микроциркуляторного русла препятствует оттоку из очага воспаления экссудата, токсинов, раздражителей, что препятствует быстрому нарастанию интоксикации и распространению инфекции.

При вовлечении в воспалительную реакцию сосудистого компонента важное значение приобретают эндотелиоциты, как регуляторы местного проявления воспаления и связующее звено между местной и общей реакциями организма. В ответ на повреждение они продуцируют вещества, хемотаксичные для макрофагов и ПЯЛ, простагландины и другие медиаторы воспаления. Среди них коротко — и длиннодистантные регулирующие факторы, в частности факторы, способствующие прилипанию ПЯЛ к поверхности сосудов в очаге воспаления. Следует заметить, что при воспалении, сопровождающемся выраженной интоксикацией и отложением в стенке сосудов иммунных комплексов или агрегированного иммуноглобулина, возможна дегрануляция ПЯЛ непосредственно в просвете сосуда и повреждение их гидролазами сосудистой стенки, что усиливает экспрессию эндотелиоцитами биологически активных веществ и экссудацию. Эндотелиоциты могут выполнять антигенпредставляющую функцию и регулировать динамику клеток иммунокомпетентной системы, которые оказывают влияние на гранулоциты. Таким образом, включение в воспалительный процесс сосудистого компонента сопровождается повышением локальной концентрации хемоаттрактантов — различных белков, полисахаридов, продуктов

метаболизма жирных кислот и др. При этом следует подчеркнуть, что синхронно с гемомикроциркуляторным руслом в воспалении участвует и лимфомикрососудистая система.

При воспалении значительно повышается чувствительность к медиаторам и другим раздражителям веноулярного отдела микрососудистого русла. Здесь происходят выраженная миграция клеток и пропотевание плазмы, и вскоре в процесс вовлекаются корни “ультрациркуляторной” системы интерстициальной ткани (интерстициальные каналы), являющиеся компонентом лимфатической системы. Это приводит к нарушению кроветканевого баланса, изменению внесосудистой циркуляции тканевой жидкости, возникновению отека и набуханию ткани, усиливающихся при развитии лимфостаза. При этом происходит альтерация эндотелия инициальных лимфатических капилляров, эти сосуды переполняются лимфой, межэндотелиальные щели расширяются, лимфа выходит в ткань и в самом начале экссудативной стадии возникает острый лимфатический отек, который сохраняется до окончания воспаления.

Клеточная кооперация, возникшая в очаге воспаления в результате альтерации тканей и экссудации, характеризуется ауторегуляторными механизмами, цикличностью развития и разделением функций между клетками в пределах кооперации. При этом в противомикробной защите, особенно при гноеродной инфекции, основную роль играют нейтрофильные лейкоциты. Их эмиграция начинается содружественно с сосудистой реакцией. Они первыми вступают в контакт с инфектом и блокируют его проникновение во внутреннюю среду организма. ПЯЛ не обладают специфичностью по отношению к патогенному раздражителю: они реагируют на любой инфект, уничтожая его с помощью фагоцитоза и экзоцитоза, и при этом погибают. ПЯЛ являются как бы дежурными клетками системы неспецифической резистентности организма. Поступившие в очаг воспаления нейтрофильные гранулоциты и макрофаги выполняют бактерицидную и фагоцитарную функции, а также продуцируют биологически активные вещества, обеспечивающие разнообразные эффекты, но прежде всего вызывающие усиление самой сосудистой реакции и хемоаттракции воспаления. Нередко такая ранняя нейтрофильная инфильтрация при наличии высокой концентрации соответствующих хемоаттрактантов быстро приводит к нагноению зоны воспаления. Позднее к нейтрофильной инфильтрации присоединяются моноцитарная и макрофагальная, что характеризует начало инкапсуляции, отграничения воспаленной зоны за счет формирования клеточного вала по ее периферии.

Несомненно, важным компонентом воспаления является развитие некроза тканей. Некротизированная ткань выполняет несколько функций. С позиций биологической целесообразности, развитие некроза выгодно для организма, поскольку в очаге некроза должен погибнуть патогенный фактор, и чем скорее разовьется некроз, тем меньше будет осложнений воспаления. Это объясняет не только образование многими клетками различных гидролаз в очаге воспаления, но и развитие тромбоза сосудов вокруг воспаленного участка тканей. Вероятно, тромбоз сосудов, наступающий, однако, уже после эмиграции лейкоцитов в очаг повреждения, не только отграничивает воспаленную область, но также способствует развитию гипоксии тканей и их некрозу. С этой точки зрения, понятен тот факт, что в разгар экссудативной воспалительной реакции, когда все поле воспаления инфильтрировано лейкоцитами и концентрация гидролитических ферментов в нем, очевидно, очень высока, макрофаги практически не поступают в очаг и концентрируются на его периферии. Это можно объяснить тем, что в такой ситуации они просто погибли в центре очага воспаления, в то время как функция их значительно сложнее, нежели простой фагоцитоз инфекта.

Как уже отмечалось, макрофаги играют особую роль в воспалении, обладают свойствами, позволяющими им выступать в качестве как местного регулятора воспаления, так и связующего звена между местными проявлениями этого процесса и общими реакциями на него организма. Кроме того, макрофаги играют важную роль как первое звено становления иммунитета в динамике воспаления. При этом задачей фагоцитоза, осуществляемого макрофагом, является, по-видимому, не столько уничтожение инфекта для снижения его концентрации в очаге воспаления (хотя, разумеется, и эта функция свойственна макрофагу), сколько выявление его антигенных детерминант и последующая передача информации об этом в иммунокомпетентную систему. С этих позиций понятно, почему фагоцитарная активность макрофагов по отношению к гноеродной инфекции значительно ниже, чем нейтрофильных лейкоцитов, почему макрофаги не поступают в очаг гнойного воспаления в разгар экссудации и наиболее выраженной лейкоцитарной инфильтрации, а располагаются на периферии зоны воспаления, формируя второй отграничительный барьер, изолирующий воспаленные ткани, почему при асептическом воспалении, когда в очаге повреждения нет чужеродных антигенов, но есть свои измененные антигены, макрофаги заполняют зону повреждения после “ухода” из нее лейкоцитов. Объясним и тот факт, что при хроническом, особенно гранулематозном

воспалении, когда антигенная структура уже известна, для макрофагов характерен незавершенный фагоцитоз, и то, что при стимуляции иммунной системы значительно увеличивается количество макрофагов, участвующих в ограничении очага воспаления.

Таким образом, при воспалении местно возникает ряд чрезвычайно сложных процессов, которые, начинаясь автономно, служат сигналом для включения в воспалительную реакцию различных систем организма.

Продуктивная (пролиферативная) стадия завершает воспаление. А. Поликар (1965) назвал ее стадией репарации, что более точно, так как указывает на суть процесса в этот период, а также на биологическое значение воспаления, связывающего результат повреждающего действия аггессора с процессами репарации. В этот период уменьшается гиперемия воспаленной ткани и интенсивность эмиграции форменных элементов крови, особенно нейтрофильных лейкоцитов. Количество их в тканях снижается. После очищения поля воспаления путем фагоцитоза и переваривания бактерий и некротического детрита ПЯЛ живут несколько часов и погибают. Постепенно очаг воспаления заполняют макрофаги гематогенного происхождения. Однако пролиферация начинается уже в период экссудативной стадии и характеризуется выходом в очаг воспаления большого количества макрофагов. Они не только размножаются в этой зоне, но и выделяют интерлейкины, притягивающие фибробласты и стимулирующие их размножение, а также активирующие новообразование сосудов. Скопление клеток в очаге воспаления носит название *воспалительного инфильтрата*. В нем, как правило, выявляются Т- и В- лимфоциты, плазмоциты и макрофаги, т.е. клетки, относящиеся к иммунной системе. Если при этом в цитоплазме клеток инфильтрата, а также между ними и в стенках мелких сосудов определяются различные иммуноглобулины, может появиться склонность к образованию гранул с образованием эпителиоидных клеток. В воспалительной пролиферации активное участие принимает эндотелий сосудов микроциркуляторного русла. Клетки инфильтрата постепенно разрушаются, и в очаге воспаления начинают преобладать фибробласты, возникающие из местных камбиальных элементов. Они осуществляют фибриллогенез, после чего превращаются в фиброциты.

Эта стадия воспаления характеризуется анаболическими процессами. Повышается интенсивность синтеза ДНК и РНК, активируется синтез основного вещества, клеточных ферментов, в том числе гидролитических. Особенно активны кислые гидролазы лизосом

моноцитов, гистиоцитов и макрофагов, обеспечивающие “очищение” поля воспаления. В динамике пролиферации происходит формирование грануляционной ткани с особой архитектурой сосудов, образующих капиллярные петли вблизи очага некроза, по мере очищения которого грануляционная ткань заполняет всю зону повреждения. Она обладает большой резорбционной способностью, но в то же время представляет собой барьер для возбудителей воспаления, что детально было изучено еще в конце XIX в., в том числе М.Н. Никифоровым (1895). Воспалительный процесс заканчивается созреванием грануляций и образованием зрелой соединительной ткани, количество которой может быть различным в зависимости от глубины повреждения. В случае *субституции*, что наиболее характерно для воспаления, грануляционная ткань созревает до соединительнотканного рубца. Если воспаление заканчивается *реституцией*, то восстанавливается исходная ткань, включая и специфические особенности ее структуры.

Формы острого воспаления. Клинико-анатомические формы воспаления определяются преобладанием в его динамике либо экссудации, либо пролиферации. Кроме того, необходимо учитывать острый или хронический характер течения процесса, его морфо-функциональные особенности и патогенетическую специфику (например, иммунное воспаление). Воспаление считают *острым*, если оно длится не более 4—6 нед, однако в большинстве случаев оно заканчивается в течение 1,5—2 нед. Острым воспалением считают экссудативное, которое имеет несколько видов: серозное, фибринозное, гнойное, гнилостное, геморрагическое. Кроме того, при воспалении слизистых оболочек к экссудату примешивается слизь, и тогда говорят о катаральном воспалении, которое обычно сочетается с другими видами экссудативного воспаления. Наблюдаются также комбинации разных видов экссудативного воспаления (смешанное воспаление).

Экссудативное воспаление характеризуется образованием экссудата, состав которого определяется, главным образом, причиной воспалительного процесса и соответствующей реакцией организма на повреждающий фактор. Экссудат определяет и название формы острого экссудативного воспаления.

Серозное воспаление возникает обычно в результате действия химических или физических факторов (например, пузырь на коже при ожоге), токсинов и ядов, вызывающих резкую плазморрагию, а также инфильтраты в строме паренхиматозных органов при выраженной интоксикации, как проявление гиперреактивности

организма (*межуточное воспаление*). Оно характеризуется мутноватым экссудатом с небольшим количеством клеточных элементов — ПЯЛ, слущенных эпителиальных клеток и до 2—2,5% белка. Соотношение альбуминов и глобулинов в экссудате составляет от 0,55:1 до 2,7:1, концентрация солей — 0,3—0,7%, pH — 7—7,1. Серозное воспаление развивается в слизистых и серозных оболочках, интерстициальной ткани, коже, в капсулах клубочков почек, перисинусоидальных пространствах печени. Серозный экссудат, очевидно, способствует смыванию с поврежденной поверхности микробов и их токсинов, а также химических веществ. Вместе с тем серозный экссудат в мозговых оболочках может сдавливать мозг. Серозное пропитывание альвеолярных септ легких является одной из причин развития синдрома острой дыхательной недостаточности.

Исход серозного воспаления обычно благоприятный — экссудат рассасывается и процесс заканчивается путем реституции. Иногда после серозного воспаления паренхиматозных органов в них развивается диффузный склероз.

Фибринозное воспаление характеризуется образованием экссудата, содержащего помимо ПЯЛ, лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, распадающихся клеток большое количество фибриногена, который выпадает в тканях в виде свертков фибрина. Поэтому в фибринозном экссудате содержание белка выше, чем в серозном. Эта форма воспаления развивается при значительном увеличении сосудистой проницаемости, чему способствует наличие в строме веществ с прокоагулянтными свойствами. Этиологическими факторами могут быть дифтерийная коринобактерия, различная кокковая флора, микобактерия туберкулеза, некоторые вирусы, возбудители дизентерии, экзогенные и эндогенные токсические факторы.

Фибринозное воспаление чаще развивается на слизистых или серозных оболочках. Экссудации предшествует некроз тканей и агрегация тромбоцитов в очаге повреждения. Фибринозный экссудат пропитывает мертвые ткани, образуя светло-серую пленку, под которой располагаются микробы, выделяющие большое количество токсинов. Толщина пленки определяется глубиной некроза, а последняя в значительной степени зависит от структуры эпителиальных покровов и особенностей подлежащей соединительной ткани. Поэтому в зависимости от глубины некроза и толщины фибринозного экссудата выделяют два вида фибринозного воспаления. При однослойном эпителиальном покрове слизистой или серозной оболочки органа и тонкой плотной соединительнотканной основе образуется тонкая, легко снимающаяся фибринозная пленка. Такое фибринозное воспа-

ление называется *крупозным*. Оно встречается на слизистых оболочках трахеи и бронхов, серозных оболочках, характеризуя фибринозный плеврит, перикардит, перитонит, а также в виде фибринозного альвеолита, захватывающего долю легкого, развивается при крупозной пневмонии. Многослойный плоский неороговевающий эпителий, переходный эпителий или рыхлая широкая соединительнотканная основа органа способствуют развитию глубокого некроза и формированию толстой, трудно снимающейся фибринозной пленки, после удаления которой остаются глубокие язвы. Такое фибринозное воспаление называется *дифтеритическим*. Оно развивается в зеве, на слизистых оболочках пищевода, матки и влагалища, кишечника и желудка, мочевого пузыря, в ранах кожи и слизистых оболочек.

Исходом фибринозного воспаления слизистых оболочек является расплавление фибринозных пленок с помощью гидролаз ПЯЛ. Дифтеритическое воспаление заканчивается образованием язв с последующей субституцией, но при глубоких язвах в исходе могут образовываться рубцы. Крупозное воспаление слизистых оболочек, как правило, заканчивается реституцией поврежденных тканей. На серозных оболочках фибринозный экссудат чаще подвергается организации, в результате чего образуются спайки, шварты, нередко фибринозное воспаление оболочек полостей тела заканчивается их облитерацией.

Гнойное воспаление характеризуется образованием гнойного экссудата. Он представляет собой сливкообразную массу, состоящую из детрита тканей очага воспаления, клеток, микробов. Количество форменных элементов в нем колеблется от 17% до 29%, причем подавляющее большинство из них составляют жизнеспособные и погибшие гранулоциты. Кроме того, в экссудате содержатся лимфоциты, макрофаги, часто эозинофильные гранулоциты. Гной имеет специфический запах, синевато-зеленоватую окраску с различными оттенками, содержание белка в нем составляет 3—7% и более, причем обычно преобладают глобулины; pH гноя 5,6—6,9. Причиной гнойного воспаления являются гноеродные микробы — стафилококки, стрептококки, гонококки, брюшнотифозная палочка и др. Оно возникает практически в любой ткани и во всех органах. Течение его может быть острым и хроническим.

Гнойный экссудат обладает рядом качеств, определяющих биологическую значимость этой формы воспаления. В нем содержатся различные ферменты, в первую очередь протеазы, способные расщеплять погибшие и дистрофически измененные структуры в очаге повреждения, в том числе коллагеновые и эластические волокна,

поэтому для гнойного воспаления характерен лизис тканей. Наряду с ПЯЛ, способными фагоцитировать и убивать микробы, в экссудате имеются различные бактерицидные факторы, которые секретируются жизнеспособными лейкоцитами, образуются при распаде погибших лейкоцитов и поступают в экссудат вместе с плазмой крови — иммуноглобулины, компоненты комплемента и др. В связи с этим гной задерживает рост бактерий и уничтожает их. Нейтрофильные лейкоциты гноя имеют разнообразную структуру в зависимости от времени поступления их из крови в зону нагноения. Через 8—12 ч ПЯЛ в гной погибают и превращаются в “гнойные тельца”.

Основными формами гнойного воспаления являются абсцесс, флегмона, эмпиема, гнойная рана. *Абсцесс* — ограниченное гнойное воспаление, сопровождающееся образованием полости, заполненной гнойным экссудатом. Он возникает или в уже погибших тканях, в которых нарастают микробно-химические процессы аутолиза, или в жизнеспособных тканях, подвергшихся сильному воздействию микробов. Это скопление гноя окружено валом грануляционной ткани, через сосуды которой в полость абсцесса поступают лейкоциты и частично удаляются из нее продукты распада. Эта ограничивающая полость абсцесса грануляционная ткань называется *пиогенной капсулой*. При этом имеется тенденция к расплавлению тканей, окружающих абсцесс. Если он приобретает хроническое течение, в пиогенной мембране образуются два слоя: внутренний, обращенный в полость и состоящий из грануляций, и наружный, образующийся в результате созревания грануляционной ткани в зрелую соединительную ткань. Абсцесс обычно заканчивается спонтанным опорожнением и выходом гноя на поверхность тела, в полые органы или полости. После прорыва абсцесса его полость рубцуется. Изредка абсцесс подвергается инкапсуляции и при этом гной сгущается. Абсцессы вокруг животных паразитов иногда петрифицируются. Если при сообщении абсцесса с поверхностью тела или с какой-либо полостью его стенки не спадаются, то формируется *свищ* — узкий канал, выстланный грануляционной тканью или эпителием.

Флегмона — гнойное неотграниченное диффузное воспаление, при котором гнойный экссудат пропитывает и расслаивает ткани. Образование флегмоны зависит от патогенности возбудителя, состояния защитных систем организма, а также от структурных особенностей тканей, в которых она возникла и где есть условия для распространения гноя. Поэтому флегмона обычно образуется в подкожно-жировой клетчатке, межмышечных прослойках и т.п. Флегмону волокнисто-жировой клетчатки называют целлюлитом.

Флегмона может быть *мягкой*, если преобладает лизис некротизированных тканей, и *твердой*, когда во флегмоне возникает коагуляционный некроз тканей, которые постепенно отторгаются. В некоторых случаях под влиянием силы тяжести гной может стекать по ходу мышечно-сухожильных влагалищ, нервно-сосудистых пучков, жировых прослоек в нижележащие отделы и образовывать там вторичные, так называемые *холодные абсцессы*, или *натечники*.

Флегмонозное воспаление может осложняться тромбозом кровеносных сосудов, при этом возникает некроз пораженных тканей. Гнойное воспаление может распространяться на лимфатические сосуды и вены, и в этих случаях возникают гнойные тромбофлебиты и лимфангиты. Заживление флегмонозного воспаления начинается с его отграничения с последующим образованием грубого рубца. При неблагоприятном исходе может наступить генерализация инфекции с развитием сепсиса.

Эмпиема — это гнойное воспаление полостей тела или полых органов. Причиной развития эмпием являются как гнойные очаги в соседних органах (например, абсцесс легкого и эмпиема плевральной полости), так и нарушение оттока гноя при гнойном воспалении полых органов — желчного пузыря, червеобразного отростка, маточной трубы и т.д. При этом отмечается нарушение местных защитных механизмов, к которым относятся и постоянное обновление содержимого полых органов, а также поддержание внутриполостного давления, что определяет состояние кровообращения в стенке полого органа, продукцию и секрецию защитных веществ, в том числе секреторных иммуноглобулинов. При длительном течении гнойного воспаления происходит облитерация полых органов.

Гнойная рана — особая форма гнойного воспаления, которая возникает либо вследствие нагноения травматической, в том числе хирургической, или другой раны, либо в результате вскрытия во внешнюю среду очага гнойного воспаления и образования раневой поверхности. Различают *первичное* и *вторичное нагноение* в ране. Первичное возникает непосредственно после травмы и травматического отека, вторичное является рецидивом гнойного воспаления (Давыдовский И.В., 1969). Участие бактерий в нагноении составляет часть процесса биологического очищения раны. Могут быть и некоторые другие особенности гнойной раны, связанные с условиями ее возникновения и течения.

Гнилостное, или ихорозное, воспаление развивается преимущественно при попадании гнилостной микрофлоры в очаг гнойного воспаления с выраженным некрозом тканей. Обычно

оно возникает у ослабленных больных с обширными, длительно незаживающими ранами или хроническими абсцессами. При этом гнойный экссудат приобретает особо неприятный запах гниения. В морфологической картине превалирует прогрессирующий некроз тканей, причем без склонности к отграничению. Некротизированные ткани превращаются в зловонную массу, что сопровождается нарастающей интоксикацией, от которой больные обычно и умирают.

Геморрагическое воспаление является не самостоятельной формой, а вариантом серозного, фибринозного или гнойного воспаления и характеризуется особо высокой проницаемостью сосудов микроциркуляции, диapedезом эритроцитов и их примесью к уже имеющемуся экссудату (*серозно-геморрагическое, гнойно-геморрагическое воспаление*). При распаде эритроцитов и соответствующих превращений гемоглобина экссудат может приобретать черный цвет. Обычно геморрагическое воспаление развивается в случаях очень высокой интоксикации, сопровождающейся резким повышением сосудистой проницаемости, а также характерно для многих видов вирусной инфекции. Оно типично для чумы, сибирской язвы, натуральной оспы, а также для тяжелых форм гриппа. Вместе с тем при гнойном воспалении возможны аррозия кровеносного сосуда и кровотечение, но это не означает, что воспаление становится геморрагическим. В случае геморрагического воспаления обычно ухудшается течение болезни, исход которой зависит от ее этиологии.

Катаральное воспаление, как и геморрагическое, не является самостоятельной формой. Оно развивается на слизистых оболочках и характеризуется примесью слизи к любому экссудату. Причиной катарального воспаления могут быть различные инфекции, продукты нарушенного обмена, аллергические раздражители, термические и химические факторы. При аллергических ринитах, например, слизь примешивается к серозному экссудату. Нередко наблюдается гнойный катар слизистой оболочки трахеи и бронхов и т.п. Острое катаральное воспаление продолжается 2—3 нед и, заканчиваясь, обычно не оставляет следов. В исходе хронического катарального воспаления могут развиваться атрофические или гипертрофические изменения слизистой оболочки. Значение катарального воспаления для организма определяется его локализацией и характером течения.

Продуктивное воспаление характеризуется преобладанием пролиферации клеточных элементов над альтерацией и экссудацией. При этом, по-видимому, имеется особая реактивность организма, а кроме того, сам этиологический фактор обуславливает пролифера-

тивную клеточную реакцию, что особенно характерно для вирусов и риккетсий. Продуктивное воспаление может быть острым, но чаще протекает как хроническое, что связано и с персистенцией этиологического фактора, и с включением иммунопатологических процессов. Различают четыре основные формы продуктивного воспаления: гранулематозное; интерстициальное диффузное; воспалительные гиперпластические (гиперрегенераторные) разрастания; воспаление вокруг животных паразитов и инородных тел.

Гранулематозное воспаление как самостоятельная форма воспаления имеет значение в основном при хроническом течении процесса. Однако гранулематозное воспаление может протекать и остро, что наблюдается, как правило, при острых инфекционных заболеваниях — сыпном, брюшном тифе, бешенстве, эпидемическом энцефалите, остром переднем полиомиелите и некоторых других. В основе гранулем, возникающих в нервной ткани, лежат некрозы групп нейронов или ганглиозных клеток, а также мелкоочаговые некрозы серого или белого вещества головного или спинного мозга, окруженные глиальными элементами, выполняющими функцию фагоцитов. Клетки глии после резорбции некротизированной ткани участвуют и в образовании глиальных рубцов в центральной нервной системе. Патогенетической основой некрозов чаще всего являются воспалительные поражения сосудов микроциркуляции инфекционными агентами или их токсинами, что сопровождается развитием гипоксии периваскулярной ткани. При брюшном тифе гранулемы возникают в лимфоидных образованиях тонкой кишки и представляют собой скопления фагоцитов, трансформировавшихся из ретикулярных клеток — “тифозные клетки”. Это крупные округлые клетки со светлой цитоплазмой, которые фагоцитируют *S. typhi*, а также детрит, образующийся в солитарных фолликулах. Тифозные гранулемы подвергаются некрозу, что связывают с сальмонеллами, фагоцитированными брюшнотифозными клетками. При выздоровлении острые гранулемы исчезают либо бесследно, как при брюшном тифе, либо после них остаются глиальные рубцы, как при нейроинфекциях, и в таком случае исход заболевания зависит от локализации и объема этих рубцовых образований.

Интерстициальное диффузное, или межуточное, воспаление вызывается различными инфекционными агентами или развивается как реакция активной мезенхимы органов на выраженные токсические воздействия или микробную интоксикацию. Оно может возникать во всех паренхиматозных органах и локализуется в их строме, где происходит накопление воспалительных

и иммунокомпетентных клеток. Особенности этого воспаления в острой фазе является значительное количество мононуклеаров (моноцитов) в инфильтрате, а также дистрофические и некробиотические изменения паренхиматозных элементов органа. Наиболее яркая картина интерстициального продуктивного воспаления наблюдается при острой и хронической интерстициальной пневмонии, интерстициальном (межуточном) миокардите, интерстициальном гепатите и интерстициальном нефрите.

Этиологическим фактором *интерстициальной пневмонии* являются вирусы, риккетсии и микоплазма. В остром периоде заболевания наблюдается отек интерстициальной ткани и инфильтрация ее клетками гематогенного происхождения. Продуктивный компонент представлен пролиферацией поврежденных пневмоцитов 2-го типа, альвеолярных макрофагов, септальных клеток, эндотелиоцитов. Хроническая интерстициальная пневмония, или фиброзирующий альвеолит, не всегда имеет установленную этиологию, но в ряде случаев может быть вызвана токсичными веществами или лекарственными препаратами. При этом в ответ на повреждение клеточных и внеклеточных структур альвеолярных септ возникают пролиферация эндотелиоцитов и пневмоцитов 2-го типа, инфильтрация интерстиция гематогенными воспалительными и иммунокомпетентными клетками, пролиферация там же фибробластов с развитием в итоге септо-альвеолярного склероза.

Интерстициальный, или межуточный, миокардит чаще возникает под влиянием инфекционного или токсического воздействия. Выделяют преимущественно экссудативные и преимущественно продуктивные формы интерстициальных миокардитов. При продуктивном миокардите в строме миокарда появляется лимфо-гистиоцитарный и моноцитарный инфильтрат. К таким межуточным миокардитам, в частности, относится миокардит Абрамова — Фидлера, имеющий аллергическую природу.

Интерстициальный нефрит часто возникает при нарушении оттока мочи из почечной лоханки и развитии пиелонефрита, а также при длительном приеме препаратов фенацитинового ряда.

Острое интерстициальное воспаление в печени характеризуется появлением в портальных трактах мононуклеарного инфильтрата, иногда с небольшим количеством полиморфноядерных лейкоцитов, что всегда сочетается с дистрофией ее паренхимы. Острый *межуточный гепатит* различной этиологии может трансформироваться в хронический, что сопровождается склерозом портальных трактов.

Гиперпластические (гиперрегенераторные) разрастания — это продуктивное воспаление в строме слизистых оболочек, при котором происходит пролиферация клеток стромы, сопровождающаяся скоплением эозинофилов, лимфоидных элементов, а также гиперплазией эпителия слизистых оболочек. При этом образуются полипы воспалительного происхождения — полипозный ринит, полипозный колит и т.п. Гиперпластические разрастания возникают также на границе слизистых оболочек с плоским или призматическим эпителием в результате постоянного раздражающего действия отделяемого слизистых оболочек, например, прямой кишки или наружных половых органов. При этом плоский эпителий мацерируется, а в строме возникает хроническое продуктивное воспаление, приводящее к ее разрастанию, увеличению эпителия и образованию остроконечных кондилом. Наиболее часто они возникают вокруг заднего прохода и наружных половых органов, особенно у женщин.

Воспаление вокруг животных паразитов и инородных тел характеризуется продуктивной воспалительной реакцией, направленной на ограничение раздражителей от окружающих тканей соединительнотканной капсулой, так как они не могут быть фагоцитированы и элиминированы. Поэтому вокруг таких инородных тел возникает грануляционная ткань и инфильтрат из фибробластов, лимфоцитов, макрофагов и гигантских клеток инородных тел. Инфильтрат вокруг животных паразитов помимо пролиферации перечисленных клеток обычно содержит эозинофильные гранулоциты. Погибшие животные паразиты (трихинеллы, цистицерки) нередко петрифицируются. Некоторые инородные тела (например, остатки шовного материала после операции) могут быть ликвидированы в динамике продуктивного воспаления с помощью макрофагов и гигантских клеток. Процесс заканчивается образованием рубца.

Заканчивая изложение проблемы воспаления, следует сказать, что воспаление трудно отделить от *интоксикации*, которая связана не только с самим воспалением, но и с особенностями повреждающего фактора, прежде всего с характером инфекционного агента. Установлено, что по мере увеличения площади повреждения и выраженности альтерации усиливается резорбция токсичных продуктов и нарастает интоксикация. Вопрос о взаимоотношении интоксикации и воспаления весьма сложен и требует специального рассмотрения. Здесь следует лишь отметить, что интоксикация, угнетая различные гомеостатические системы организма — иммунокомпетентную, кровяную, макрофагальную и др., оказывает модулирующее влияние на течение и характер воспаления, обуславливая в ряде случаев то

самое его “несовершенство”, которое подчеркивается при определении понятия воспаления. Очевидно с этим, в первую очередь, связана недостаточная эффективность воспаления как защитной реакции при остром разлитом перитоните, ожоговой болезни, травматической болезни и многих хронически текущих инфекционных заболеваниях.

Таким образом, сможет ли воспаление выполнить свое назначение как защитно-приспособительная реакция, или оно окажется губительным для больного, зависит от многих факторов, но прежде всего от реактивности организма, которая, в свою очередь, обусловлена возрастом больного, его конституцией и многими другими факторами, как наследственными, так и приобретенными. В этом проявляется диалектическая сущность воспаления как одной из основных защитно-приспособительных гомеостатических реакций.

Оснащение лекции

Макропрепараты: катаральный синусит, катаральный бронхит, эрозивный гастрит, фибринозный колит при уремии, крупозная пневмония, фибринозный перикардит, абсцедирующая ангина при скарлатине, эмболический гнойный нефрит, абсцесс селезенки, флегмона шеи, геморрагический цистит, серозно-геморрагический трахеит при гриппе.

Микропрепараты: серозный гломерулонефрит, фибринозно-геморрагический гломерулонефрит, дифтеритическое воспаление зева, крупозная пневмония, крупозная пневмония (окраска по Шуенинову), эмболический гнойный нефрит, флегмонозный колит, гнойный лептоменингит, серозно-геморрагический гломерулонефрит, крупноочаговый кардиосклероз.

Электрограммы: тучная клетка (лаброцит), эмиграция лейкоцитов из сосуда.

Лекция № 7

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ. ГРАНУЛЕМАТОЗЫ. ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ. МОРФОГЕНЕЗ ГРАНУЛЕМ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА. МОРФОЛОГИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО (ТУБЕРКУЛЕЗ, СИФИЛИС, ПРОКАЗА, СКЛЕРОМА) И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА. СКЛЕРОЗ

Ответ ткани на повреждение делится на три фазы. Первоначальные сосудистые и экссудативные проявления острого воспаления сменяются фазой элиминации повреждающего агента, сопровожда-

ющейся повышением активности макрофагов. Третья и финальная фаза — это заживление, в процессе которого развиваются процессы репарации и регенерации поврежденной ткани

Очевидно, что полное заживление возможно лишь в том случае, если фазы острого воспаления и элиминация полностью завершены, т.е. заживление возможно только тогда, когда причина повреждения удалена. В том случае, если организм не в состоянии полностью удалить разрушающий фактор, развивается процесс, состоящий из острого воспаления, элиминации, репарации и регенерации. Его называют хроническим воспалением.

Хроническое воспаление — это длительный процесс, при котором деструкция и воспаление развиваются одновременно с заживлением.

Причины хронического воспаления. Все агенты, вызывающие повреждение клеток и развитие острого воспалительного ответа, могут персистировать, вызывая хроническое воспаление. Хроническое воспаление вызывают нерастворимые частицы, такие как кремний, асбест и другие инородные тела. Другой причиной хронического воспаления служат микроорганизмы, например, микобактерии туберкулеза и актиномицеты, против которых организм обладает лишь ограниченной резистентностью. Кроме того, если местные или общие заболевания повреждают защитные механизмы, острое воспаление может переходить в хроническое. Например, *Staphylococcus aureus* вызывает хроническое гранулематозное воспаление у больных с нарушенной функцией полиморфноядерных лейкоцитов. При этом развивается хроническое гранулематозное заболевание. Персистирующее состояние гиперчувствительности может сопровождать множество неинфекционных заболеваний, например, аллергический контактный дерматит и ангиит гиперчувствительности. Коллагеновые болезни являются ярким примером хронического воспаления, сопровождающегося прогрессирующей деструкцией тканей.

Классификация хронического воспаления. *Клинически* различают хроническое воспаление, развивающееся вслед за острым и возникающее *de novo*.

Морфологически выделяют хроническое воспаление инфекционного и неинфекционного происхождения. Инфекционное воспаление, в свою очередь, бывает специфическим и неспецифическим. Термины “специфическое” и “неспецифическое” воспаление применяются в контексте типа воспаления.

Гистологические особенности хронического воспаления используются в описательной классификации. Когда, например, скопление полиморфноядерных лейкоцитов приводит к развитию

хронического абсцесса, то говорят о *хроническом гнойном воспалении*. Когда образуются компактные скопления макрофагов и образующихся из них клеток, то говорят о *гранулематозном воспалении*.

Характеристика хронического воспаления. Различают четыре основных типа тканевых реакций, характерных для хронического воспаления: острое воспаление повреждающего фактора; заживление — репарация и регенерация; иммунный ответ.

Острое воспаление часто встречается при хроническом воспалении. Экссудация особенно хорошо представлена при хроническом гнойном воспалении. Гной, богатый полиморфноядерными лейкоцитами, встречается при таких хронических гнойных заболеваниях, как хронический абсцесс головного мозга, остеомиелит, эмпиема, пиосальпинкс и пионефроз.

При хроническом воспалении в экссудате иногда встречается большое количество эозинофилов. Их присутствие связывают с развитием иммунных реакций.

Скопление жидкости, богатой белком, часто наблюдается при хроническом воспалении серозных полостей, например, при туберкулезном перитоните, некоторых формах серозита, включая туберкулез.

Элиминация повреждающего фактора происходит с помощью макрофагов, которые образуются, главным образом, из моноцитов костномозгового происхождения. Для хронического воспаления характерна выраженная макрофагальная инфильтрация, для экссудативной фазы — появление плазматических клеток, фибрина и полиморфноядерных лейкоцитов, а для пролиферативной фазы — накопление многочисленных крупных мононуклеарных клеток.

Заживление. Репарация. Гранулематозная ткань содержит множество клеток, главными из которых являются: *эндотелиальные клетки*, образующие кровеносные и лимфатические сосуды; *миофибробласты (фибробласты)*, образующие collagen; *астроциты*, формирующие глиальные рубцы в центральной нервной системе; мелкие округлые клетки — *лимфоциты и плазматические клетки*.

При хроническом гнойном воспалении полости, заполненные гноем, ограничены грануляционной тканью — *пиогенной мембраной*. Возможны кровоизлияния из тонкостенных капилляров. Повторные кровоизлияния часто сопровождают хроническую пептическую язву.

При хроническом воспалении важную роль играют фибробласты. Они образуют collagen — важную составную часть репаративных процессов. Если *фибрин* характерен для острого воспаления, то *фиброз* является особенностью хронического воспаления. Рубцевание

служит причиной многих осложнений хронического воспаления. Так, хронический ревматический вальвулит приводит к стенозу отверстия, хроническая язва желудка — пилоростенозу и деформации желудка, фиброзный анкилоз с резким ограничением подвижности сустава — частый исход ревматоидного артрита.

Очень частым проявлением хронического воспаления служит облитерирующий эндартериит, при котором просвет мелких артерий частично закрыт из-за прогрессирующей пролиферации внутренней оболочки. Подобные изменения встречаются в дне хронической язвы после облечения.

Регенерация. Компоненты тканей, поврежденных при хроническом воспалении, сохраняют способность к делению. Поэтому регенерация развивается чаще, чем репарация. Это особенно характерно для поверхностного эпителия. Причем регенерация может быть настолько активной, что границу между гиперплазией и новообразованием бывает трудно определить. Примером такой регенерации может служить язвенный колит, при котором встречаются полиповидные разрастания.

Иммунный ответ. Наиболее характерным признаком хронической воспалительной реакции является аккумуляция разных типов лимфоцитов как В, так и Т. Некоторые лимфоциты мелкие и имеют слабо развитую цитоплазму, хотя другие крупнее и способны к трансформации, например, в плазматические клетки. Без определения маркеров различить все типы клеток достаточно сложно, однако появление лимфоцитов безусловно свидетельствует о развитии иммунной реакции. Хотя лимфоциты встречаются и в грануляционной ткани заживающей раны, они наиболее многочисленны в грануляционной ткани при хроническом воспалении. Если лимфоидный инфильтрат очень обильный, могут формироваться герминативные центры, например, при тиреоидите Хашимото. Часто лимфоциты располагаются периваскулярно (сифилитический мезаортит). Скорее всего они происходят из крови, а не из местной лимфоидной ткани или стволовых клеток. Выраженная инфильтрация плазматическими клетками характерна для воспалительных повреждений на границе слизистых оболочек и кожных покровов. В стареющих плазматических клетках наблюдается накопление эозинофильного ШИК-положительного вещества, т.н. телец Русселя. Это иммуноглобулины. Они медленно секретируются клеткой. Наличие телец Русселя не имеет существенного значения.

Общие проявления хронического воспаления во многом зависят от природы повреждающего агента. Если микроорганизмы попадают в

кровеносное русло, то они вызывают гиперплазию и других компонентов системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), а именно клеток, выстилающих синусы селезенки, печени, костного мозга и др. Генерализованное поражение СМФ наблюдается при милиарном туберкулезе, гистоплазмозе и кала-азаре. Эти гиперпластические изменения связаны с фагоцитарной функцией клеток, а также свидетельствуют о развитии иммунного ответа. Гиперплазия СМФ может быть также обусловлена образованием комплексов антиген-антитело в кровеносном русле.

При хроническом воспалении наблюдается гиперплазия СМФ, гиперплазия лимфатических узлов, особенно клеток, выстилающих синусы, а иногда герминативных центров и мозгового вещества.

Системный иммунный ответ. Образование антител — особенность большинства хронических воспалительных заболеваний, а определение специфических иммуноглобулинов — полезный диагностический тест. Иммунный ответ может быть также связан с клетками и проявляется гиперчувствительностью замедленного типа. Эта связанная с клетками гиперчувствительность сама по себе является результатом повреждения тканей и главным фактором в патогенезе хронического воспаления.

Иммунный ответ может отражать определенные морфологические изменения (например, спленомегалия при хронической малярии и подостром инфекционном эндокардите).

Изменения крови. Часто развивается нормохромная анемия нормоцитарного типа, однако она может быть гипохромной и микроцитарной из-за кровоизлияний (пример пептической язвы). Происходит снижение альбумина плазмы, увеличение γ -глобулина и другие подобные изменения. При многих хронических воспалительных заболеваниях увеличивается СОЭ, особенно при туберкулезе и ревматоидном артрите.

Примеры хронического воспаления можно разделить на следующие группы: обусловленные пиогенными бактериями (*Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*); обусловленные инородными телами, специфическими микроорганизмами, например, микобактерией туберкулеза и бледной трепонемой; связанные с гиперчувствительностью или аутоиммунитетом. Первая группа включает большое количество заболеваний, часто встречающихся в клинической практике.

Остеомиелит. Острый остеомиелит, вызванный *St. aureus*, чаще всего встречается у детей. При этом развивается некроз кости и образуется гной. Погибшая кость воздействует как инородное тело. Создаются идеальные условия для развития хронической инфекции.

Острый остеомиелит становится хроническим из-за отсутствия адекватного дренажа для гноя. В связи с активацией макрофагов и остеокластов в костях образуются секвестры, идет рубцевание и новообразование кости.

Хронический пиелонефрит — наиболее частая причина хронической почечной недостаточности и важный этиологический фактор системной гипертензии. Хронический пиелонефрит может развиваться вслед за острым пиелонефритом или *de novo*. В острую фазу в корковом веществе обнаруживается множество мелких абсцессов. В хроническую стадию почки уменьшены в размерах, участки атрофии канальцев и интерстициального фиброза чередуются с участками воспаления, состоящими из инфильтрата в составе лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. При реактивации инфекции обнаруживаются полиморфноядерные лейкоциты. В некоторых участках канальцы гиперплазированы и расширены, иногда содержат эозинофильное вещество и напоминают нормальную ткань щитовидной железы (“тиреоидизация”). Многие клубочки выглядят нормальными, другие атрофированы, наблюдается перигломерулярный склероз.

Хроническое воспаление желудочно-кишечного тракта. Желудок. При хронической язве желудка деструктивные процессы приводят к разрушению мышечной оболочки. Основание язвы состоит из рубцовой ткани. На поверхности расположен слой грануляционной ткани, инфильтрированной полиморфноядерными лейкоцитами, макрофагами, плазматическими клетками и лимфоцитами.

Толстая кишка. Идиопатический язвенный колит начинается остро и заканчивается смертью или переходит в хроническую фазу. Вначале поражается прямая кишка, в острую фазу она сильно гипертрофирована. При активном язвенном колите образуются мелкие абсцессы в слизистой оболочке — в криптах Либеркюна (крипт-абсцессы). В слизистой оболочке наблюдаются изъязвления и признаки хронического воспаления. Изменения при этом заболевании локализируются в слизистой оболочке в отличие от болезни Крона, при которой наблюдается трансмуральное поражение. Толстая кишка становится ригидной и укорачивается — скорее за счет гипертрофии мышц, чем за счет фиброза. По мере прогрессирования заболевания возникает инфильтрация слизистой оболочки лимфоцитами и плазматическими клетками. Вследствие набухания островков слизистой оболочки появляются *псевдополипы*, образующие вместе с грануляционной тканью воспалительные полипы. В хроническую стадию заболевания развиваются поствоспалительные полипы (*полиповидные разрастания*).

Ответ ткани на нерастворимые инородные вещества. Факторы, определяющие тяжесть воспалительного ответа:

1. Химический состав вещества. Наибольшее значение имеют химическая стабильность и растворимость. Например, нержавеющая сталь более инертна, чем обычное железо.
2. Физическое состояние вещества. Гладкие, хорошо отполированные частицы вызывают более слабую реакцию, чем неправильной формы с неровной поверхностью.
3. Электро-химический потенциал. Особенно важен при изготовлении протезов.

Уголь. Частицы угля в дерме захватывает макрофаг, при этом возникает незначительная воспалительная реакция, Уголь, попавший в легкие, также захватывает макрофаг, а затем транспортирует его в лимфоидную ткань, где он и откладывается. Пневмокониоз угольщиков сопровождается развитием хронического бронхита или силикоза.

Металлы. Сталь вызывает слабую воспалительную реакцию.

Пластические губки. В хирургической практике эти губки используются для того, чтобы вызвать фиброз. Вначале возникает острая воспалительная реакция с участием полиморфноядерных лейкоцитов, на смену которым быстро приходят макрофаги. Появляются также многочисленные гигантские клетки. Затем быстро развивается соединительная ткань.

Шовные материалы. Кетгут вызывает острую пиогенную воспалительную реакцию, вслед за которой вскоре появляются макрофаги и гигантские клетки.

Кремний. Раствор коллоидного кремния очень токсичен для клеток и вызывает их некроз. При попадании в легкие частицы кремния захватываются макрофагами, а затем пневмоцитами II типа. При силикозе наблюдается прогрессирующее разрушение легких.

Асбестоз. При вдыхании асбестовых волокон они попадают в паренхиму легких, где образуются асбестовые тельца.

Тальк вызывает развитие атипичной реакции на инородные тела, заканчивающейся фиброзом.

Бериллий вызывает острое воспаление, которое прогрессирует в хроническое с развитием фиброза.

Гранулематозное воспаление — специализированная форма хронической воспалительной реакции, при которой преобладающим типом клеток являются активированные макрофаги, имеющие модифицированный эпителиоидный вид. Гранулематозное воспаление развивается как при хронических иммунных и инфекционных заболеваниях, тесно связанных с иммунными реакциями, так и при неиммунных

заболеваниях. Гранулематозное воспаление встречается при туберкулезе, саркоидозе, болезни кошачьих царапин, паховой лимфогранулемы, лепре, бруцеллезе, сифилисе, некоторых грибковых инфекциях, бериллиозе и реакциях на введение раздражающих липидов.

Гранулема — *очаговое скопление способных к фагоцитозу клеток моноцитарно-макрофагального происхождения*. Основным представителем клеток СМФ является макрофаг, который образуется из моноцита. В зоне воспаления моноцит делится лишь один раз, а затем трансформируется в макрофаг.

Основными условиями образования гранулем являются следующие: 1) повреждающий агент не может быть удален с помощью фагоцитов, не может быть инертным и должен вызывать клеточный ответ; 2) должна происходить активация макрофагов и их накопление вокруг повреждающего агента. Образование гранулемы — это способ элиминации веществ, которые невозможно удалить с помощью фагоцитоза или переварить с помощью макрофагов (схема 7.1).

Схема 7.1

Механизм образования гранулем (по E.Rubin, 1999)



Гранулему определяют как хроническую воспалительную реакцию, характеризующуюся преобладанием клеток моноцитарного ряда, собранных в компактные скопления. Она включает диффузную инфильтрацию макрофагами и образование эпителиоидных клеток.

В зависимости от особенностей созревания клеток различают гранулемы двух типов.

Гранулемы с замедленным обменом образуются под действием относительно инертных веществ, например инородных тел. Для них характерен длительный период жизни моноцитов.

Гранулемы с высоким уровнем обмена развиваются в ответ на проникновение в организм бактерий. Макрофаги в них живут лишь несколько дней. Им на смену постоянно поступают моноциты из тока крови. Макрофаги дифференцируются в эпителиоидные клетки, которые собираются в группы.

Таким образом, термин “гранулематозное воспаление” используется для описания хронической воспалительной реакции, характеризующейся образованием компактных масс моноцитов, макрофагов или происходящих из них клеток.

Типы гранулематозного воспаления:

1. Диффузная гранулематозная реакция (лепроматозный вариант лепры).
2. Туберкулоидная гранулематозная реакция:
 - 1) неказеифицирующая туберкулоидная реакция (саркоидоз, болезнь Крона, lupus vulgaris, туберкулоидный вариант лепры);
 - 2) казеифицирующая туберкулоидная реакция (туберкулез);
 - 3) гнойная туберкулоидная реакция (венерическая лимфогранулема, иерсиниозный псевдотуберкулез, туляремия, кокцидиомикоз, споротрихоз, болезнь кошачьих царапин).

Эпителиоидная клетка. Макрофаг превращается в эпителиоидную клетку после утраты способности к фагоцитозу или после полного переваривания фагоцитированного материала, или после выделения фагоцитированного материала путем экзоцитоза. Макрофаги участвуют в клеточно-опосредованных реакциях гиперчувствительности.

Эпителиоидные клетки по сравнению с макрофагами имеют более низкую фагоцитарную активность (у них отсутствуют вторичные лизосомы и макрофагальные гранулы). Однако для них характерна высокая бактерицидная и секреторная активность. Они синтезируют факторы роста — фактор роста фибробластов (ФРФ) и трансформирующий фактор роста (ТФР), а также фибронектин и интерлейкин-1 (ИЛ-1).

Гигантские клетки. Через 2 нед эпителиоидные клетки трансформируются путем деления ядер без деления клетки (реже путем слияния между собой) в *гигантские многоядерные клетки*, а через 2—3 нед — в *гигантские клетки инородных тел*. Особенности этих клеток являются крупные размеры (до 40—50 мкм), наличие большого (до 20) количества ядер, которые расположены эксцентрично в виде подковы. В гигантской клетке инородных тел ядер еще больше — до 30, но они расположены преимущественно в центре клетки. Оба типа гигантских клеток отличает отсутствие лизосом, поэтому, захватывая различные патогенные факторы, гигантские клетки не могут их переварить, т.е. фагоцитоз подменяется в них *эндоцитозом*. В случаях микробной инвазии *эндоцитобиоз* поддерживается наличием в цитоплазме секреторных гранул, например, липидных включений при туберкулезе. Их секреторная функция резко подавлена, факторы роста и цитокины не синтезируются.

Морфогенез гранулем складывается из четырех стадий: накопление моноцитарных фагоцитов в очаге повреждения ткани созреванию моноцитов в макрофаги и образование *макрофагальной гранулемы*; созреванию и трансформация моноцитарных фагоцитов и макрофагов в эпителиоидные клетки и образование *эпителиоидно-клеточной гранулемы*; трансформация эпителиоидных клеток в гигантские и формирование *гигантоклеточной гранулемы*.

Учитывая преобладающий клеточный состав, различают три вида гранулем: макрофагальную (простую гранулему, или фагоцитому); эпителиоидно-клеточную; гигантоклеточную.

Этиология гранулематоза. Различают эндогенные и экзогенные этиологические факторы развития гранулем. К *эндогенным факторам* относят труднорастворимые продукты поврежденных тканей, особенно жировой ткани (мыла), а также продукты нарушенного обмена (ураты). К *экзогенным факторам*, вызывающим образование гранулем, относят биологические (бактерии, грибы, простейшие, гельминты), органические и неорганические вещества (пыли, дымы и т.п.), в т.ч. лекарственные. По этиологии гранулемы делят на две группы: гранулемы установленной этиологии и не установленной. Среди гранулем установленной этиологии выделяют инфекционные и неинфекционные гранулемы.

К *инфекционным гранулемам* относят гранулемы при сыпном и брюшном тифах, бешенстве, вирусном энцефалите, актиномикозе, шистосомозе, туберкулезе, лепре, сифилисе и др.

Неинфекционные гранулемы развиваются при попадании в организм органической и неорганической пыли: шерсти, муки,

оксида кремния, асбеста и др.; инородных тел; медикаментозных воздействиях (гранулематозный гепатит, олеогранулематозная болезнь).

К гранулемам неустановленной этиологии относят гранулемы при саркоидозе, болезни Крона, первичном билиарном циррозе и др.

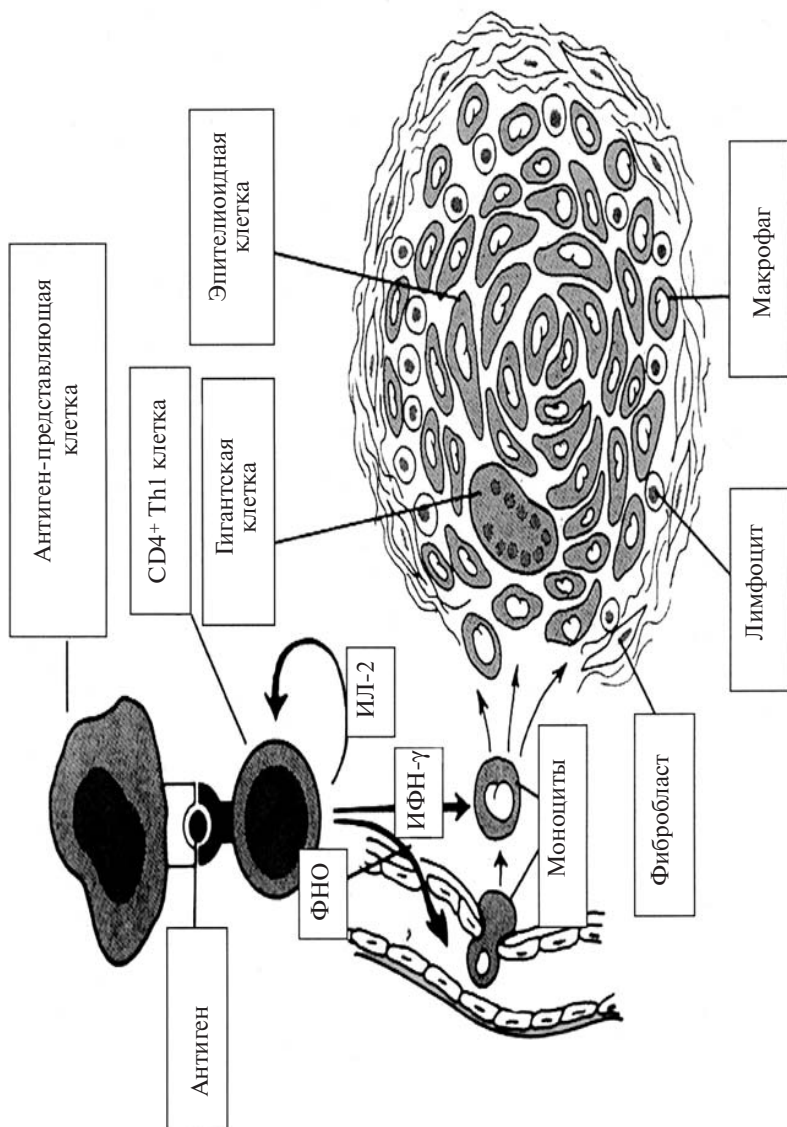
Патогенез гранулематоза. Гранулематозное воспаление протекает, как правило, хронически и развивается при следующих двух условиях: наличии веществ, способных стимулировать СМФ, созревание и трансформацию макрофагов; стойкости раздражителя по отношению к фагоцитам. Такой раздражитель в условиях незавершенного фагоцитоза и измененной реактивности организма оказывается сильнейшим антигенным стимулятором для макрофага и Т-и В-лимфоцитов. Активированный макрофаг с помощью ИЛ-1 еще в большей степени привлекает лимфоциты, способствуя их активации и пролиферации, завязываются механизмы клеточно-опосредованного иммунитета, в частности, механизмы гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). В этом случае говорят об иммунной гранулеме.

Иммунные гранулемы построены по типу эпителиоидноклеточных гранулем, однако в них всегда имеется примесь большого количества лимфоцитов и плазматических клеток (схема 7.2). Они развиваются при инфекциях — туберкулезе, лепре, сифилисе, склероме. Продукты тканевого повреждения иногда становятся источником антигенного раздражения и в этих случаях могут подключаться аутоиммунные механизмы образования гранулем. Гранулемы, вызванные частицами пыли и аэрозолями, содержащими белки птиц, рыб, шерсть животных, по механизму развития являются антигенно-опосредованными.

К неиммунным гранулемам относится большинство гранулем, развивающихся вокруг инородных тел и состоящих прежде всего из частиц органической пыли. Фагоцитоз в клетках неиммунных гранулем более совершенен, Они построены по типу фагоцитомы либо гигантоклеточной гранулемы, состоящей из клеток инородных тел. При сравнении этих гранулем с иммунными отмечается меньшее количество лимфоцитов и плазматических клеток.

Специфическими называют те *гранулемы*, которые вызывают специфические возбудители (микобактерии туберкулеза, лепры, бледная трепонема и палочка склеромы). Они характеризуются относительно специфическими морфологическими проявлениями (только для этих возбудителей и ни для каких других), причем клеточный состав, а иногда и расположение клеток внутри гранулем (например, при туберкулезе) также довольно специфичны.

Иммунная гранулема (по E. Rubin, 1999)



Гранулемы возникают при заболеваниях, которые имеют хронический, волнообразный характер течения, т.е. с периодами обострений и ремиссий. Как правило, при всех этих заболеваниях развивается особый вид некроза — *казеозный некроз*.

Туберкулезная гранулема содержит в центре округлую зону *творожистого (казеозного)* некроза. Вокруг некроза располагаются активированные макрофаги, известные как *эпителиоидные клетки*. Они образуют циркуляторный слой различной толщины. Среди них встречаются *многоядерные гигантские клетки Лангханса*, возникающие в результате слияния эпителиоидных клеток. В цитоплазме эпителиоидных и гигантских клеток при окраске по Цилю—Нильсену обнаруживаются микобактерии туберкулеза. Внешние слои гранулемы представлены *сенсibilизированными Т-лимфоцитами*. При импрегнации солями серебра среди клеток гранулемы обнаруживают тонкую сеть аргирофильных (ретикулярных) волокон. Кровеносные сосуды в туберкулезной гранулеме не встречаются.

Наиболее ранняя стадия развития туберкулезной гранулемы — *эпителиоидно-клеточная гранулема* — еще не имеет в центре зоны некроза. Возможными вариантами прогрессии развитой гранулемы является бурное *развитие казеозного некроза (казеификация)*, достигающее значительных объемов при неблагоприятном течении болезни. *Фиброз и петрификация* (обызвествление, кальцификация) наблюдаются при заживлении туберкулезных очагов.

Сифилитическая гранулема (гумма) содержит в центре очаг казеозного некроза, более крупный, чем в туберкулезной гранулеме. По периферии от зоны некроза расположено множество лимфоцитов, плазматических клеток и фибробластов. В небольшом количестве в гумме могут встречаться эпителиоидные клетки, макрофаги и единичные гигантские клетки Лангханса. Для сифилитической гранулемы характерно быстрое в связи с пролиферацией фибробластов разрастание плотной соединительной ткани, которая формирует подобие капсулы. С внутренней стороны этой капсулы среди клеток инфильтрата видны многочисленные мелкие сосуды с явлениями продуктивного эндovasкулита. Крайне редко среди клеток инфильтрата с помощью серебрения удастся выявить бледную трепонему.

Помимо гумм в третичном периоде сифилиса может развиваться *гуммозная инфильтрация*. Гуммозный инфильтрат представлен теми же клетками, что и в гумме, т.е. лимфоцитами, плазмоцитами и фибробластами. При этом очень быстро разрастается гранулематозная ткань. Среди клеток инфильтрата выявляется большое количество сосудов капиллярного типа с признаками продуктивного васкулита.

Подобные изменения чаще всего развиваются в восходящей части и в дуге грудного отдела аорты и носят название *сифилитического мезоартрита*. Расположенный в средней и наружной оболочках аорты гуммозный инфильтрат вместе с пораженными *vasa vasorum* разрушает эластический каркас аорты. На месте эластических волокон развивается соединительная ткань. Именно в этих участках внутренняя оболочка аорты становится неровной, морщинистой, со множеством рубцовых втяжений и выпячиваний и напоминает шагреновую кожу. Под давлением крови в очагах поражения стенка аорты выбухает, образуя *аневризму грудного отдела аорты*.

Лепрозная гранулема (лепрома) имеет полиморфный клеточный состав: макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские клетки, плазматические клетки, фибробласты. Микобактерии выявляются в макрофагах в огромных количествах. Такие макрофаги называют *лепрозными клетками Вирхова*. Они переполнены микобактериями, которые лежат в них строго упорядоченными рядами, напоминая сигареты в пачке. Затем микобактерии склеиваются, образуя *лепрозные шары*. Макрофаг со временем разрушается, а выпавшие лепрозные шары фагоцитируются гигантскими клетками инородных тел. Наличие в лепроме огромного количества микобактерии обусловлено незавершенным фагоцитозом в макрофагах при проказе.

Туберкулоидная форма проказы протекает клинически доброкачественно, иногда с самоизлечением, на фоне выраженного клеточного иммунитета. Поражение кожи диффузное, со множеством пятен, бляшек и папул, с последующей депигментацией пораженных участков. Морфологически обнаруживают *эпителиоидно-клеточные гранулемы*, а микобактерии выявляют в редких случаях. Все это подтверждает развитие лепромы по типу ГЗТ. Изменения нервов характеризуются диффузной инфильтрацией эпителиоидными клетками, что проявляется ранними нарушениями чувствительности. Изменения внутренних органов для этой формы нехарактерны.

Лепрозная форма проказы. Поражение кожи нередко носит диффузный характер, причем вовлекаются, а затем полностью разрушаются придатки кожи — потовые и сальные железы, повреждаются сосуды. В лепроме обнаруживаются макрофаги, гигантские клетки и множество микобактерии. Диффузная инфильтрация кожи лица иногда приводит к полному обезображиванию внешности (“львиная морда”). Лепрозный неврит носит восходящий характер, развивается диффузная инфильтрация всех элементов чувствительных нервов макрофагами с постепенным замещением нервного волокна соединительной тканью. Гранулемы

обнаруживают в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах, слизистой оболочке верхних дыхательных путей, в эндокринных железах.

Склеромная гранулема характеризуется скоплением макрофагов, лимфоцитов, большого числа плазматических клеток и продуктов их деградации — *эозинофильных телец Русселя*. Специфическими для склеромной гранулемы являются очень крупные одноядерные клетки с вакуолизированной цитоплазмой — *клетки Микулича*. Макрофаг активно захватывает диплобациллы, однако фагоцитоз в них незавершенный. Часть макрофагов разрушается, а часть, укрупняясь, превращается в клетки Микулича, в которых и обнаруживается возбудитель склеромы — палочка Волковича-Фриша.

Склеромная гранулема обычно располагается в слизистой оболочке верхних дыхательных путей — носа, гортани, трахеи, реже — бронхов. Процесс заканчивается образованием на месте гранулем грубой рубцовой ткани. В результате слизистая оболочка деформируется, дыхательные пути резко суживаются и даже иногда полностью закрываются, вызывая опасность асфиксии.

Исходы гранулем:

1. *Рассасывание клеточного инфильтрата* — редкий вариант исхода, так как гранулематоз чаще всего представляет собой вариант хронического воспаления. Подобное возможно только в случаях малой токсичности патогенного фактора и быстрой элиминации его из организма. Примером служат острые инфекции — бешенство, брюшной тиф.
2. *Фиброзное превращение гранулемы* с образованием рубца или фиброзного узелка. Это наиболее частый и типичный вариант исхода гранулемы. Развитие склероза стимулирует ИЛ-1, выделяемый макрофагами гранулемы, а нередко и сам патогенный агент.
3. *Некроз гранулемы* характерен прежде всего для туберкулезной гранулемы, которая может целиком подвергнуться казеозному некрозу, а также для ряда инфекционных гранулем. В развитии некроза участвуют протеолитические ферменты макрофагов, а также продукты, выделяемые патогенным агентом, которые обладают прямым токсическим действием на ткани.
4. *Нагноение гранулемы* встречается при грибковых поражениях, многих инфекциях (сап, иерсиниоз, туляремия) и грибковых поражениях. Вначале появляется много нейтрофилов, но только в случаях микотического поражения они не справляются с возбудителем и гибнут, а продукты их гибели, будучи хемоаттрактантами, привлекают макрофаги.

Гранулематозные болезни (табл.7.1) — это гетерогенная группа заболеваний (нозологических форм) различной этиологии, структурную основу которых составляет гранулематозное воспаление. Эти заболевания (их выделено более 70) проявляются различными клиническими синдромами и вариантами тканевых изменений, неодинаковой чувствительностью к лечению.

Основные признаки гранулематозных болезней:

1. Наличие гранулемы является структурной основой наиболее характерных и клинически наиболее важных стадий и развивается далеко не при всех формах этих болезней, например лепра (только при лепроматозной форме), сифилис (только в третичном периоде).
2. Нарушение иммунного гомеостаза.
3. Полиморфизм тканевых реакций.
4. Склонность к хроническому течению с частыми рецидивами.
5. Нередкое поражение сосудов в форме васкулитов.

Гранулематозные заболевания

Таблица 7.1

<i>Бактериальные</i> Туберкулез Лепра Бруцеллез Сальмонеллез Листериоз Сифилис Ку-лихорадка	<i>Гельминтные</i> Шистосомоз Трихинеллез Филяриоз
<i>Индукцированные металлами</i> Бериллиоз Циркониевый гранулематоз	<i>Индукцированные чужеродными телами</i> Пневмонит чужеродных тел Кремниевый гранулематоз
<i>Грибковые</i> Гистоплазмоз Бластомироз Кокцидиоидомикоз Пневмонит гиперчувствительный	<i>Неясной причины</i> Саркоидоз Болезнь Крона Гранулематоз Вегенера Гигантоклеточный артериит Первичный билиарный цирроз Кольцевидная гранулема Ревматоидный артрит
<i>Вирусные и хламидийные</i> Болезнь кошачьих царапин Венерическая лимфогранулема	

Гранулемы при гранулематозных болезнях инфекционной этиологии, вызываемых вирусами, риккетсиями, бактериями, как правило, по механизму развития являются иммунными. По морфологической картине они в основном сходны, что объясняется общностью морфо- и патогенеза. Исключение составляют гранулемы при сифилисе, лепре, склероме и туберкулезе, которые выделены в особую группу — специфических гранулематозов. Во всех случаях инфекционные гранулемы представлены скоплением клеток СМФ. В некоторых гранулемах появляются многочисленные нейтрофилы, и в финале развивается некроз (сап; фелиноз — болезнь кошачьих царапин, вызываемая хламидиями; иерсиниоз).

Гранулематозные болезни, вызываемые грибами, характеризуются образованием иммунных гранул, в которых обычно возникают некроз или абсцессы. Иногда клеточный состав гранул находится в прямой зависимости от вида грибов.

Гранулемы при гельминтозах отражают, с одной стороны, общие закономерности, прежде всего важную роль ГЗТ в их формировании, с другой — имеют особенности, присущие паразитарным гранулемам, в частности, высокое содержание эозинофилов.

К гранулематозным болезням неинфекционной природы относят большую группу заболеваний, которые возникают под действием органической и неорганической пыли, дымов, аэрозолей и суспензий. Если пыль неорганическая, то заболевание протекает длительно, но доброкачественно. Иммунные нарушения в этих случаях не наблюдаются, а гранулемы в основном построены из гигантских клеток инородных тел. Такие гранулематозы обычно развиваются при профессиональных заболеваниях у шахтеров, работников цементной, стекольной промышленности и т.д. (*силикоз, асбестоз*). В то же время оксид бериллия вызывает развитие иммунной гранулемы, так как бериллий обладает свойствами гаптена и, соединяясь с белками организма, образует вещества, которые запускают аутоиммунные процессы. Органическая пыль вызывает обычно диссеминированное поражение легких, именуемое *интерстициальными болезнями*. Общее, что роднит все эти заболевания, — наличие гранулематозного поражения в связи с развитием клеточно-опосредованных или иммунокомплексных механизмов.

Вокруг инородных тел развивается гранулематозное воспаление, но очень редко оно приобретает характер болезни; типичным примером является подагра, когда в ответ на отложение уратов в тканях возникают типичные гигантоклеточные неиммунные гранулемы.

Медикаментозные гранулематозные болезни чаще всего возникают в результате токсико-аллергического поражения легких и развития *фиброзирующего альвеолита*, а также печени — медикаментозный *гранулематозный гепатит*.

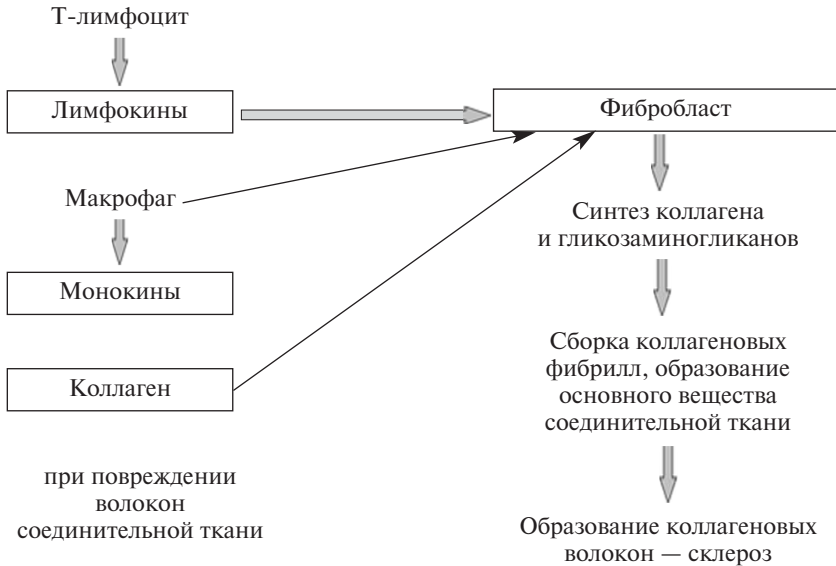
Группа гранулематозных болезней неустановленной этиологии особенно велика. Одним из распространенных заболеваний является *саркоидоз*, при котором во многих органах, особенно часто в лимфатических узлах и легких, возникают характерные гранулемы саркоидного типа. Гранулема построена из эпителиоидных и гигантских клеток двух типов — Лангханса и инородных тел. Особенностью этой гранулемы является отсутствие казеозного некроза, что позволяет отличить ее от туберкулезной гранулемы, четкие границы (*штампованные гранулемы*) и быстрое рубцевание. Заболевание характеризуется нарастающим поражением все новых групп лимфатических узлов и легких, что приводит к прогрессирующей дыхательной недостаточности или сдавлению лимфатическими узлами жизненно важных органов.

Частым *исходом хронического воспаления* является организация (склероз) очага поражения. Под *склерозом* понимают *патологический процесс, ведущий к диффузному или очаговому уплотнению внутренних органов, сосудов, соединительнотканых структур в связи с избыточным разрастанием зрелой плотной соединительной ткани*.

Склероз развивается в исходе хронического воспаления, системной (ревматические болезни) или локальной дезорганизации соединительной ткани, некроза и атрофии (заместительной) тканей (схема 7.3). Он развивается также в виде рубцов в результате заживления раневых и язвенных дефектов, при организации тромбов и образовании спаек.

Морфогенез склероза складывается из нескольких фаз-стадий. Вначале происходит формирование новых сосудов — ангиогенез. Важную роль в ангиогенезе играет фактор роста фибробластов. Затем происходит миграция и пролиферация фибробластов. В этом процессе принимают участие цитокины и факторы роста — интерлейкин-1 (ИЛ-1); фактор некроза опухоли α (ФНО $_{\alpha}$); фактор роста фибробластов (ФРФ); тромбоцитарный фактор роста (ТцФР); эпидермальный фактор роста (ЭФР) и трансформирующий фактор роста β (ТФР $_{\beta}$). После этого начинается активный синтез внеклеточного матрикса, в регуляции которого также участвуют цитокины и факторы роста — интерлейкины-1 и 4 (ИЛ-1, 4), ФНО $_{\alpha}$, ТФР $_{\beta}$, а также ФРФ. На заключительных стадиях процесса склерозирования происходит созревание и организация соединительной ткани и ее ремоделирование.

**Механизмы склероза при хроническом воспалении
(по E. Rubin, 1999)**



Оснащение лекции

Макропрепараты: хронический пиелонефрит, сифилитический мезаортит, альвеококкоз печени, милиарный туберкулез легких, крупноочаговый кардиосклероз, келоид, киста головного мозга после инфаркта, рубцы в почке после инфаркта, рубец в легком.

Микропрепараты: хронический ринит, фиброзно-отечный полип носа, межлужочный миокардит, хронический пиелонефрит, фиброзирующий альвеолит, остроконечная кандилома, гиперплазмозный полип желудка, сифилитический мезаортит, альвеококкоз печени, милиарный туберкулез легких, солитарная гумма печени, поражение кожи при проказе, гранулема при риносклероме, саркоидная гранулема, актиномикотическая гранулема, грануляционная ткань, крупноочаговый кардиосклероз, репарация хронической язвы желудка, келоид, киста головного мозга после инфаркта.

Электронограммы: макрофаг, гигантская клетка Лангханса.

Лекция № 8

КЛЕТОЧНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ИММУННОГО ОТВЕТА. ПАТОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Иммунная система развилась у человека как механизм защиты против микробных инфекций. Она обеспечивает две формы иммунитета: специфическую и неспецифическую. *Специфический иммунный ответ* защищает организм от конкретного возбудителя. Он вступает в действие тогда, когда *неспецифический иммунный ответ* исчерпывает свои возможности.

Неспецифический иммунный ответ. Механическая защита. Нормальная кожа и эпителиальные покровы слизистых оболочек образуют простой и весьма эффективный барьер на пути инвазии патогенных возбудителей. В большинстве случаев в слизистых оболочках присутствуют механизмы, облегчающие освобождение от таких возбудителей. К ним относятся движение стенок органов, выстланных эпителием, например, при кашле, чихании и рвоте, а также постоянное движение слизи в дыхательных путях в проксимальном направлении, обеспечиваемое работой ресничек респираторного эпителия. В кишечнике сходная функция реализуется с помощью перистальтики. Наконец, ток стерильной мочи способствует очищению мочевых путей, а ток слезной жидкости — очищению глаз.

Гуморальные механизмы. Жидкости, вырабатываемые большинством тканей организма, содержат факторы, способные убивать или тормозить рост патогенных возбудителей. *Пот, кровь, слезная жидкость, слюна и секреторные продукты кишечника* богаты ферментом лизоцимом, полиаминами и прочими антибактериальными субстратами. *Защитные белки*, имеющиеся в крови и других жидких средах организма, содержат компоненты комплемента, С-реактивный белок и интерфероны. Кроме того, в состав кишечных секреторных продуктов входят такие факторы, обладающие неспецифическими иммунными свойствами, как желудочный сок, панкреатические ферменты и соли желчных кислот. Их наличие делает неприемлемой для возбудителей местную окружающую среду. У многих возбудителей имеются механизмы преодоления защитных барьеров.

Клеточные механизмы. Множество типов клеток участвует в механизмах неспецифического иммунитета: полиморфноядерные лейкоциты (нейтрофильные, базофильные и эозинофильные), мононуклеарные фагоциты, тучные клетки и естественные киллеры (NK). Клетки системы мононуклеарных фагоцитов широко распространены в тканях. В зависимости от органной принадлежности они имеют разные названия: в соединительной ткани и лимфоидной системе — *гистиоциты*, в печени — *купферовские клетки*, в легких — *альвеолярные макрофаги*, в головном мозгу — *клетки микроглии*, в почечных клубочках — *мезангиоциты*, в других тканях — *макрофаги*. Лейкоциты и макрофаги способны поглощать и уничтожать возбудителей. NK-клетки составляют субпопуляцию лимфоцитов. С помощью неспецифических механизмов они способны уничтожать клетки организма хозяина, инфицированные каким-либо возбудителем.

Специфический иммунный ответ. Признаками такого ответа, отличающими его от неспецифических иммунных реакций, являются специфичность, иммунологическая память, распознавание “своего” и “чужого”.

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

Память возникает после реализации иммунного ответа на какой-либо конкретный возбудитель и сохраняется, как правило, в течение всей последующей жизни в качестве защиты от повторной инфекции, вызываемой этим же возбудителем. Механизм иммунологической памяти обуславливает ускоренный и сильный ответ (*вторичный иммунный ответ*) при повторной инфекции. Он является основой развития иммунизации, т.е. естественной или искусственно созданной иммунологической защиты против такой инфекции.

Различение “своего” и “чужого” — важный механизм специфического иммунного ответа, выражающийся в распознавании компонентов собственных тканей организма и чужеродных продуктов. Иногда организм принимает указанные компоненты за чужеродные и осуществляет *аутоиммунный ответ*. Период контактов с компонентами собственных тканей в ходе внутриутробного развития плода является вполне достаточным для возникновения состояния стабильной специфической невосприимчивости к своим тканям. Указанное состояние относят к иммунологической толерантности. Специфические иммунные ответы запускаются *антигенами*. Эти ответы проявляются в виде гуморальных и клеточных реакций. *Гуморальные иммунные ответы* выражаются в синтезе антител,

которые нейтрализуют антиген, запустивший синтез. Антитела относятся к группе белков, суммарно обозначаемых как иммуноглобулины. Защита с помощью антител может создаваться искусственным путем: после введения сыворотки крови от иммунного (имеющего антитела) индивидуума неиммунному. У последнего в этом случае развивается пассивный иммунитет. *Клеточные иммунные механизмы* не зависят от выработки антител и реализуются с помощью лимфоцитов.

Нормальная защитная реакция на инфекцию включает в себя обе формы иммунного ответа и представляет собой сложный процесс, при котором происходит взаимодействие между разными видами лимфоцитов, а также между лимфоцитами, макрофагами и другими клетками.

Клеточные основы иммунного ответа. Специфический иммунный ответ обеспечивается лимфоцитами. Антитела вырабатываются *В-лимфоцитами*, а клеточные иммунные реакции реализуются с помощью *Т-лимфоцитов*. Указанные лимфоциты часто именуют В- и Т-клетками. Лимфоциты развиваются в костном мозге из общей клетки-предшественника. Далее происходит дифференцировка (созревание) либо в ткани костного мозга (В-клетки), либо в тимусе (Т-клетки). Эти органы обозначают как *первичные лимфоидные органы*. И гуморальный, и клеточный иммунные ответы нуждаются в единственном покоящемся, или “девственном”, лимфоците для связывания с единственной в своем роде антигенной детерминантой. Такое связывание происходит с помощью специфического рецептора, после чего лимфоцит дает начало идентичным дочерним клеткам, сохраняющим антигенную специфичность первоначального предшественника. Суммарно эти новые клетки-потомки составляют *клон*. Именно благодаря клональной пролиферации без утраты специфичности иммунный ответ может быть быстро усилен.

Развитие Т- и В-клеточных клонов представляет собой сложный процесс пролиферации и дифференцировки, который приводит к возникновению популяции коммитирующих (определяющих) эффекторных элементов. Их функция состоит в доведении лимфоцитов до способности к почти полной ликвидации антигена. В системе В-лимфоцитов такими эффекторными элементами являются *плазматические клетки*, а в системе Т-лимфоцитов — *цитотоксические Т-клетки и Т-клетки, участвующие в реакциях гиперчувствительности*. При Т-клеточной дифференцировке вырабатываются лимфоциты, обладающие регуляторными функциями — *хелперные* и *супрессорные Т-клетки* (“помогающие” и “подавляющие”). Кроме того, кло-

нальная пролиферация Т- и В-клеток приводит к возникновению популяций антигенспецифических *клеток памяти*. Их функция заключается в обеспечении вторичного иммунного ответа. Клеточные механизмы, начинающие свою работу в ходе и после распознавания антигена, реализуются во *вторичных лимфоидных органах*: лимфатических узлах, селезенке, небных миндалинах, пейеровых бляшках тонкой кишки и лимфатическом аппарате червеобразного отростка слепой кишки.

Различные отделы лимфоидной системы в настоящее время не следует рассматривать по отдельности, так как между ними существует постоянный обмен лимфоидными клетками, который повышает вероятность встречи с антигеном у небольшого количества антигенспецифических лимфоцитов, находящихся в любой части организма.

Пути специализированной рециркуляции. Лимфоидные ткани, расположенные в слизистых оболочках, не только образуют самостоятельный отдел иммунной системы, но и характеризуются своими, присущими только им путями рециркуляции лимфоцитов. В- или Т-клетки, активированные в пейеровых бляшках или брыжеечных лимфатических узлах, обладают избирательной способностью мигрировать в слизистую оболочку кишечника, в то время как лимфобласты из других лимфоидных органов такой способностью не обладают. Несмотря на то, что это обстоятельство облегчает размещение IgA-детерминированных В-клеток в местах их воздействия в кишечной стенке, в избирательной миграции участвуют и Т-клетки. Поэтому она не является IgA-детерминированной.

Факторы, воздействующие на иммунный ответ. Форма иммунного ответа зависит от природы антигена, его дозы, пути проникновения в организм, а также от генетической конституции индивидуума.

Пути поступления антигена в организм. Такие пути оказывают влияние на иммунный ответ и с качественной, и с количественной стороны. Возможно, это обусловлено различиями у добавочных клеток, встречающих антиген и участвующих в его представлении. Подкожный, внутримышечный и внутрикожный пути поступления, как правило, сопровождаются сильно выраженными иммунными ответами, в то время как внутривенное попадание (или введение) антигена обычно вызывает слабое ответное образование антител и специфическую иммунологическую толерантность. Небольшие объемы растворимых антигенов, поступающих через рот, но избегающих разрушения пищеварительными соками и потому всасываемых, как правило, тоже вызывают иммунологическую

толерантность. Однако живые организмы и антигены из плотных частей стимулируют активные иммунные ответы при попадании на поверхность слизистых оболочек. Такие иммунные реакции обычно ограничены поверхностью слизистой оболочки, которая первой встречает антиген, в то время как парэнтеральный путь попадания антигена редко вызывает развитие иммунитета в слизистых оболочках.

Доза вводимого антигена. Чем выше доза антигена, попадающего в организм, тем сильнее иммунный ответ. Однако очень низкие или, наоборот, слишком большие дозы антигена могут приводить к иммунологической толерантности.

Роль генетической конституции человека. Разнообразие специфических иммунных ответов, которые могут наблюдаться у индивидуума, зависит от ряда генетически детерминированных факторов. Последние включают в себя различные антигенсвязывающие сайты, имеющиеся и на молекулах антител, и на рецепторах клеточной поверхности Т-клеток. Иммунитет ко многим патогенным возбудителям также может быть детерминирован генами, контролирующими неспецифические иммунные факторы, например, фагоцитарную и расщепляющую функции макрофагов. Кроме того, *гены специфического иммунного ответа* (Ig-гены), локализующиеся внутри главного комплекса гистосовместимости на хромосоме 6, хотя и не кодируют антигенсвязывающие сайты антител или Т-клеток, но оказывают влияние на представление антигенов этим клеткам.

Главный комплекс гистосовместимости (ГКГС) включает в себя ряд генов, кодирующих группу высокополиморфных гликопротеинов плазмолеммы. У человека эти гены называются *лейкоцит-ассоциированными*, или *HLA-антигенами*. Они играют центральную роль в иммунном распознавании. Комплекс генов HLA из районов классов I и II кодирует белки, отвечающие за распознавание антигена, а белки, кодируемые генами района класса III, имеют отношение к эффекторному плечу иммунного ответа и тканевому ответу на повреждение.

Гуморальный иммунитет. Попадание в организм человека ранее неизвестного антигена, приводит к *первичному антительному ответу*. Во время такого ответа, примерно через 7 дней после попадания антигена, в крови появляется небольшое количество специфических антител IgM, а через две недели — высокая концентрация антител, в основном класса IgG. Повторное попадание того же антигена в организм в более отдаленный срок приводит к *вторичному* или *анамнестическому ответу* (ответу памяти). В этом случае сразу появляются большие количества специфического IgG. Такой вторичный ответ

развивается примерно через три-четыре дня и может продолжаться в течение нескольких недель.

Выработка антител зависит от пролиферации и дифференцировки В-клеток. Антитела, циркулирующие в кровотоке, вырабатываются в основном плазматическими клетками селезенки, костного мозга и лимфатических узлов. Однако указанные клетки обнаруживаются также в лимфатических образованиях слизистых оболочек и в зоне воспаления.

Клеточно-опосредованный иммунитет. Различные эффекторные функции, относимые к клеточно-опосредованному иммунитету, подчинены Т-клеткам, которые играют центральную роль в регуляции специфического иммунного ответа и обеспечивают стимуляцию многих неспецифических механизмов воспаления. На Т-клетки приходится около 70% лимфоцитов периферической крови.

Существуют две главные группы *эффекторных Т-клеток*: *цитотоксические Т-лимфоциты* (CTL), непосредственно лизирующие соответствующие клетки-мишени, способные к уничтожению некоторых злокачественных опухолей и трансплантатов, а также *Т-клетки*, опосредующие ответы гиперчувствительности замедленного типа. Ответы *гиперчувствительности замедленного типа* осуществляются с помощью выработки растворимых медиаторов и цитокинов, которые способствуют восполнению и активации клеток неспецифического воспалительного ответа, прежде всего макрофагов. Реакции гиперчувствительности замедленного типа чрезвычайно важны при защите от всевозможных возбудителей, склонных к внутриклеточному паразитированию, а также при отторжении трансплантатов и аутоиммунных реакциях.

Имеются по меньшей мере две группы *регуляторных Т-клеток*. *Хелперные Т-лимфоциты* помогают в выработке антител в ответ на воздействие большинства антигенов. *Супрессорные Т-клетки* необходимы для предотвращения аутоиммунных реакций и регуляции общего уровня и устойчивости защитных иммунных ответов.

Распознавание антигена Т-клетками. Несмотря на то, что распознавание антигена с помощью ГКГС и Т-клеточного рецептора дает первоначальный стимул для активации Т-лимфоцитов, этого еще недостаточно, чтобы вызвать их пролиферацию. Размножение Т-лимфоцитов требует наличия определенных неспецифических костимулирующих факторов. Некоторые из таких факторов (цитокинов), в частности интерлейкин-1 (ИЛ-1), вырабатываются антигенпредставляющими клетками после взаимодействия с Т-лимфоцитами.

Антигенпредставляющие клетки экспрессируют антигены ГКГС класса II и способны поглощать и обрабатывать сложные антигены. Среди антигенпредставляющих клеток лучше всего охарактеризованы интердигитирующие дендритные клетки, выявляемые в Т-клеточных зонах лимфоидных органов. Сходные дендритные клетки макрофагальной природы обнаружены и в других тканях. Одним из наиболее изученных типов дендритных элементов является клетка Лангерганса эпидермиса. Дендритные клетки представляют собой не единственные антигенпредставляющие элементы, способные к активации Т-хелперов. При определенных обстоятельствах макрофаги сами могут действовать как антигенпредставляющие клетки. Поскольку макрофаги экспрессируют молекулы ГКГС класса II после активации медиаторами Т-клеток, например, гамма-интерферона, представление антигена на их поверхности происходит, главным образом, в очагах хронического воспаления.

В-клетки тоже способны представлять антиген Т-хелперам. Это может иметь существенное значение для индукции первичного иммунного ответа. В результате, представление В-лимфоцитами специфического антигена CD4⁺Т-хелперам оценивается как в тысячи раз более эффективное, нежели представление других неспецифических антигенов.

Последующее связывание рецептора CD28 на Т-клетках усиливает костимулирующую функцию. У СВ4⁺Т-клеток такая последовательность событий быстро вызывает синтез множества медиаторов, продолжающих процесс стимуляции. Наиболее важным из этих медиаторов считается интерлейкин (ИЛ) 2 — фактор роста Т-лимфоцитов. Он необходим для репликации и завершения дифференцировки Т-лимфоцитов.

Пролиферация Т-супрессоров также регулируется ИЛ-2. Однако лишь небольшая часть этих клеток способна вырабатывать этот цитокин. Поэтому для пролиферации и дифференцировки указанных клеток требуется наличие CD4⁺ Т- лимфоцитов, секретирующих ИЛ-2.

В иммунном ответе Т-лимфоциты играют двоякую роль: эффекторную и иммунорегуляторную. Эффекторные Т-клетки, определяющие клеточно-опосредованный иммунный ответ, подразделяются на цитотоксические Т-лимфоциты и Т-лимфоциты, вырабатывающие цитокины (Т-клетки, участвующие в гиперчувствительности замедленного типа).

Цитотоксические Т-клетки (CTL) представляют собой популяцию полностью дифференцированных, антигенспецифических Т-лимфоцитов, функция которых состоит в реализации антигенспе-

цифического лизиса клеток-мишеней путем непосредственного межклеточного контакта. Эти CTL зачастую содержат немногочисленные цитоплазматические гранулы и, как правило, но не всегда, относятся к Т-клеткам (тип CD8⁺ ГКГС класса I) .

Благодаря экспрессии ГКГС класса I на всех клетках, содержащих ядра, и способности ГКГС связываться с эндогенно синтезированными пептидами CD8⁺, цитотоксические Т-лимфоциты выполняют важные защитные функции при вирусных инфекциях. Более того, поскольку многие вирусные антигены, распознаваемые CTL, синтезируются на ранних стадиях вирусной репликации, элиминация инфицированных клеток может происходить до освобождения и выделения инфицирующего вируса. Менее изученной, но тоже важной представляется роль CTL в отторжении трансплантата и освобождении от бактериальных и паразитарных патогенных возбудителей.

Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и Т-лимфоциты, принимающие в них участие, относят ко второму компоненту клеточно-опосредованного иммунитета. Различные виды реакций ГЗТ будут описаны в этой лекции, а в этом разделе обсуждаются важнейшие их механизмы и роль Т- лимфоцитов.

В большинстве случаев местная реакция инициируется популяцией Т-лимфоцитов типа CD4⁺ ГКГС класса II. Важнейшей функцией этих клеток является выделение множества цитокинов, которые дополняют и активируют функции других клеток воспалительного инфильтрата: макрофагов, эозинофилов, базофилов и тучных клеток. Наиболее изученным из цитокинов является гамма-интерферон (ИФН- γ). Он нужен для реализации эффективного клеточно-опосредованного иммунного ответа. ИФН- γ активирует макрофаги, стимулируя тем самым их фагоцитарную активность, повышает экспрессию молекул ГКГС класса II и стимулирует выработку других воспалительных цитокинов, включая ИЛ-1, фактор некроза опухоли α (ФНО α) и ИФН- α/β . В результате ИФН- γ усиливает не только воспалительные и антимикробные функции макрофагов, но и стимулирует их способность к обработке и представлению антигенов Т-клеткам. ИФН- γ вызывает также факультативную экспрессию антигенов ГКГС класса II на тканевых клетках и обладает противовирусными и антипролиферативными свойствами.

Биологическая роль ГЗТ связана с *защитой от устойчивых инфекций и микробов, способных размножаться внутри фаголизосом макрофагов*. Продукция цитокинов лежит в основе способности небольшого числа антигенспецифических Т-клеток индуцировать воспалительный ответ, направленный против ограниченных количеств

антигена, “ускользающего” от лизосом. Однако сильная активация таких неспецифических иммунных механизмов таит в себе риск нежелательных тканевых повреждений уже в процессе первоначального защитного ответа.

Естественные киллеры (NK) в ходе клеточно-опосредованных ответов тоже способны проявлять цитотоксическую активность. NK-клетки представляют собой лимфоциты среднего размера, содержащие цитоплазматические гранулы. Эти клетки раньше называли “большими гранулярными лимфоцитами”. Из-за отсутствия у них наиболее типичных маркеров Т- и В-клеток их относят к группе *нулевых клеток* (или “ни Т-, ни В-клеточных лимфоцитов”, null cells). NK реализуют тот же механизм, что и CTL. Цитотоксичность NK не ограничена ГКГС и не является антигенспецифичной. Киллерное воздействие NK зависит от распознавания ими группы антигенов дифференцировки. Эти антигены могут иметь большое значение в качестве барьера, стоящего в первой линии иммунного надзора, направленного против вирусных инфекций. Они могут служить в качестве неспецифических регуляторов лимфо- и гемопоэза. Таким образом, NK представляют собой третью популяцию лимфоцитов.

Выделяют еще одну линию *киллерных клеток (K)*, представляющих собой популяцию, родственную NK и тоже относимую к нулевым лимфоцитам. К-клетки обладают Fc-рецепторами и обеспечивают киллерное действие посредством антителозависимых механизмов. Для воспроизведения эффективного антительного ответа необходим тесный контакт между специфическими Т-хелперами и В-клетками.

Одной из главных функций иммунной системы является защита от пагубных воздействий патогенных возбудителей. Иммунный ответ контролируется также с целью предотвращения прогрессирующего повреждения тканей. При нарушении указанного контроля в организме могут начать работу негативные регуляторные механизмы.

Стабильная специфическая невосприимчивость организма к собственным тканям относится к *иммунологической толерантности*. Неспособность отвечать на воздействия аутоантигенов лежит в основе предотвращения аутоиммунных болезней. Такая “ауто толерантность” зависит прежде всего от клональной селекции аутореактивных Т-клеток в тимусе плода. “Безответность” аутореактивных В-клеток тоже может быть частью феномена ауто толерантности.

Способность иммунной системы к развитию *приобретенной толерантности* такого типа необходима для предотвращения реакций

гиперчувствительности во время первоначального защитного ответа на воздействие патогенного агента. Организму выгоднее становиться толерантным к некоторым типам чужеродных антигенов, нежели проявлять иммунологическую реактивность к ним. Например, прием через рот растворимых белковых антигенов иногда вызывает *оральную толерантность*, поскольку иммунный ответ на пищевые антигены мог бы спровоцировать нежелательные реакции гиперчувствительности на повторные контакты с антигенами.

Патология иммунной системы. Различают четыре основных типа патологических состояний иммунной системы: 1) реакции гиперчувствительности, которые представляют собой механизмы иммунологического повреждения тканей при ряде заболеваний; 2) аутоиммунные болезни, представляющие собой иммунные реакции против собственного организма; 3) синдромы иммунного дефицита, возникающие вследствие врожденного или приобретенного дефекта нормального иммунного ответа; 4) амилоидоз. В этой лекции будет рассмотрен первый тип патологических состояний иммунной системы.

Иммунное повреждение тканей (реакции гиперчувствительности) (табл.8.1). Контакт организма с антигеном приводит не только к развитию защитного иммунного ответа, но и к появлению реакций, повреждающих ткани. Экзогенные антигены содержатся в пыли, пыльце растений, еде, лекарствах, микробах, химических веществах, во многих препаратах крови, используемых в клинической практике. Реакции гиперчувствительности могут быть инициированы взаимодействием антигена с антителом или клеточными иммунными механизмами. Иммунные реакции, повреждающие ткани, могут быть связаны не только с экзогенными, но и эндогенными антигенами.

Болезни гиперчувствительности классифицируют на основе вызывающих их иммунологических механизмов. При I типе реакций гиперчувствительности иммунный ответ сопровождается освобождением вазоактивных и спазмогенных веществ. При II типе антитела участвуют в повреждении клеток, делая их восприимчивыми к фагоцитозу или лизису. При III типе реакций гиперчувствительности (иммунокомплексных болезнях) взаимодействие антител с антигенами приводит к образованию иммунных комплексов, активирующих комплемент. Фракции комплемента привлекают нейтрофилы, которые вызывают повреждение тканей. При IV типе реакций гиперчувствительности развивается клеточный иммунный ответ с участием сенсибилизированных лимфоцитов.

Особенности реакций гиперчувствительности

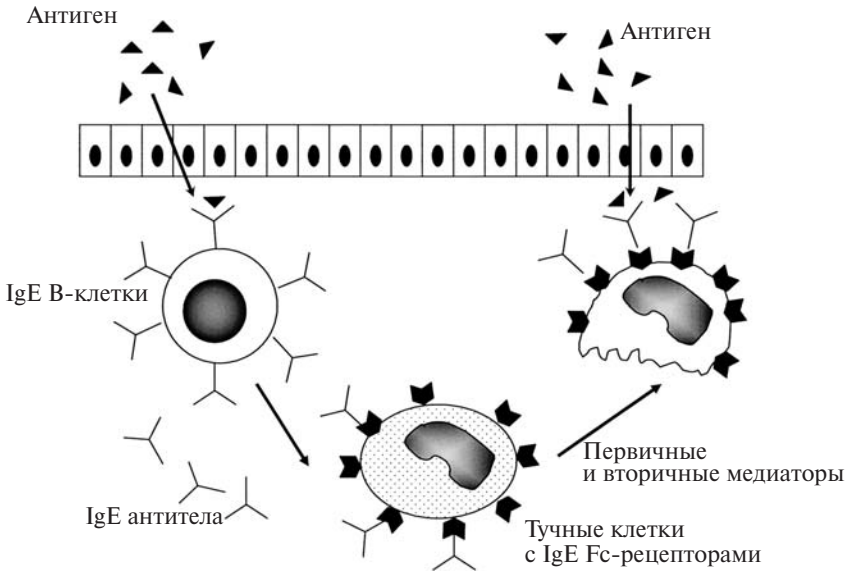
Признак	Гиперчувствительность	
	Немедленного типа	Замедленного типа
Клинические проявления	Анафилаксия, сывороточная болезнь, сенная лихорадка, астма, феномен Артюса	Туберкулез, туляремия, бруцеллез, реакция на некоторые гаптены, трансплантационные реакции
Антиген	Сывороточные и другие растворимые белки, пыльца растений и другие аллергены	Вирусы, некоторые бактерии, трансплантационные антигены, некоторые гаптены
Антитела в крови	Присутствуют	Отсутствуют или не играют роли
Сроки проявления	Несколько минут	Не ранее 6–8 ч

I тип реакций гиперчувствительности (анафилактический тип) может развиваться местно и быть системным. Системная реакция развивается в ответ на внутривенное введение антигена, к которому организм хозяина предварительно сенсибилизирован. Местные реакции зависят от места проникновения антигена и имеют характер отека кожи (кожная аллергия, крапивница), выделений из носа и конъюнктив (аллергические ринит и конъюнктивит), сенной лихорадки, бронхиальной астмы или аллергического гастроэнтерита (пищевая аллергия).

Реакции гиперчувствительности I типа проходят в своем развитии две фазы. *Фаза инициального ответа* развивается через 5–30 мин после контакта с аллергеном и характеризуется расширением сосудов, повышением их проницаемости, а также спазмом гладкой мускулатуры или секрецией желез. Поздняя фаза наблюдается через 2–8 ч без дополнительных контактов с антигеном и продолжается несколько дней. Она характеризуется интенсивной инфильтрацией тканей эозинофилами, нейтрофилами, базофилами и моноцитами, а также повреждением эпителиальных клеток слизистых оболочек.

Развитие I типа гиперчувствительности у человека обеспечивают IgE (схема 8.1) Сенсибилизированные Fc-фрагментом IgE тучные клетки и базофилы активируют компоненты комплемента C3a и C5a (анафилотоксины). Секрецию тучных клеток стимулируют также

Реакция гиперчувствительности I типа



цитокины макрофагов (ИЛ-8), некоторые лекарства (кодеин и морфин) и физические воздействия (тепло, холод, солнечный свет). Связывание молекул IgE инициирует дегрануляцию тучных клеток с выбросом первичных медиаторов, а также синтез *de novo* и выброс вторичных медиаторов, таких как метаболиты арахидоновой кислоты. С этими медиаторами связано появление новых симптомов реакции гиперчувствительности I типа.

Гистамин и лейкотриены быстро выделяются из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов, обеспечивая немедленно развивающиеся реакции, характеризующиеся отеком слизистой оболочки, секрецией слизи, спазмом гладкой мускулатуры. Многие другие медиаторы, представленные фактором активации тромбоцитов (ФАТ), ФНО α , включаются в позднюю фазу ответа, увеличивая количество базофилов, нейтрофилов и эозинофилов. Среди клеток, которые появляются в позднюю фазу реакции, особенно важны эозинофилы. Их набор медиаторов так же обширен, как и в тучных клетках. Кроме того, они продуцируют главный основной белок и эозинофильный катионный белок, которые токсичны для эпителиальных клеток.

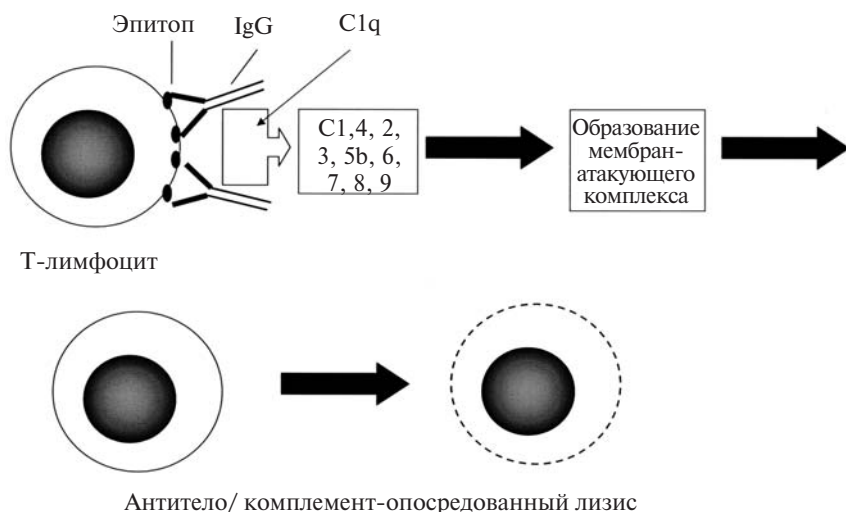
Системная анафилаксия возникает после введения гетерологичных белков, например, антисывороток, гормонов, ферментов, полисахаридов и некоторых лекарств, например, пенициллина. Тяжесть состояния зависит от уровня предварительной сенсибилизации. Шоковая доза антигена, однако, может быть исключительно мала.

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

II тип реакций гиперчувствительности. При II типе гиперчувствительности в организме появляются антитела, направленные против компонентов собственных тканей, выступающих в роли антигенов (схема 8.2). Антигенные детерминанты могут быть связаны с плазмолеммой или представляют собой экзогенный антиген, адсорбированный на поверхности клетки. В любом случае, реакция гиперчувствительности возникает как следствие связывания антител с нормальными или поврежденными структурами клетки. Известны три антителозависимых механизма развития реакции этого типа.

Схема 8.2

Реакция гиперчувствительности II типа, опосредованная антителами



1. **Комплемент-зависимые реакции.** Существуют два механизма, с помощью которых антитело и комплемент могут вызывать гиперчувствительность II типа: прямой лизис и опсонизация. В первом случае, антитело (IgM или IgG) реагирует с антигеном на поверхности клетки, вызывая активацию системы комплемента. Оно приводит в действие *мембранно-атакующий комплекс*, который нарушает целостность мембраны. Во втором случае клетки фагоцитируются после фиксации антитела или компонента комплемента C3b к поверхности клетки (*опсонизация*).

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

2. **Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность** не сопровождается фиксацией комплемента, однако вызывает кооперацию лейкоцитов. Клетки-мишени, покрытые IgG-антителами в низких концентрациях, уничтожаются несенсибилизированными клетками, обладающими Fc-рецепторами. Эти клетки связывают клетки-мишени с помощью рецепторов для Fc-фрагмента IgG, а лизис клеток происходит без фагоцитоза. В этом виде цитотоксичности участвуют моноциты, нейтрофилы, эозинофилы и NK. Этот вид цитотоксичности также имеет значение при реакции отторжения трансплантата.

3. **Антитело-опосредованная дисфункция клеток.** В некоторых случаях антитела, направленные против рецепторов на поверхности клеток, нарушают их функционирование, не вызывая повреждения клеток или развития воспаления. Например, при миастении антитела вступают в реакцию с ацетилхолиновыми рецепторами в двигательных концевых пластинках скелетных мышц, нарушая нервно-мышечную передачу и вызывая таким образом мышечную слабость.

III тип реакций гиперчувствительности (связанный с иммунными комплексами). Развитие реакций гиперчувствительности III типа вызывают комплексы *антиген-антитело*, образующиеся в результате связывания антигена с антителом в кровеносном русле (*циркулирующие*

иммунные комплексы) или вне сосудов (иммунные комплексы *in situ*) (схема 8.3). Циркулирующие иммунные комплексы вызывают повреждение при попадании в стенку кровеносных сосудов или в фильтрующие структуры (гломерулярный фильтр в почках). Известны два типа иммунокомплексных повреждений, которые формируются при поступлении в организм экзогенного антигена (чужеродный белок, бактерия, вирус) и при образовании антител против собственных антигенов. Заболевания, обусловленные иммунными комплексами, могут быть генерализованными, если иммунные комплексы образуются в крови и оседают во многих органах, или связанными с отдельными органами, такими как почки (гломерулонефрит), суставы (артрит) или мелкие кровеносные сосуды кожи (местная реакция Артюса) (табл.8.2).

Системная иммунокомплексная болезнь. Одной из ее разновидностей является *острая сывороточная болезнь*, возникающая в результате многократного введения больших количеств чужеродной сыворотки крови, используемой для пассивной иммунизации.

Патогенез системной иммунокомплексной болезни складывается из трех фаз: образования в крови комплексов антиген-антитело; осаждения иммунных комплексов в различных тканях; воспалительной реакции (схема 8.4). Первая фаза начинается с попадания антигена в кровь и образования антител. Во вторую фазу эти

Схема 8.3

Реакция гиперчувствительности III типа, опосредованная иммунными комплексами

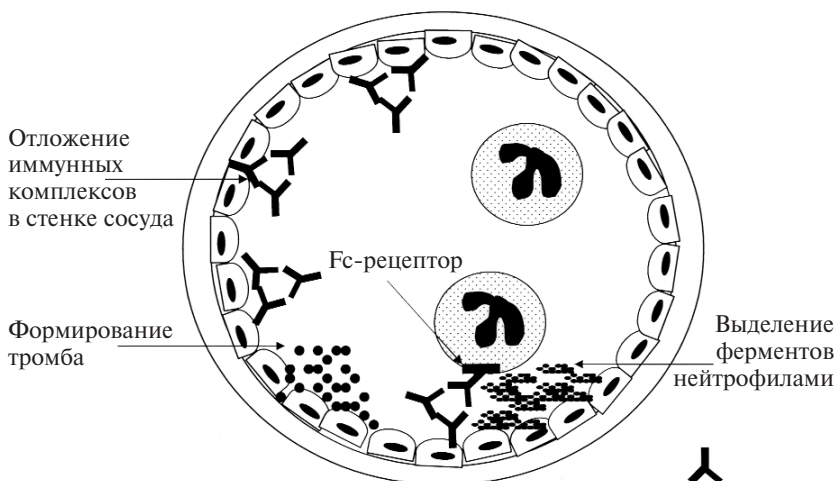


Таблица 8.2

Классификация иммунокомплексных болезней

Антигены иммунного комплекса		Заболевания, синдромы, реакции
Источник	Характер	
Эндогенные	Ig-антигены	Ревматоидный артрит, проявления смешанной криоглобулинемии, гипергаммаглобулинемия
	Ядерные Специфические клеточные	Системная красная волчанка Параонкологические синдромы, аутоиммунные реакции
Экзогенные	Ятрогенные	Сывороточная болезнь, лекарственная аллергия
	Антигены окружающей среды	Аллергический альвеолит, герпетический дерматит
	Антигены вирусов	Вирусный гепатит, геморрагическая лихорадка Денге
	Антигены бактерий	Стрептококковый гломерулонефрит, бактериальный эндокардит, лепра
	Антигены простейших	Малярия, трипаносомоз
	Антигены гельминтов	Онкоцеркоз, альвеококкоз, шистозоматоз
Неустановленные		Хронический гломерулонефрит, первичные васкулиты, сухой синдром (болезнь) Шегрена

комплексы оседают в различных тканях. Дальнейшее течение болезни определяют два фактора: размеры иммунных комплексов и состояние системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ). При значительном избытке антител образуются очень крупные комплексы, которые быстро удаляются из кровотока клетками СМФ и относительно безвредны. Наиболее патогенны комплексы мелких и средних размеров, которые образуются при незначительном избытке антител и долгое время остаются в кровотоке. Как только иммунные комплексы оседают в тканях, они инициируют острую воспалительную реакцию. В эту фазу (приблизительно через 10 дней после введения антигена) наблюдаются клинические проявления болезни, такие как лихорадка, крапивница, артралгии, увеличение лимфатических узлов и протеинурия. Вслед за осаждением иммунных комплексов происходит активация системы комплемента

Патогенез иммунокомплексной болезни

с образованием ее биологически активных компонентов. Активация комплемента сопровождается провоспалительными эффектами: выбросом C3b-опсонина, способствующего фагоцитозу; образованием хемотаксических факторов, вызывающих миграцию полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов (C5); выбросом анафилотоксинов (C3a и C5a), которые увеличивают проницаемость сосудов и вызывают сокращение гладких мышц; образованием комплекса (C5b-9), вызывающего разрушение клеточных мембран и цитолиз.

Фагоцитоз комплексов антиген-антитело лейкоцитами приводит к выбросу или образованию различных дополнительных провоспалительных веществ, включая простагландины, сосудорасширяющие белки и хемотаксические вещества. Повреждение тканей

опосредуется также свободными радикалами кислорода, продуцируемыми активированными нейтрофилами. Иммунные комплексы вызывают агрегацию тромбоцитов и активацию фактора Хагемана, что приводит к усилению воспалительного процесса и образованию микротромбов. В результате развиваются васкулит, гломерулонефрит, артрит и т.п.

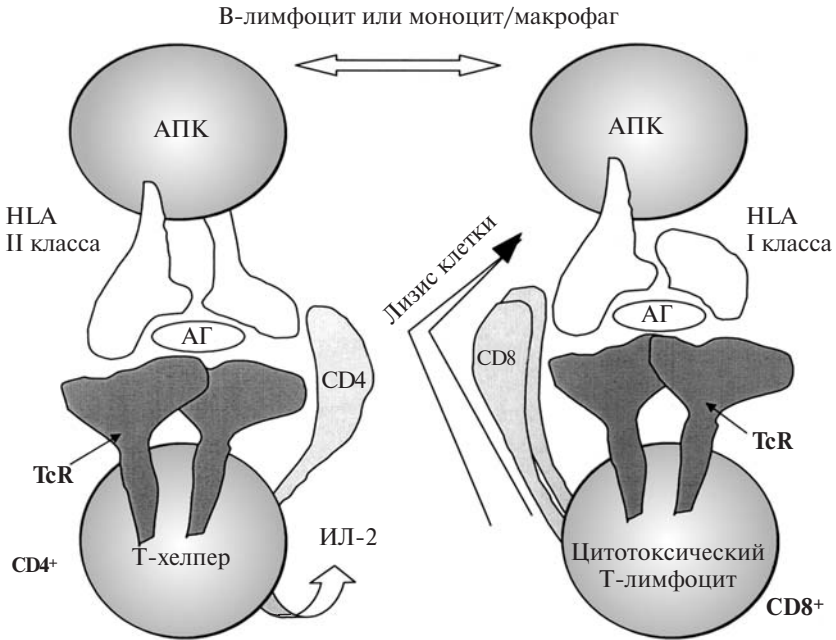
В морфологической картине иммунокомплексного повреждения доминирует острый некротизирующий васкулит. Например, поражение клубочков почки сопровождается гиперклеточностью из-за набухания и пролиферации эндотелиальных и мезангиальных клеток, а также инфильтрацией нейтрофилами и моноцитами.

Хроническая сывороточная болезнь развивается при повторном или продолжительном контакте (экспозиции) с антигеном. Постоянная антигенемия необходима для развития хронической иммунокомплексной болезни, так как иммунные комплексы чаще всего оседают в сосудистом русле. Например, системная красная волчанка связана с долгим сохранением (персистенцией) аутоантигенов. Часто, однако, несмотря на наличие характерных морфологических изменений и других признаков, свидетельствующих о развитии иммунокомплексной болезни, антиген остается неизвестным, например, при ревматоидном артрите, узелковом периартериите, мембранозной нефропатии и некоторых васкулитах.

Местная иммунокомплексная болезнь (реакция Артюса) выражается в местном некрозе ткани, возникающем вследствие острого иммунокомплексного васкулита. Реакция Артюса развивается в течение нескольких часов и достигает пика через 4—10 ч после инъекции, когда появляется зона видимого отека с кровоизлияниями. При светооптическом исследовании описывают фибриноидный некроз сосудов. Разрыв сосудов приводит к развитию местных кровоизлияний, но чаще наблюдается тромбоз, способствующий развитию местных ишемических повреждений.

IV тип гиперчувствительности (клеточно-опосредованный). IV тип гиперчувствительности вызывают специфически сенсибилизированные Т-лимфоциты (схема 8.5). Он включает в себя классические замедленные реакции гиперчувствительности, вызываемые CD4⁺ Т-лимфоцитами, и прямую клеточную цитотоксичность, опосредованную CD8⁺ Т-лимфоцитами. Это основной тип иммунного ответа на различные внутриклеточные микробиологические агенты, особенно микобактерии туберкулеза, а также на многие вирусы, грибы, простейшие и паразиты. Описаны два варианта реакций гиперчувствительности IV типа.

Клеточно-опосредованная реакция гиперчувствительности IV типа



Обозначения: АПК — антигенпредставляющая клетка,
 HLA — антигены главного комплекса гистосовместимости,
 ТсR — Т-клеточный рецептор,
 CD — рецептор лимфоцитов (кластер дифференцировки),
 ИЛ — интерлейкин,
 АГ — антиген.

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). Примером служит реакция на внутрикожно введенный туберкулин — компонент из стенок микобактерии туберкулеза. У сенсibilизированного пациента через 8—12 ч возникает покраснение и уплотнение в месте введения, а пик реакции наступает через 24—72 ч. У сильно сенсibilизированных больных в зоне инъекции развивается некроз. ГЗТ характеризуется накоплением мононуклеарных клеток в подкожной ткани и дерме, преимущественно вокруг мелких вен и венул с образованием характерных периваскулярных манжеток. Выход белков плазмы за пределы сосудистого русла увеличивает отек дермы и сопровождается оседанием фибрина в интерстиции. В участках повреждения преобладают CD4+ Т-лимфоциты.

При персистенции антигена макрофаги трансформируются в эпителиоидные клетки, окруженные валом из лимфоцитов — формируется гранулема. Такой тип воспаления характерен для IV типа гиперчувствительности и называется *гранулематозным воспалением*.

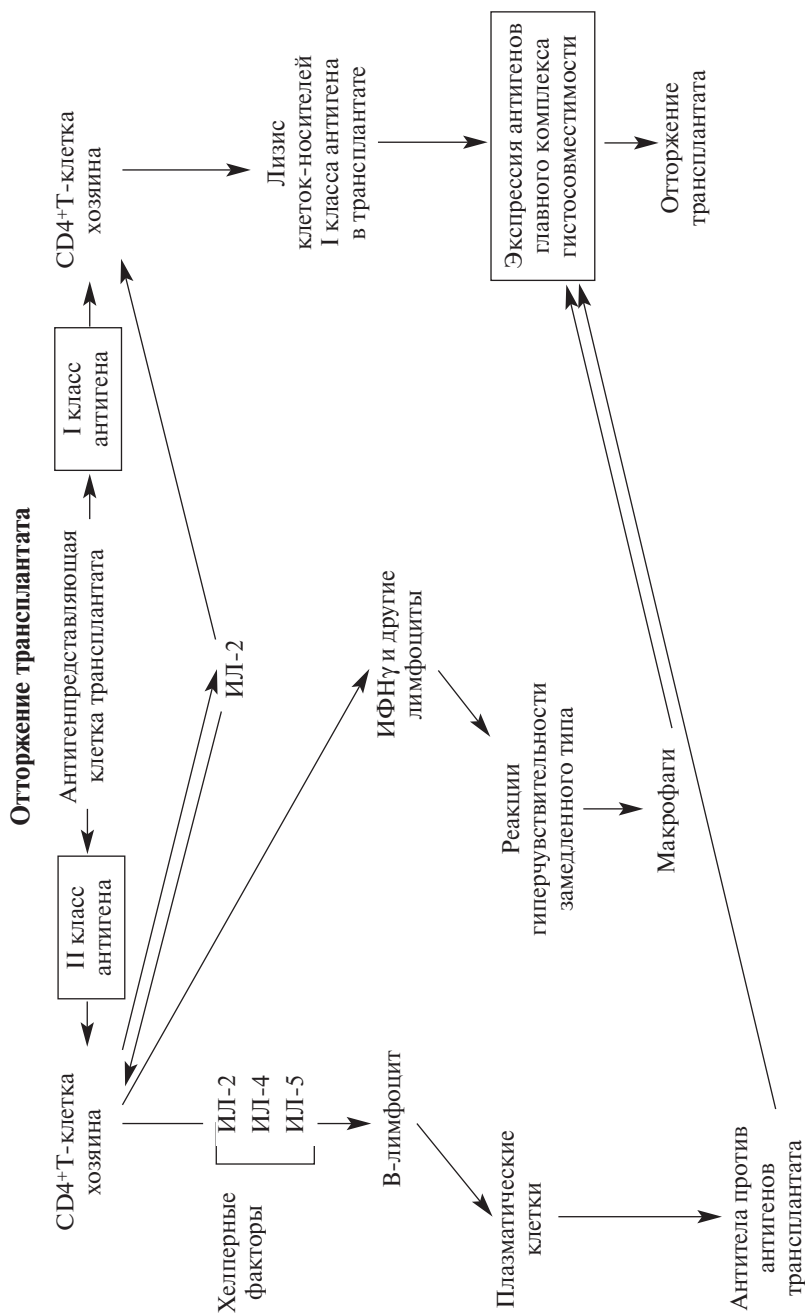
ИФН- γ является одним из наиболее важных медиаторов ГЗТ и сильным активатором макрофагов. Активированные макрофаги, обладающие способностью к фагоцитозу, уничтожают микроорганизмы. В то же время макрофаги продуцируют некоторые полипептидные факторы роста — тромбоцитарный фактор роста (ТцФР) и трансформирующий фактор роста (ТФР β), стимулирующие пролиферацию фибробластов и усиливающие синтез ими коллагена. Таким образом, активированные макрофаги обеспечивают элиминацию антигена, а если активация продолжается, то способствуют развитию фиброза.

Цитокины ФНО α и ФНО β воздействуют на эндотелиальные клетки, вызывая повышение секреции простаглицина, что приводит к увеличению кровотока в результате расширения сосудов, и усилению экспрессии адгезивной молекулы Е-селектина (ELAM-1), способствующей прикреплению пришлых лимфоцитов и моноцитов. Одновременно происходит усиление секреции низкомолекулярных хемотаксических факторов, например ИЛ-8. Все эти изменения в эндотелии способствуют выходу лимфоцитов и моноцитов за пределы сосудистого русла в зону развития ГЗТ.

При цитотоксичности, опосредованной Т-лимфоцитами, сенсibilизированные CD8⁺ Т-лимфоциты уничтожают клетки-мишени, которые являются носителями антигена (цитотоксические лимфоциты — CTL). Т-лимфоциты, направленные против антигенов гистосовместимости, фиксированных на поверхности клеток, играют важную роль в отторжении трансплантата. Они также участвуют в защите от вирусных инфекций. В клетках, пораженных вирусом, вирусные пептиды связываются с молекулами ГКГС класса I и в виде комплексов транспортируются к поверхности клетки. Этот комплекс распознается цитотоксическими CD8⁺ Т-лимфоцитами. Лизис зараженных клеток завершается до репликации вируса, что приводит к уничтожению вирусов. Полагают, что многие опухолевые антигены представлены на поверхности клеток, а CTL участвуют в противоопухолевом иммунитете.

Отторжение трансплантата. Реакция отторжения трансплантата связана с распознаванием хозяином пересаженной ткани как чужеродной (схема 8.6). Антигенами, ответственными за такое отторжение у человека, являются антигены HLA. Отторжение трансплантата — сложный процесс, во время которого имеют значение как клеточный иммунитет, так и циркулирующие антитела.

Схема 8.6



Инициация реакций, опосредованных Т-лимфоцитами, происходит при контакте лимфоцитов реципиента с антигенами HLA донора. Полагают, что наиболее важными иммуногенами являются дендритные клетки донорских органов. Т-клетки хозяина встречаются с дендритными клетками в пересаженном органе, а затем мигрируют в регионарные лимфатические узлы. Предшественники CD8⁺ CTL, обладающие рецепторами к I классу HLA-антигенов, дифференцируются в зрелые CTL. Зрелые CTL лизируют пересаженную ткань. Кроме специфических CTL, образуются CD4⁺ Т-лимфоциты, которые играют исключительно важную роль в отторжении трансплантата. Как и при ГЗТ, активированные CD4⁺ Т-лимфоциты выделяют цитокины, вызывающие повышение сосудистой проницаемости и местное скопление моноклеарных клеток (лимфоцитов и макрофагов). Считают, что ГЗТ, проявляющаяся повреждением микрососудов, ишемией и деструкцией тканей, является наиболее важным механизмом деструкции трансплантата.

Реакции, обусловленные антителами, могут протекать в двух вариантах. *Сверхострое отторжение* развивается тогда, когда в крови реципиента есть антитела против донора. Такие антитела встречаются, например, у реципиентов, у которых уже было отторжение почечного трансплантата. Предшествующие переливания крови от HLA-неидентифицированных доноров также могут привести к сенсibilизации, так как тромбоциты и лейкоциты особенно богаты HLA-антигенами. В таких случаях отторжение развивается *немедленно после трансплантации*, так как циркулирующие антитела образуют иммунные комплексы, оседающие в эндотелии сосудов пересаженного органа. Затем происходит фиксация комплемента и развивается реакция Артюса.

У реципиентов, которые не были предварительно сенсibilизированы к антигенам трансплантата, экспозиция донорских HLA-антигенов I и II класса может вызывать образование антител. Антитела, образованные реципиентами, вызывают повреждение ткани посредством нескольких механизмов: комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимого, обусловленного клетками цитолиза, и в результате отложения комплексов антиген-антитело. Изначальной мишенью для этих антител служат сосуды трансплантата. Поэтому феномен *антитело-зависимого отторжения* в почке гистологически представлен васкулитом.

Оснащение лекции

Макропрепараты: дерматит (кожа лба).

Микропрепарат: хронический активный гепатит, экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит (иммунофлуоресценция), бронхиальная астма, бронхиальная астма (окраска толудиновым синим).

Электрограммы: киллерный эффект Т-лимфоцита.

Лекция № 9

АУТОИММУНИЗАЦИЯ И АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ. ПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ. ПОНЯТИЕ ОБ ИММУННОМ ДЕФИЦИТЕ. СПИД. АМИЛОИДОЗ

Причиной некоторых заболеваний человека является развитие иммунной реакции против собственных антигенов. В норме аутоантитела могут быть найдены в сыворотке крови или тканях у многих здоровых людей, особенно в старшей возрастной группе. Безвредные антитела образуются после повреждения ткани и играют физиологическую роль в удалении ее остатков. Кроме того, нормальный иммунный ответ необходим для распознавания собственных антигенов гистосовместимости.

Различают три основных признака аутоиммунных заболеваний: 1) наличие аутоиммунной реакции; 2) наличие клинических и экспериментальных данных о первичном патогенетическом значении такой реакции; 3) отсутствие иных определенных причин болезни.

Встречаются аутоиммунные болезни, при которых действие аутоантител направлено против единственного органа или ткани. Например, при тиреоидите Хашимото (зобе Хашимото) антитела абсолютно специфичны для щитовидной железы. При системной красной волчанке аутоантитела реагируют с составными частями ядер различных клеток. Разнообразие антител приводит к распространенным повреждениям. При синдроме Гудпасчера, например, антитела против базальной мембраны легких и почек вызывают повреждения только в этих органах. Аутоиммунитет подразумевает потерю аутоотолерантности (табл. 9.1).

Иммунологическая толерантность — это состояние, при котором иммунный ответ на специфический антиген не развивается. Состояние толерантности объясняется наличием трех механизмов: клональной делеции, клональной анэргии и периферической супрессии.

Таблица 9.1

Аутоиммунные болезни

Группы болезней	Болезни
Органо-специфические аутоиммунные болезни	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Аутоиммунные болезни нервной системы</i> <ol style="list-style-type: none"> а. Энцефаломиелит б. Полиневрит в. Рассеянный склероз г. Симпатическая офтальмия 2. <i>Аутоиммунные заболевания желез внутренней секреции</i> <ol style="list-style-type: none"> а. Аутоиммунный гипотиреоз б. Тиреоидиты (гиперпластический и атрофический) в. Тиреотоксикоз г. Первичная микседема д. Гипер-и гипопаратиреоз е. Сахарный диабет I типа ж. Аддисонова болезнь (аутоиммунизация) 3. <i>Аутоиммунные болезни крови</i> <ol style="list-style-type: none"> а. Гипопластическая анемия б. Апластическая анемия
Органонеспецифические аутоиммунные болезни	<ol style="list-style-type: none"> 1. Системная красная волчанка 2. Ревматоидный артрит 3. Системная склеродермия 4. Дерматомиозит 5. Тромбоцитопеническая пурпура
Аутоиммунные болезни промежуточного типа	<ol style="list-style-type: none"> 1. Синдром Шегрена 2. Синдром Гудпасчера 3. Аутоиммунный гастрит типа А 4. Миастения Гравис 5. Первичный билиарный цирроз печени

При *клональной делеции* отсутствуют саморегулирующие Т- и В-лимфоциты. При *клональной анэргии* наблюдается пролонгированная или необратимая функциональная инактивация лимфоцитов, вызванная контактом с антигеном. Клональные делеция и анэргия являются первичными механизмами аутоотолерантности (толерантности к антигенам собственного организма). Однако существуют

и дополнительные механизмы, например, *периферическая супрессия*. Супрессорные Т-лимфоциты могут тормозить аутореактивность, секретируя цитокины, снижающие интенсивность иммунного ответа.

Механизмы аутоиммунных болезней. В патогенез аутоиммунизации вовлечены иммунологические, генетические и вирусные факторы, взаимодействующие посредством сложных механизмов, которые пока плохо изучены.

1. Обходной путь толерантности Т-хелперов. Толерантность к аутоантигену часто связана с клональной делецией или анэргией специфических Т-лимфоцитов в присутствии полностью компетентных гаптен-специфических В-лимфоцитов. Однако толерантность может быть нарушена посредством одного из следующих механизмов: модификации молекулы или молекулярной мимикрии.

Модификация молекулы. Если потенциально слабая аутоантигенная детерминанта (гаптен) связывается с новым носителем, то она может быть распознана нетолерантными Т-лимфоцитами как инородная. Кооперация видоизмененных гаптенов с гаптен-специфическими В-лимфоцитами приводит к образованию аутоантител.

Молекулярная мимикрия. Некоторые инфекционные агенты перекрестно реагируют с тканями человека. Образованное в результате антитело может повреждать ткани, имеющие перекрестно-реагирующие детерминанты. Поэтому ревматические заболевания сердца иногда развиваются вслед за стрептококковой инфекцией, так как антитела к стрептококковому белку М перекрестно реагируют с М-протеином в саркомерме сердечной мышцы.

2. Поликлональная активация лимфоцитов. В тех случаях, когда толерантность поддерживается с помощью клональной анэргии, развивается поликлональная (антиген-неспецифическая) активация В-лимфоцитов. Лучше всего исследованы бактериальные липополисахариды (эндотоксины), которые могут индуцировать лимфоциты мышей *in vitro* к образованию антител против ДНК, тимоцитов и эритроцитов.

3. Дисбаланс Т-супрессоров и Т-хелперов. Снижение функциональной активности Т-супрессоров способствует развитию аутоиммунитета и, наоборот, чрезмерная активность Т-хелперов может вызвать повышение продукции аутоантител В-лимфоцитами. Например, при системной красной волчанке наблюдается нарушение функционирования или уменьшение количества (иногда то и другое одновременно) Т-супрессоров. Активация Т-хелперов встречается у некоторых больных системной красной волчанкой.

4. Появление секвестрированного антигена. Любой аутоантиген, который полностью изолирован в процессе развития организма, рассматривается как инородный, если попадает в кровоток и на него развивается иммунный ответ. Сперматозоиды, основной белок миелина и кристаллин хрусталика относятся к таким антигенам. Например, при травме яичек происходит выброс спермы в ткани, вслед за которым появляются антитела к сперматозоидам. Этот механизм аутоиммунных реакций встречается лишь в особых случаях.

5. Генетические факторы иммунитета определяют частоту и природу аутоиммунных заболеваний. Во-первых, существует семейная предрасположенность к некоторым аутоиммунным заболеваниям человека, таким как системная красная волчанка, аутоиммунная гемолитическая анемия и аутоиммунный тиреоидит. Во-вторых, имеется связь некоторых аутоиммунных заболеваний с HLA, особенно молекул класса II главного комплекса гистосовместимости (ГКГС).

Молекулярный анализ молекул класса II ГКГС показал, что у большинства больных ревматоидным артритом имеется аллель HLA-DR4 или HLA-DR1 либо оба этих аллеля. Эти аллели имеют общий участок из четырех аминокислот, расположенный в промежутке DR-молекулы, связанном с антигеном. Таким образом, связь между ревматоидным артритом и некоторыми DR-молекулами может быть объяснена способностью этих DR-молекул связывать артритогенный антиген. Если соответствующий аллель ГКГС плохо представляет аутоантиген, то делеция соответствующего аутореактивного клона Т-лимфоцитов может и не наступить. У тех, кто унаследовал такие молекулы класса II ГКГС, повышен риск развития аутоиммунитета.

6. Микробные агенты в аутоиммунитете. Различные микробы, микоплазмы и вирусы могут быть вовлечены в развитие аутоиммунитета. Во-первых, вирусные антигены и аутоантигены могут связываться, образуя иммуногенные единицы. Во-вторых, некоторые вирусы, например, вирус Эпштейна—Барр, представляют собой неспецифические поликлональные В-лимфоцитарные митогены и могут вызывать образование аутоантител. В-третьих, вирусная инфекция может привести к снижению функции супрессорных Т-лимфоцитов.

Вирусы и некоторые микробы, особенно бактерии, такие как стрептококки и клебсиеллы, могут обладать эпитопами, перекрестно реагирующими с аутоантигенами. Некоторые инфекционные

агенты вызывают сильную активацию и пролиферацию CD4⁺T-клеток. Цитокины, образованные в этих условиях, нарушают толерантность анэргических Т-лимфоцитов.

Синдромы иммунного дефицита. Все иммунодефициты делят на первичные, которые почти всегда детерминированы генетически, и вторичные, связанные с осложнениями инфекционных заболеваний, нарушенным всасыванием, старением, побочными эффектами иммуносупрессии, облучением, химиотерапией рака и другими аутоиммунными болезнями.

Первичные иммунодефициты являются генетически детерминированными заболеваниями и поражают специфический иммунитет (гуморальный и клеточный) или неспецифические механизмы защиты хозяина, обусловленные комплементом и клетками (фагоцитами или естественными киллерами). Хотя большинство иммунодефицитов встречается довольно редко, некоторые из них, например дефицит IgA, довольно-таки распространены, особенно у детей. Обычно первичные иммунодефициты проявляются у детей в возрастном интервале между 6 месяцами и 2 годами повышенной чувствительностью к рецидивирующим инфекционным заболеваниям.

Агаммаглобулинемия Брутона, связанная с X-хромосомой, является одним из самых распространенных первичных иммунодефицитов и характеризуется отсутствием сывороточных иммуноглобулинов, хотя малые количества IgG и могут быть обнаружены. Это заболевание связано с X-хромосомой и встречается у лиц мужского пола. Тяжелые рецидивирующие инфекции начинаются, обычно, в возрасте 8—9 мес, когда ребенок перестает получать материнские иммуноглобулины. Чаще всего выявляются пиогенные микроорганизмы (стафилококки), а больные страдают рецидивирующими конъюнктивитом, фарингитом, средним отитом, бронхитом, пневмонией и кожными инфекциями. С большинством вирусных и грибковых инфекций большой справляется успешно, так как клеточный иммунитет не нарушен. Вместе с тем существует особый риск развития осложнений, связанных с вакцинацией против полиомиелита, энцефалита, вызванного вирусами ЕСНО, а также пневмоцистной пневмонии. Персистирующая лямблиозная инфекция приводит к нарушению всасывания.

При болезни Брутона чаще всего развиваются аутоиммунные поражения. У половины детей встречаются заболевания типа ревматоидного артрита, а также системная красная волчанка, дерматомиозит и другие аутоиммунные заболевания. У этих пациентов, за исключением редких случаев, отсутствуют В-лимфоциты. Пре-В-лимфоциты,

представляющие собой крупные клетки с IgM в цитоплазме, но без иммуноглобулинов на поверхности, выявляются в костном мозге в нормальных количествах. Лимфатические узлы и селезенка не имеют центров размножения. В лимфатических узлах, селезенке, костном мозге и соединительной ткани отсутствуют плазматические клетки. Небные миндалины особенно плохо развиты или рудиментарны. В то же время имеется нормальное количество циркулирующих и тканевых Т-лимфоцитов, функция которых не изменена.

Общий переменный иммунодефицит представляет собой гетерогенную группу заболеваний. Они могут быть врожденными или приобретенными, спорадическими или семейными (с непостоянным типом наследования). Общей особенностью всех пациентов является гипогаммаглобулинемия, обычно связанная с недостаточностью антител всех классов, но иногда только IgG. В противоположность агаммаглобулинемии Брутона, большинство больных имеет нормальное количество В-лимфоцитов в крови и лимфоидной ткани. Эти В-лимфоциты, однако, не могут дифференцироваться в плазматические клетки. В большинстве случаев дефект выражается в терминальной дифференцировке В-лимфоцитов, в результате чего они не могут секретировать нормальные количества иммуноглобулинов даже тогда, когда имеются хелперные Т-лимфоциты, а супрессорные Т-лимфоциты отсутствуют.

Молекулярная основа аномальной дифференцировки В-лимфоцитов может быть разной. У некоторых больных возникают мутации, которые влияют на экспрессию иммуноглобулиновых генов, у других — имеются дефектные В-лимфоциты, так же как и функциональные аномалии CD4⁺T — хелперов или CD8⁺T — супрессоров. Причем количество CD4⁺T — клеток может быть нормальным, но они продуцируют сниженное количество интерлейкина (ИЛ)-2 и γ-интерферона. Так как цитокины необходимы для секреции иммуноглобулинов, эти дефекты Т-лимфоцитов приводят к гипогаммаглобулинемии. У других больных проблема может заключаться не в отсутствии Т-лимфоцитов, а скорее в абсолютном увеличении количества CD8⁺T-клеток, подавляющих секрецию антител нормальными В-лимфоцитами. Получены данные о генетической predispositionности к общему переменному иммунодефициту.

Клинически заболевание проявляется рецидивирующими инфекциями. Гистологически наблюдается гиперплазия В-клеточных участков лимфоидной ткани (лимфоидных фолликулов в лимфатических узлах, селезенке и кишечнике). Помимо бактериальных, эти больные страдают тяжелыми энтеровирусными инфекциями, рецидивирующим

герпесом и персистирующей диареей, вызванной лямблиями. У них высока частота аутоиммунных заболеваний (около 20%), включая ревматоидный артрит, пернициозную и гемолитическую анемию.

Изолированный дефицит IgA очень распространен. Для заболевания характерен низкий уровень как сывороточного, так и секреторного IgA. Иммунодефицит может быть семейным или приобретенным после токсоплазмоза, кори и некоторых других вирусных инфекций. Так как IgA является основным иммуноглобулином внешней секреции, при его дефиците нарушается защита слизистых оболочек и развиваются инфекции дыхательной, желудочно-кишечной и мочеполовой систем. Больные нередко страдают сино-пульмональными инфекциями (сочетание синуситов и пневмоний) и диареей. У пациентов с дефицитом IgA высока частота аллергии респираторного тракта и различных аутоиммунных болезней, особенно системной красной волчанки и ревматоидного артрита. Причина повышенной частоты аутоиммунных и аллергических заболеваний неизвестна.

Основной причиной этого иммунодефицита является дефект дифференцировки В-лимфоцитов, продуцирующих IgA. У большинства больных с селективным дефицитом IgA имеется нормальное количество IgA-положительных В-лимфоцитов, однако большинство из них экспрессируют незрелый фенотип. Лишь немногие из этих клеток способны *in vitro* трансформироваться в IgA-плазматические клетки. Сывороточные антитела к IgA обнаружены приблизительно у 40% больных.

Синдром Ди Джорджи (гипоплазия тимуса) — пример селективного дефицита Т-лимфоцитов, появление которого связано с нарушением развития третьего и четвертого глоточных карманов, дающих начало тимусу, околотимовидным железам, некоторым светлым клеткам щитовидной железы и ульгимобронхиальному тельцу. Таким образом, у этих больных полностью отсутствует клеточный иммунный ответ (из-за гипоплазии или отсутствия тимуса), развиваются тетания (отсутствие околотимовидных желез) и врожденные дефекты сердца и крупных сосудов. Кроме того, внешний вид рта, ушей и лица могут отличаться от ненормальных. Отсутствие клеточного иммунитета отражается в низком уровне циркулирующих Т-лимфоцитов и слабой защите против некоторых грибковых и вирусных инфекций. В лимфоидной ткани нормальное количество плазматических клеток, но тимус-зависимые паракортикальные зоны лимфатических узлов и периартериоларных оболочек в селезенке отсутствуют. Уровни иммуноглобулинов — в пределах нормы.

Синдром Ди Джорджи не относится к числу генетически детерминированных заболеваний, но, по-видимому, является результатом внутриутробного повреждения плода на восьмой неделе беременности.

Тяжелые комбинированные иммунодефицитные заболевания характеризуются комбинированным В- и Т-лимфоцитарным дефектом. Больные дети страдают от тяжелых рецидивирующих инфекций. Среди возбудителей следует выделить: *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, *Pseudomonas*, а также цитомегаловирус, вирус ветряной оспы и другие. Без пересадки костного мозга смерть наступает в первые годы жизни.

В зависимости от локализации мутантного гена и природы генетического дефекта различают два типа наследования: аутосомно-рецессивный и рецессивный, связанный с Х-хромосомой. Приблизительно у 40% больных аутосомно-рецессивной формой заболевания отсутствует фермент аденозиндеаминаза, дефицит которого ведет к накоплению деоксиаминазина и его производных, особенно токсичных для незрелых лимфоцитов, в первую очередь, Т-лимфоцитов. Реже при аутосомно-рецессивном типе этого заболевания встречается дефект активации Т-лимфоцитов. У этих больных имеется нормальное количество Т-лимфоцитов, однако существует дефицит одной из нескольких молекул, участвующих в активации этих клеток. Приблизительно у 50% больных встречается рецессивный тип наследования, связанный с Х-хромосомой. У этих больных происходит мутация, которая воздействует на белок, являющийся рецептором для ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-7.

Характер морфологических изменений зависит от вида генетического дефекта. При двух наиболее распространенных формах иммунодефицита (отсутствие аденозиндеаминазы и мутация рецепторов) тимус маленький, лишен лимфоидных клеток. В других случаях лимфоидная ткань гипопластична с заметным уменьшением зон Т-лимфоцитов, а в некоторых случаях Т- и В-зон.

Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой (синдром Вискотта—Олдрича) — рецессивное, связанное с Х-хромосомой заболевание, которое характеризуется тромбоцитопенией, экземой, восприимчивостью к рецидивирующей инфекции и рано заканчивается смертью. Тимус морфологически нормален, однако наблюдается прогрессирующее вторичное истощение Т-лимфоцитов в периферической крови и паракортикальных (тимус-зависимых) зонах лимфатических узлов с одновременным снижением клеточного иммунитета. Уровень IgM в сыворотке крови низкий, однако уровень IgG нормальный. У больных часто развиваются злокачественные лимфомы.

Генетический дефицит системы комплемента описан для всех компонентов системы комплемента и двух ее ингибиторов. Дефицит компонентов комплемента, особенно C3, который необходим как для классического, так и альтернативного пути его активации, вызывает повышенную чувствительность к инфекции патогенными бактериями. Врожденный дефицит C1q, C2 и C4 повышает риск развития иммунокомплексных заболеваний, например, системной красной волчанки. Отсутствие ингибитора C1-эстеразы вызывает неконтролируемую активацию C1-эстеразы с образованием кинина C2. У этих больных развивается врожденный ангионевротический отек, характеризующийся местным отеком пораженной кожи и слизистых оболочек. Дефицит компонентов классического пути (C5-8) приводит к рецидивирующим нейссерияльным (гонококковым, менингококковым) инфекциям.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Эпидемиология. К началу XXI в. СПИД зарегистрирован в более, чем 165 странах мира. Наибольшее количество инфицированных лиц обнаружено в Азии и Африке. Идентифицированы пять групп риска среди взрослых людей: гомосексуальные и бисексуальные мужчины (до 60% больных); лица, которые вводят внутривенно наркотики (до 23%); больные гемофилией (до 1%); реципиенты крови и ее компонентов (около 2%); гетеросексуальные контакты членов других групп повышенного риска, главным образом, наркоманов (6%). Приблизительно в 6% случаев факторы риска не определяются. Около 2% больных СПИДом дети. В 80% случаев заражение происходит от матери, а остальные 20% — дети, больные гемофилией.

Этиология. Возбудителем СПИДа является вирус иммунодефицита человека — ретровирус, относящийся к семейству лентивирусов. Этот вирус обладает рядом особенностей: длительным инкубационным периодом, тропизмом к кроветворной и нервной системе, способностью вызывать иммуносупрессию и цитопатические эффекты *in vitro*. Различают две генетически разных формы вируса СПИДа — вирусы иммунодефицита человека 1 и 2 (HIV-1 и HIV-2). HIV-1 — наиболее распространенный тип. Он встречается в США, Европе и Центральной Африке, а HIV-2 — главным образом, в Западной Африке.

Патогенез. Существуют две основных мишени для вируса СПИДа: иммунная система и центральная нервная система. Иммунопатогенез СПИДа характеризуется развитием глубокой иммунодепрессии, что связано, главным образом, с выраженным уменьшением количества CD4⁺T-клеток. Имеется множество доказательств

того, что молекула CD4 является высокоаффинным рецептором для вируса СПИДа. Это объясняет селективный тропизм вируса к CD4⁺T-клеткам. Инфекция начинается со связывания гликопротеина оболочки вируса gp120 с молекулами CD4. Затем происходит слияние вируса с клеточной мембраной и его интернализация. Геном клетки подвергается обратной транскрипции, что приводит к образованию провирусной ДНК.

В покоящихся Т-лимфоцитах вирус и провирусная ДНК могут оставаться в цитоплазме в линейной эписомальной форме. В делящихся Т-лимфоцитах провирусная ДНК входит в ядро, а затем интегрируется в геном хозяина. После этого провирус может оставаться в хромосоме в течение ряда месяцев и лет. С этих пор инфекция может стать латентной. Наоборот, провирусная ДНК может быть транскрибирована с образованием полноценных вирусных частиц, которые отпочковываются от клеточной мембраны. Инфекция, связанная с интенсивным отпочковыванием вируса, ведет к смерти клетки. Инициация транскрипции провирусной ДНК происходит под влиянием антигенов или цитокинов.

Кроме гибели инфицированных CD4⁺T-клеток, существуют и другие не прямые механизмы развития заболевания. Во-первых, происходит уменьшение количества незрелых предшественников CD4⁺T-клеток, связанное с их прямым инфицированием в тимусе, а также инфицированием клеток, секретирующих цитокины, необходимые для дифференцировки CD4⁺T-клеток. Во-вторых, наблюдается слияние инфицированных и неинфицированных клеток с образованием синцития (гигантских клеток), происходит аутоиммунная деструкция как инфицированных, так и неинфицированных CD4⁺T-клеток. Многие больные имеют циркулирующие антитела к gp120. Поэтому клетки, имеющие на поверхности gp120, могут быть разрушены. Уменьшение количества CD4⁺T-клеток вызывает изменение соотношения CD4-CD8 в периферической крови. Возникают также качественные дефекты Т-клеток. Например, наблюдается снижение пролиферативной активности Т-клеток, вызванной антигеном, и выработки цитокинов ИЛ-2 и γ -интерферона.

Инфицирование моноцитов и макрофагов является исключительно важным звеном патогенеза СПИДа. Как и Т-лимфоциты, большинство макрофагов, инфицированных вирусом иммунодефицита, образовано в тканях, а не в периферической крови. Многие макрофаги экспрессируют малые количества CD4, а вирус может инфицировать эти клетки посредством gp120-CD4 — механизма. Кроме того, вирус может проникать в макрофаги с помощью фаго-

цитоза или эндоцитоза его частиц, покрытых антителами, с помощью Fc-рецепторов. Инфицированные макрофаги отпочковывают относительно малые количества вируса, но эти клетки содержат большие количества вирусных частиц, расположенных исключительно во внутриклеточных вакуолях. Несмотря на тот факт, что в макрофагах возможна репликация вируса, в отличие от CD4⁺T-клеток, они резистентны к цитоплазматическому действию вируса.

Инфицирование макрофагов приводит к тому, что моноциты и макрофаги превращаются в настоящую фабрику по производству вирусов и резервуар для их хранения. Кроме того, макрофаги способны транспортировать вирус по всему телу, особенно в нервную систему. В отличие от тканевых макрофагов количество моноцитов в кровотоке снижается. Одновременно снижается противомикробная активность, хемотаксис, секреция ИЛ-1, ФНО α , способность представлять антигены Т-лимфоцитам. Важным резервуаром вируса являются также дендритные клетки в центрах размножения лимфатических узлов.

Таким образом, CD4⁺T-клетки, макрофаги и дендритные клетки, а не клетки крови, являются главными резервуарами вируса. Кроме того, у больных СПИДом развиваются глубокие нарушения функционирования В-лимфоцитов. Так, у этих больных наблюдаются гипергаммаглобулинемия и циркулирующие иммунные комплексы, связанные с поликлональной активацией В-лимфоцитов. Среди причин этого феномена называют инфицирование В-лимфоцитов цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна—Барр, каждый из которых является поликлональным активатором В-лимфоцитов. Gp120 сам по себе может вызывать рост и дифференцировку В-лимфоцитов, а инфицированные вирусом СПИДа макрофаги продуцируют повышенные количества ИЛ-6, который способствует активации В-лимфоцитов. Несмотря на наличие спонтанно активированных В-лимфоцитов, больные СПИДом не способны поддерживать антительный ответ на новый антиген и поэтому подвержены диссеминированным инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями.

Макрофаги и микроглия (клетки, относящиеся к моноцитам и макрофагам) являются основными типами клеток мозга, которые инфицируются вирусом иммунодефицита человека. Инфицированные макрофаги продуцируют цитокины, которые могут быть токсичны для нейронов или нарушать их функции. Известно также о прямом повреждении нейронов посредством растворимого gp120.

Течение синдрома приобретенного иммунодефицита складывается из трех фаз, отражающих динамику взаимодействия вируса с организмом хозяина: ранней (острой) фазы; средней (хронической) фазы; финальной (кризисной) фазы. В *раннюю фазу* развивается первоначальный ответ иммунокомпетентного человека на вирус. Она характеризуется высоким уровнем образования вируса, виремией и распространенным обсеменением лимфоидной ткани. В этот период, однако, инфекция контролируется с помощью антивирусного иммунного ответа. *Хроническая фаза* представляет собой период относительного сдерживания вируса. Иммунная система интактна, однако наблюдается слабая репликация вируса, преимущественно в лимфоидной ткани. Эта фаза может продолжаться несколько лет. *Финальная фаза* характеризуется нарушением защитных механизмов хозяина и безудержной репликацией вируса. Снижается содержание CD4⁺T-клеток. После неустойчивого периода появляются серьезные оппортунистические инфекции, вторичные опухоли, признаки неврологического заболевания.

Амилоидоз. Амилоид представляет собой белок, который откладывается между клетками в различных тканях и органах. Его распознавание в клинике зависит исключительно от обнаружения в биоптатах. При *светооптическом исследовании* с использованием традиционных окрасок амилоид выглядит как аморфное, эозинофильное, гиалиноподобное межклеточное вещество, в результате прогрессирующего накопления и давления которого развивается атрофия клеток.

Чтобы отличить амилоид от других депозитов (коллаген, фибрин), используют ряд гистохимических методов, например, окраску конго красным. В *поляризационном микроскопе* амилоид зеленоватого цвета и дает двойное лучепреломление.

Несмотря на то, что все депозиты имеют одинаковые вид и тинкториальные свойства, химически амилоид неоднороден. Различают две основных и несколько малых биохимических форм. Они образуются с участием разных патогенетических механизмов. Поэтому амилоидоз представляет собой группу заболеваний, основным признаком которой является отложение похожих веществ белкового строения.

Физическая природа амилоида. При электронной микроскопии амилоид состоит из неветвящихся фибрилл длиной приблизительно 7,5—10 нм. Эта структура амилоида одинакова при всех видах амилоидоза. При *кристаллографии и инфракрасной спектроскопии* обнаружено характерное складчатое строение оболочки. Эта особенность строения и объясняет появление двойного луче-

преломления. Кроме того, в меньших количествах выявлен и второй компонент (Р-компонент), который имеет пентагональное строение.

Химическая природа амилоида. Приблизительно 95% амилоида состоит из *фибрилярного белка*, остальные 5% остаются на долю *гликопротеинового Р-компонента*. Среди 15 различных биохимических вариантов амилоидного белка выделены два основных: *амилоид из легких цепей* (AL), который образуется плазматическими клетками (иммуноцитами) и содержит легкие цепи иммуноглобулина; *связанный амилоид* (AA) — уникальный неиммуноглобулиновый белок, синтезируемый печенью. AA-фибриллы образуются из более крупных предшественников, циркулирующих в крови (амилоид, связанный с сывороткой крови) — SAA. AA-белок образуется при вторичном амилоидозе.

В депозитах амилоида обнаруживают и другие белки. *Транстиретин* — нормальный белок сыворотки, который связывает и транспортирует тироксин и ретинол. Мутантная форма транстиретина (ATTR) обнаруживается при семейной амилоидной полинейропатии. β_2 -амилоид — пептид, составляющий ядро мозговых бляшек при болезни Альцгеймера. Он образуется из наиболее крупных трансмембранных гликопротеидов. Встречаются также депозиты амилоида, образованные из разных предшественников, таких как гормоны (прокальцитонин) и кератин.

Р-компонент отличается от амилоидных фибрилл, но тесно с ними связан при всех формах амилоидоза. Он обладает структурной гомологией с С-реактивным белком. Сывороточный Р-компонент обладает сродством к фибриллам амилоида и необходим для образования депозитов в тканях.

Классификация амилоидоза основана на химическом строении амилоида (AL, AA, ATTR) и клинических синдромах. Амилоидоз может быть системным (генерализованным) с поражением нескольких систем органов или местным, когда депозиты обнаруживаются только в одном органе.

Системный (генерализованный) амилоидоз бывает первичным, если связан с дискразией иммуноцитов, или вторичным, когда возникает как осложнение хронического воспаления или деструктивных процессов в тканях. Врожденный (семейный) амилоидоз образует отдельную гетерогенную группу.

Дискразия иммуноцитов с амилоидозом (первичный амилоидоз). Этот тип амилоидоза носит системный характер. AL-амилоид встречается в 75% всех наблюдений этого типа амилоидоза. В основе заболевания лежит развитие дискразии плазматических клеток. Первичный ами-

лоидоз встречается у больных с множественной миеломой, для которой характерны остеолитические повреждения скелета. Необходимым, хотя и недостаточным условием развития амилоидоза является наличие белка Бенс—Джонса, обладающего только легкими цепями.

Реактивный системный амилоидоз. Для этого вида амилоидоза характерно образование АА-амилоида. Его еще называют вторичным амилоидозом, так как он связан с хроническим воспалением, сопровождающимся разрушением тканей. Вторичный амилоидоз встречается при туберкулезе, бронхоэктатической болезни, хроническом остеомиелите. Чаще всего реактивный системный амилоидоз осложняет течение ревматоидного артрита и других заболеваний соединительной ткани, таких как анкилозирующий спондилит и воспалительные заболевания кишечника.

Амилоидоз, связанный с гемодиализом, возникает у больных после длительного гемодиализа, проводимого в связи с почечной недостаточностью, вследствие выпадения β_2 -микроглобулина. Этот белок обнаруживается в больших количествах в сыворотке крови нефрологических больных, так как не фильтруется через диализные мембраны. Примерно у 70% больных обнаруживаются депозиты амилоида в синовии, суставах и сухожилиях.

Врожденный семейный амилоидоз является относительно редким заболеванием и встречается в определенных географических районах. Лучше всего исследован аутосомно-рецессивный вариант семейного амилоидоза, который называют *семейной средиземноморской лихорадкой*. Клинически это заболевание характеризуется приступами лихорадки, сопровождающимися воспалением серозных оболочек, включая брюшину, плевру и синовиальные оболочки. Это заболевание встречается обычно у армян, сефардов и арабов. Амилоид при этом заболевании представлен АА-вариантом.

В отличие от аутосомно-рецессивного варианта аутосомно-доминантный семейный амилоидоз характеризуется выпадением амилоида, преимущественно, в периферических нервах. Семейная амилоидная полинейропатия описана в разных регионах мира. Например, невропатический амилоидоз обнаружен в Португалии, Японии, Швеции и США. При всех этих генетических заболеваниях фибриллы амилоида состоят из АТТР.

Локализованный амилоидоз. Депозиты амилоида обычно образуются в виде узелков, определяемых только под микроскопом и, как правило, только в одном органе. Опухолеподобные депозиты амилоида чаще всего встречаются в легких, гортани, коже, мочевом пузыре, языке и около глаз. Часто на периферии амилоидных масс находят

инфильтрацию лимфоцитами и плазматическими клетками, которую расценивают как ответ на выпадение амилоида.

Эндокринный амилоидоз. Микроскопические депозиты амилоида иногда обнаруживаются в некоторых эндокринных опухолях, таких как медулярный рак, опухоли островков поджелудочной железы, феохромоцитомы, низкодифференцированные карциномы желудка, а также в островках поджелудочной железы при II типе сахарного диабета. В этих случаях амилоидогенные белки образуются из полипептидных гормонов, например, амилоидный полипептид островков (IAPP) поджелудочной железы.

Амилоид старения. При старении встречаются два вида амилоидных депозитов. Старческий сердечный амилоидоз характеризуется выпадением амилоида в сердце престарелых больных (обычно, на 8—9-м десятке лет жизни). Он встречается в двух формах: выпадение транстиретина, вовлекающего желудочки, и выпадение атриального натрийуретического пептида, повреждающего предсердие. Заболевание, как правило, течет бессимптомно, но может вызывать тяжелые нарушения сердечной деятельности. Депозиты амилоида одновременно обнаруживаются в легких, поджелудочной железе и селезенке. Это позволяет предполагать, что старческий амилоидоз является системным заболеванием. Старческий церебральный амилоидоз развивается в результате отложения депозитов в мозговые кровеносные сосуды и бляшки у больных болезнью Альцгеймера.

Патогенез. Хотя предшественники двух основных амилоидных белков идентифицированы, некоторые аспекты их происхождения еще неясны. При реактивном системном амилоидозе имеет значение длительное разрушение тканей и воспаление, которые приводят к повышению уровня SAA в сыворотке крови. SAA синтезируется клетками печени под влиянием цитокинов. Повышенный уровень SAA характерен для воспаления, но в большинстве случаев не приводит к амилоидозу. В случае иммуноцитарной дискразии обнаружен избыток легких цепей иммуноглобулинов, а амилоид как раз и может образовываться в результате протеолиза легких цепей иммуноглобулинов. При семейном амилоидозе выпадение транстиретина в виде амилоидных фибрилл не является следствием гиперпродукции транстиретина. Полагают, что генетически детерминированные повреждения структуры подталкивают к образованию транстиретина, склонных к аномальной агрегации и протеолизу.

Клетки, участвующие в превращении белков-предшественников в фибриллы, еще не охарактеризованы, но основными кандидатами на выполнение этих функций являются макрофаги.

Оснащение лекции

Макропрепараты: большая пестрая почка, зоб Хашимото, амилоидоз селезенки.

Микропрепараты: биоптат бронха при бронхиальной астме, волчаночный нефрит, вирусный хронический активный гепатит, лепрозная гранулема (окраска по Цилю—Нильсену), вилочковая железа при миастении, зоб Хашимото, амилоидоз селезенки (окраска конго красным).

Электронোগаммы: фибриноидный некроз, клеточный цитоллиз при хроническом вирусном гепатите В.

Лекция № 10

ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ И КОМПЕНСАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Приспособление — это широкое биологическое понятие, включающее филогенез, онтогенез, эволюцию, наследственность и все формы регуляции функций организма как в нормальных условиях, так и при патологии. Так понимал приспособление И.В. Давыдовский (1969) и с ним трудно не согласиться. С этих позиций, сама жизнь есть непрерывное приспособление, адаптация индивидуума к постоянно меняющимся условиям внешней среды, сама жизнь есть адекватное отражение тех условий, того мира, в котором живет организм. И от того, насколько выражена возможность приспособления индивидуумов к меняющимся условиям внешнего мира, зависит адаптация к нему биологического вида, состоящего из индивидуумов.

За миллиарды лет жизни на земле постоянно менялись и меняются условия внешнего мира, и многие тысячи или сотни тысяч видов вымерли, не сумев приспособиться к новым условиям существования. Однако и сейчас имеются некоторые виды животных, существующие уже сотни миллионов лет благодаря, очевидно, их необычайным приспособительным способностям. Таким образом, приспособление — это понятие, характеризующее возможности биологического вида, т.е. комплекс постоянно саморегулирующихся процессов, возникающих в организмах вида и позволяющих этому виду приспособиться к меняющимся условиям существования и выжить в этих условиях.

Вместе с тем это не означает, что приспособительные реакции свойственны только биологическому виду. Ими обладают все индивидуумы, образующие вид, и проявляются они как в условиях здоровья,

так и *в условиях болезни*. К примеру, с помощью реактивности — важнейшего механизма приспособления, присущего всем представителям животного мира, организм адаптируется к внешней среде, сохраняя гомеостаз, характерный для представителей данного вида, и вместе с тем изменения реактивности и гомеостаза являются звеньями патогенеза любой болезни. Однако болезнь — это явление индивидуальное и, следовательно, у конкретного больного видовые приспособительные реакции преломляются через его индивидуальные особенности, связанные с именно *его* реактивностью, возрастом, полом, условиями жизни и др. Поэтому проблема приспособления является не только биологической, но и медицинской, проблемой патологии.

Приспособление необходимо в тех ситуациях, когда в результате заболевания возникает либо патологическое напряжение функций органа или системы органов, либо, наоборот, происходит снижение или извращение этих функций. Важно подчеркнуть, что в динамике болезни приспособительные реакции больного направлены на восстановление гомеостаза и адаптацию к новым условиям жизни, жизни после болезни. При этом гомеостатические реакции — это реакции всего организма, направленные на поддержание динамического постоянства его внутренней среды. И в связи с этим все физиологические и общепатологические реакции (нарушения кровообращения, дистрофии, воспаление и др.) являются реакциями приспособительными, *направленными на восстановление гомеостаза*.

Существует много форм и механизмов приспособления как биологического вида в целом, так и его представителей — реактивность, иммунитет, в том числе врожденный, воспаление. Все условные рефлексы являются проявлением приспособления индивидуумов к изменившимся условиям их существования. Однако одной из важнейших форм приспособления, развивающихся *в условиях патологии*, является **компенсация** — *совокупность реакций организма, возникающих при повреждениях или болезнях и направленных на восстановление нарушенных функций*. И коль скоро эти реакции возникают при болезнях, следовательно, они носят индивидуальный характер, ибо определенной болезнью заболевает конкретный человек. Поэтому компенсаторные реакции — это область медицины, область патологии. Этим они отличаются от видовых приспособительных реакций, которые обеспечивают жизнь организма и в норме, и в патологии. Вместе с тем компенсация нарушенных функций направлена на сохранение жизни, а, следовательно, также является приспособлением, но возникающим лишь в том случае, когда организм терпит ущерб.

Поэтому компенсаторные реакции более узкие, чем приспособительные, и соотносятся с ними как *часть с целым*. Разумеется, человек как индивидум обладает собственными реакциями, но, одновременно, как представитель биологического вида он имеет и видовые приспособительные реакции. Во время болезни на восстановление гомеостаза, на выздоровление направлены и те, и другие реакции, и их трудно разделить. Поэтому в клинике их часто обозначают как *компенсаторно-приспособительные реакции*. Однако, если это в какой-то степени оправдано с практической точки зрения, то по сути эти понятия не идентичны, ибо с приспособлением мы часто сталкиваемся в физиологических условиях, и именно приспособительные реакции позволяют не заболеть и исключают необходимость развития компенсаторных реакций организма.

Если биологический смысл компенсаторных реакций заключается в восстановлении функций органов и систем, и степень их восстановления является основным критерием достаточности этих реакций, то для приспособительных процессов восстановление функции не обязательно. Главное — это приспособление организма к изменившимся условиям жизни, связанным как с внешним миром, так и с внутренней средой организма.

В физиологических условиях приспособительные реакции постоянно протекают, например, в связи с возрастными изменениями человека, и заключаются прежде всего в *атрофии*, или *уменьшении объема морфологических структур органа и ткани, сопровождающегося снижением или полной утратой их функций*. При этом уменьшается объем функциональных клеток, в них становится меньше внутриклеточных органелл, нередко накапливается липофусцин (т.н. “бурая атрофия”). Так, на определенном этапе жизни человека происходит атрофия вилочковой железы, яичников и молочных желез у женщин, сперматогенного эпителия яичек у мужчин, в старости в связи со снижением уровня обмена веществ и выключением многих функций организма наступает атрофия всего тела человека (так называемая старческая, или инволюционная, кахексия). Такая атрофия называется *физиологической* и с ее помощью организм приспосабливается к меняющимся условиям своей жизни. Вместе с тем с помощью атрофии организм приспосабливается и к изменениям, вызванным различными болезнями. Такую атрофию называют *патологической*.

Таким образом, атрофия многообразна. Она может быть *общей*, связанной, например, со старческим возрастом — инволюционная кахексия (или истощение), но может служить и проявлением болезни —

патологическая кахексия, развивающаяся при голодании (алиментарное истощение), при различных заболеваниях головного мозга (церебральная, гипофизарная, посттравматическая кахексия) и т.п. Атрофия может быть и *местной* (атрофия тимуса, почки, яичников и т.п.). Следует подчеркнуть, что в большинстве случаев атрофия — процесс *обратимый*. В медицине наибольшее значение имеет *патологическая атрофия*.

Исходя из причины, вызвавшей патологическую атрофию, выделяют следующие ее виды:

- *дисфункциональная (атрофия от бездеятельности)* развивается в результате отсутствия функции (например, атрофия мышц конечности при переломе ее кости);
- *атрофия от давления* (атрофия ткани мозга вследствие давления спинномозговой жидкости, скапливающейся в желудочках мозга при гидроцефалии и т.п.);
- *атрофия вследствие недостаточного кровоснабжения* (атрофия почки при стенозе почечной артерии атеросклеротической бляшкой);
- *нейротрофическая атрофия*, возникающая при нарушении иннервации ткани (атрофия скелетных мышц в результате разрушения моторных нейронов при полиомиелите);
- *атрофия от действия повреждающих (химических или физических) факторов* (например, атрофия костного мозга при действии лучевой энергии).

Следует заметить, что при атрофии клеток строма органа обычно сохраняет свой объем, и при этом она нередко подвергается склерозированию.

При длительном повышении нагрузки на орган или систему органов приспособление проявляется в **гипертрофии**, т.е. в увеличении объема функционирующей ткани, обеспечивающей гиперфункцию органа. В основе гипертрофии лежит **гиперплазия** — увеличение количества клеток, внутриклеточных структур, компонентов стромы, количества сосудов. Так, за счет гиперплазии крист митохондрий может развиваться гипертрофия этих органелл (“гигантские” митохондрии), гиперплазия внутриклеточных структур обеспечивает гипертрофию клеток, а гиперплазия последних лежит в основе гипертрофии органа.

Вместе с тем масса таких высокоспециализированных органов, как сердце и центральная нервная система увеличивается только за счет гипертрофии уже существующих клеток. В ее основе также лежит гиперплазия внутриклеточных структур, и в этом, несомненно, проявляется биологическая целесообразность приспособления и компенсации. Эти органы отличаются чрезвычайной сложностью структурно-

функциональной организации (автоматизм сократимости кардиомиоцитов, огромное количество разнообразных связей нейрона с другими структурами и т.п.). Кроме того, в процессе дифференцирования вновь образованной клетки она не функционирует и, например, в мышце сердца это может прервать функцию “миокардиального синцития”, что нарушит проводимость и автоматизм сокращения всего миокарда и вызовет аритмию. Очевидно, и для центральной нервной системы значительно целесообразнее сохранение функций за счет гипертрофии уже имеющегося нейрона с его сложной системой регуляции, чем образование новой нервной клетки и восстановление ее связей с другими нервными структурами. В других органах, таких как печень или почки, также обладающих очень сложными функциями, увеличение массы ткани, тем не менее, происходит как за счет гиперплазии клеток, так и в результате их гипертрофии, и в основе последней также лежит гиперплазия внутриклеточных структур. Таким образом, универсальным механизмом гипертрофии является гиперплазия внутриклеточных структур, а механизмы гипертрофии разных органов зависят от их структурно-функциональных особенностей. Следует также подчеркнуть, что гипертрофия поддерживается гиперфункцией органа, но вместе с тем это процесс обратимый — гипертрофия исчезает при ликвидации причины, вызвавшей эту гиперфункцию.

Физиологическая гипертрофия возникает у здоровых людей как приспособительная реакция на повышенную функцию тех или иных органов. Примером физиологической гипертрофии является увеличение соответствующих групп мышц или сердца при занятии определенными видами спорта. При беременности в результате физиологической гипоксии формирующейся плаценты увеличивается количество капилляров в ворсинах хориона, возрастает их масса и т.д. Однако, если атрофия является чисто приспособительной реакцией, так как не направлена на сохранение функции органа, то гипертрофия, возникающая при болезнях, является компенсаторной реакцией, позволяющей сохранить функцию тех или иных органов в условиях патологии.

Механизмы компенсации функций при болезнях принципиально не отличаются от механизмов приспособления. В их основе также лежит размножение клеток, но только до того объема, который может восстановить или обеспечить необходимую функцию органа, в котором развился патологический процесс или который потерял часть своей массы. Однако все многообразие изменений поврежденных органов и тканей организма при болезнях сводится к четырем основным реакциям — регенерации, гипертрофии, перестройке тканей и атрофии.

Регенерация — это восстановление организмом тканей, клеток, внутриклеточных структур, утраченных или поврежденных либо в результате их физиологической гибели, либо вследствие патологического воздействия. Отсюда понятно, что без регенерации сама жизнь невозможна. Поэтому регенерация как жизненно важный, общебиологический процесс контролируется и регулируется различными системами организма. Это прежде всего целый ряд гуморальных механизмов регуляции, обеспечивающих регенерацию на внутриклеточном и клеточном уровнях, на уровне ткани. В реализации этих механизмов участвует большое количество цитокинов, факторов роста, таких как ФНО, ТФР β , ФРФ, различные интерлейкины, выделяемые макрофагами, тромбоцитами, фибробластами, другие молекулярные регуляторы. Большую роль играют регулирующие и стимулирующие влияния иммунной системы, с помощью лимфоцитов контролирующей “регенерационную информацию”, обеспечивающую антигенное единство регенерирующих структур. Не может быть полноценной регенерации и без регуляции трофики нервной системой. Очень важную, может быть основную роль в регуляции регенерации играет так называемый “функциональный запрос”, т.е. тот необходимый для жизни уровень функций, который должен быть обеспечен соответствующими морфологическими структурами, степенью и особенностями их метаболизма, уровнем биоэнергетики и т.д.

Регенерация протекает в организме непрерывно, обеспечивая восстановление на всех уровнях структур, погибших как в процессе жизнедеятельности, так и в результате болезней. Вместе с тем в зависимости от особенностей регенерирующих тканей и органов, своеобразия и сложности их функций, а также и от многих других причин регенерация в разных органах протекает неодинаково. Так, при гибели клеток пограничных тканей, таких как кожа, слизистые оболочки разных органов, а также кроветворной, лимфатической систем, костей, костного мозга регенерация происходит в основном за счет вновь образующихся клеток. Вероятно, прекращение функции клеток этих тканей в период их дифференцировки не оказывает существенного влияния на функцию соответствующих органов.

Клетки печени, почек, вегетативной нервной системы и большинства других органов регенерируют как за счет образования новых клеток взамен погибших, так и в результате регенерации лишь внутриклеточных структур при сохранении клетки в целом. Наконец, такие органы, как сердце и головной мозг, требующие одновременного и синхронного функционирования множества клеток, регенерируют только за счет восстановления их внутриклеточных

структур, и при этом сами клетки не перестают функционировать. Этот принцип регенерации различных тканей сохраняется как норме, так и в условиях патологии. В соответствии с этим восстановление всех элементов живой материи, гибнущих в процессе жизнедеятельности, называется *физиологической регенерацией*, а восстановление утраченного в результате патологических процессов носит название *репаративной регенерации* (от слова *репарация* — восстановление).

После повреждения может восстановиться ткань, идентичная утраченной, и такая регенерация называется *реституцией*. Если же на месте повреждения образуется соединительнотканый рубец, говорят о *субституции*. В патологии преобладает именно субституция, при этом образованию рубца предшествует возникновение и созревание *грануляционной ткани*. Эта ткань уникальна и универсальна, т.к. репарация в большинстве органов происходит именно с ее участием. Началом ее образования является активация фибробластов, лимфоцитов, макрофагов, лейкоцитов с выбросом многих факторов роста и цитокинов. В результате возникают новые микрососуды, и возникающее в них кровообращение обеспечивает процессы метаболизма, необходимые для репарации повреждения.

Развитие грануляционной ткани проходит определенные этапы, конечным из которых является образование соединительнотканного рубца — наиболее прочной, быстрее всех других образующейся ткани, позволяющей в кратчайшие сроки ликвидировать повреждение. Рубец не несет специфической функции, но этого и не нужно, так как функцию орган восстановит за счет других приспособительных и компенсаторных процессов, прежде всего, таких как гипертрофия. И в образовании рубца на месте повреждения также проявляется приспособление организма и в нем заложена глубокая биологическая целесообразность.

Регенерация может быть и *патологической*, когда образуется ткань, не полностью соответствующая утраченной, и при этом функция регенерирующей ткани не восстанавливается или извращается. Этот процесс чаще называют *дисрегенерацией*. В ее основе лежит срыв адаптации организма к патологическим воздействиям в результате полома физиологической регуляции реакций приспособления. Причин такого полома может быть много, например, изменение реактивности организма, развитие иммунного дефицита, нарушение межклеточных взаимоотношений, что, в свою очередь, может приводить к неполноценности хемотаксиса, нарушению функций макрофагов, могут возникать нарушения на разных уровнях регуляции регенерации и т.п. Так, восстановление утраченных тканей может

идти очень медленно или совсем останавливается, и тогда имеет место *гипорегенерация* (например, при трофических язвах, пролежнях), иногда ткань регенерирует избыточно, что подчас не только не восстанавливает функцию, но наоборот — функция органа при этом страдает. В этом случае речь идет о *гиперрегенерации* (например, образование келлоидного рубца).

К дисрегенерации относят и *метаплазию* — *переход одного вида ткани в другой, но родственный ей гистогенетически*. При этом, естественно, функция утраченной ткани не восстанавливается. Примером метаплазии является развитие в области повреждения слизистой оболочки бронха вместо мерцательного эпителия многослойного плоского ороговевающего эпителия или трансформация соединительной ткани в кость. Проявлением дисрегенерации являются и хронические воспалительные процессы, не заканчивающиеся восстановлением утраченной ткани и соответствующих функций органа.

Вместе с тем некоторые авторы к дисрегенерации относят и *дисплазию* клеток, т.е. постепенное накопление ими атипичных свойств, заканчивающееся опухолевым ростом. Вероятно, в начале этого процесса могут в ряде случаев лежать дисрегенерация, однако отождествлять нарушенную регенерацию и дисплазию вряд ли правильно, так как в таком случае мы неизбежно приходим к выводу, что источником опухолей является нарушение регенерации морфологических структур. Причины возникновения опухолей пока до конца не раскрыты, но не вызывает сомнений тот факт, что механизмы их развития кроются на генетическом, молекулярном уровне и далеко не всегда связаны с регенерацией или ее нарушениями.

Другим механизмом компенсации функций патологически измененных органов является их *гипертрофия*. Однако в зависимости от характера и особенностей повреждения выделяют несколько форм этой компенсаторной реакции:

- *компенсаторная (рабочая) гипертрофия* развивается при длительной гиперфункции органа. При этом увеличивается вся масса функционирующей ткани, но сама эта ткань не поражена патологическим процессом (например, гипертрофия миокарда при артериальной гипертонии);
- *регенерационная гипертрофия* развивается в сохранившихся тканях поврежденного органа и компенсирует утрату его части. Такая гипертрофия развивается при крупноочаговом кардиосклерозе после инфаркта миокарда в сохранившейся мышечной ткани сердца, в сохранившейся ткани почки при нефросклерозе и т.п.;

- *викарная (заместительная) гипертрофия* развивается в сохранившемся парном органе при гибели или удалении одного из них. При викарной гипертрофии сохранившийся орган берет на себя функцию утраченного.

Однако увеличение объема и массы органа не всегда является компенсаторной реакцией, так как не только не компенсирует утраченную функцию, но нередко извращает ее. Такую гипертрофию называют *патологической гипертрофией*, ибо она сама является проявлением болезни и требует лечения. Примером такой гипертрофии является *нейрогуморальная гипертрофия*, возникающая при нарушении функции эндокринных желез — акромегалия при гиперфункции передней доли гипофиза или железистая гиперплазия эндометрия, развивающаяся при дисфункции яичников. И акромегалия, и железистая гиперплазия эндометрия не несут в себе ни приспособительного, ни компенсаторного смысла, а являются симптомами заболеваний, которые требуют лечения, поэтому патологическая гипертрофия не может быть отнесена ни к компенсаторным, ни к приспособительным процессам. Также не имеют компенсаторного значения так называемые *гипертрофические разрастания* тканей в области длительно текущих воспалительных процессов или увеличение объема ткани в области нарушенного лимфообращения (например, слоановость нижней конечности), ибо ни коим образом не компенсируют нарушенную функцию того органа, в котором они развиваются. Выделяют также понятие *ложной гипертрофии*, когда на месте атрофирующейся функционирующей ткани или органа разрастается жировая клетчатка и соединительная ткань. Разумеется, этот процесс также никакого отношения ни к гипертрофии, ни к компенсаторным реакциям не имеет.

Одной из важнейших особенностей компенсаторных реакций является их стадийный (фазовый) характер. В их динамике выделяют 3 стадии, названия которых несколько отличаются у патологоанатомов и патофизиологов. Патологический процесс и повреждение органов при болезнях обычно развиваются постепенно, поэтому патологоанатомы 1 стадию называют *стадией становления* (Струков А.И.), а патофизиологи, моделирующие болезни на животных, вызывают обычно острые повреждения, сопровождающиеся внезапным нарушением функции органов, и поэтому 1 стадию они называют *аварийной*. 2 стадию морфологи называют *стадией закрепления*, или *относительно устойчивой компенсации* (Пауков В.С.), а патофизиологи — *стадией компенсации*; 3 стадию те и другие называют *стадией декомпенсации*. Механизмы и особенности развития этих стадий компенсаторных

реакций очень сложны, и в их реализации так или иначе участвует весь организм больного, однако схематично их можно представить следующим образом:

1-я стадия — *стадия становления компенсаторных процессов*, характеризуется тем, что при развитии любого заболевания резко повышается нагрузка на структуры, несущие специфическую функцию органа, что требует адекватного увеличения метаболизма и энергетического обеспечения. Это вынуждает имеющиеся в клетках митохондрии резко повышать образование энергии. Но гиперфункция митохондрий сопровождается деструкцией их крист, что не позволяет увеличить образование энергии до необходимого уровня. В гиперфункционирующих клетках возникает *энергетический дефицит*, который является сигналом для включения целого комплекса компенсаторных реакций, в том числе и биосинтетических процессов, необходимых для обеспечения гиперплазии внутриклеточных структур. Поэтому эту стадию еще называют *стадией инициальной гиперфункции структур* (Пауков В.С.). Это объясняется тем, что без энергии, без энергетического обеспечения невозможен ни один процесс в организме, без этого нет метаболизма, так как без энергии не работают трансмембранные помпы, не могут обеспечиваться градиенты тока электролитов и жидкостей, невозможен синтез веществ, необходимых для восстановления разрушающихся в результате гиперфункции морфологических структур, и т.д. В зависимости от потенциальных возможностей организма с помощью различных приспособительных и компенсаторных реакций можно обеспечить функционирование поврежденного патологическим процессом органа в условиях энергетического, а следовательно, и метаболического дефицита. Степень эффективности компенсаторных и приспособительных процессов в период энергетического дефицита и инициальной гиперфункции ультраструктур клеток и является так называемым “функциональным резервом” каждого больного, от которого зависит патогенез и исход болезни.

2-я стадия — *стадия относительно устойчивой компенсации, или закрепления*, характеризуется гиперплазией внутриклеточных структур, обеспечивающих гипертрофию и гиперплазию клеток. Значительно возрастают биосинтетические процессы в клетках и резко снижается энергетический дефицит. Однако, если не ликвидирована причина, вызвавшая гиперфункцию органа, т.е. если болезнь приобретает хроническое течение, то сохраняется гиперфункция ультраструктур клеток, требующая энергетического обеспечения. Однако образующаяся энергия, условно говоря, расходуется на два основных

процесса — на обеспечение функции органа и на ресинтез внутриклеточных структур, разрушающихся в процессе функции. Главенствующим процессом является функция, так как если она прекратится, то и все другие процессы в клетках больше не нужны. Поэтому основная часть образующейся в митохондриях энергии расходуется на обеспечение функции и меньшая — на восстановление самих себя. И коль скоро нагрузка на орган не снижается, а функция его поддерживается необходимой для этого энергией, то постепенно количество энергии, необходимой для ресинтеза ультраструктур падает. В результате в период ресинтеза восстанавливается несколько меньше крист митохондрий, чем необходимо. А это значит, что на имеющиеся кристы падает и та нагрузка, которую должны были бы нести недостающие кристы. Тем самым не только поддерживается, но и постепенно нарастает энергетический дефицит гиперфункционирующих клеток, закономерно вызывающий гиперфункцию, а следовательно, и ускоренный распад внутриклеточных структур, в том числе и митохондрий. Поэтому в стадию относительно устойчивой компенсации возникает порочный круг, и это объясняет причину обязательной декомпенсации, которая наступает раньше или позже, если не ликвидирована болезнь, вызвавшая необходимость включения компенсаторных и приспособительных процессов. Таким образом, при хронических заболеваниях, важнейшим звеном патогенеза которых являются компенсаторные и приспособительные реакции, в самой компенсации функций уже заложена их декомпенсация в том случае, если не удастся ликвидировать болезнь.

3-я стадия — *стадия декомпенсации* (или *энергетического истощения*) характеризуется прогрессирующим преобладанием процессов распада внутриклеточных структур над их ресинтезом. В патологически измененном органе исчезает гетерогенность клеток, так как для сохранения его функции необходим уже их общий потенциал. Вместе с тем это означает, что клетки теряют возможность восстанавливаться, ибо для этого они должны на определенное время перестать функционировать. Нарастает гипоксия тканей даже при достаточном поступлении кислорода, так как уменьшается количество полноценных внутриклеточных структур, способных его утилизировать. Меняется метаболизм, развиваются дистрофические процессы, нарастает ацидоз, способствующий лабильности мембран лизосом и поступлению гидролаз в цитоплазму. Кроме того, все меньше восстанавливаются и распадающиеся в результате гиперфункции митохондрии, что ведет к прогрессирующему уменьшению образования энергии, особенно необходимой для ресинтеза всех

гиперфункционирующих структур. Это заставляет дефектные ультраструктуры еще интенсивнее функционировать, чтобы поддержать функцию органа. Наконец, деструкция внутриклеточных структур достигает такой степени, а энергетический дефицит вырастает до такого уровня, когда обеспечение специфической функции становится невозможным. Наступает *энергетическое истощение* (Пауков В.С.) и развивается декомпенсация.

Таким образом, приспособление организма к меняющимся условиям жизни и компенсация его нарушенных функций обеспечивается следующими процессами: атрофией, регенерацией, гипертрофией и гиперплазией морфологических структур, протекающими на всех уровнях организации живой материи.

Компенсаторные и приспособительные реакции как явление одного биологического плана основываются на нескольких закономерностях. Прежде всего следует подчеркнуть, что в их основе лежат нормальные физиологические реакции. Это объясняется тем, что функции являются производными от деятельности клеток различных органов и тканей, а новые типы клеток в организме ни при каких условиях не образуются. Поэтому не могут появиться и никакие новые, необычные функции, и при формировании защитных реакций в ответ на внешние воздействия организм может лишь варьировать комбинации из стереотипного набора своих функций. Таким образом, следует говорить не о принципиально качественных отличиях приспособительных и компенсаторных реакций организма от его нормальных реакций, а лишь об их своеобразии, связанным с определенными условиями в конкретный период жизни человека.

В основе структурного обеспечения всего разнообразия этих реакций лежат следующие пять принципов.

Первый принцип — принцип функционально-морфологической гетерогенности. Он заключается в непрерывном варьировании числа активно функционирующих структур в соответствии с меняющимися условиями окружающей среды и требованиями, предъявляемыми к органу со стороны всего организма. В состоянии нормальной физиологической функции из общего числа аналогичных структур функционирует лишь какая-то их часть, а другая часть находится в состоянии функциональной паузы. По мере изменения функциональных требований к органу изменяется, соответственно, и число функционирующих структур из имеющихся в норме: при повышении функциональной нагрузки в работу включается все большее их число, при ее снижении — количество структур, отличающихся высоким уровнем биосинтеза, падает. Функционирующие

структуры частично разрушаются (в соответствии с уровнем их функционирования), а в период функциональной паузы они восстанавливаются.

В следующий цикл деятельности органа восстановленные структуры будут функционировать, а разрушенные в предыдущий цикл функционирования будут регенерировать. Поэтому и в нормальных условиях в ткани любого органа наблюдается морфологическая гетерогенность — часть клеток или внутриклеточных структур разрушена, в то время как их основная масса сохранена. Однако для осуществления постоянного ресинтеза разрушенных структур и регенерации клеток органа необходим определенный уровень образования энергии, что определяет функционально-морфологическую гетерогенность митохондрий. Этот принцип асинхронной работы одноименных структур сохраняется не только на тканевом уровне, но столь же четко проявляется на клеточном, ультраструктурном уровне и несомненно имеет место на молекулярном и генетическом уровнях. Образно этот механизм может быть обозначен как *мобилизация имеющихся ресурсов*. Он типичен для жизнедеятельности организма в условиях, когда колебания функциональной активности органов не выходят за физиологические границы, а наличный запас структур вполне достаточен для материального обеспечения этих колебаний.

В условиях патологии, характеризующейся гиперфункцией органов, количество одновременно функционирующих и, соответственно, разрушающихся структур резко возрастает, что требует повышенного обеспечения энергией не только гиперфункции, но и возросшего ресинтеза структур. По мере истощения энергетических возможностей для обеспечения ресинтеза все большее количество структур вынужденно функционировать одновременно и, соответственно, разрушаться. При декомпенсации патологически измененного органа функционально-морфологическая гетерогенность исчезает, и это означает прекращение функции органа.

Второй принцип состоит в том, что при более или менее длительной функциональной нагрузке, когда недостаточно включения в активную работу даже всех структур, которыми располагает орган, происходит *увеличение числа функционирующих структур, т.е. их гиперплазия*, соответствующая уровню возросшей функциональной нагрузки. Этот процесс охватывает все структурные уровни, начиная с молекулярного: амплификация или умножение числа генов, ускоренный синтез новых молекул белка, возрастание числа рецепторов в клетках, увеличение количества клеточных органелл (митохондрий, эндоплазматического ретикулума, миофиламентов и др.),

сопровожающееся увеличением размеров клетки, и, наконец, возрастание числа клеток путем их деления. При этом, если функциональная масса возрастает за счет увеличения количества клеток, то объем самих клеток увеличивается незначительно. В тех же случаях, когда высокая функциональная нагрузка реализуется за счет гиперплазии ультраструктур, и их возросшая масса “не умещается” в прежнем объеме, он увеличивается, и возникает гипертрофия клетки. В органах, клетки которых не размножаются (миокард, центральная нервная система), этот процесс выражается исключительно в гиперплазии ультраструктур и гипертрофии клеток. Там же, где клетки способны размножаться, орган увеличивается как за счет гипертрофии клеток, так и за счет увеличения их числа. Пользуясь образным языком, можно сказать, что гиперплазия внутриклеточных органелл и клеток есть расширение производственных мощностей.

Гиперпластический процесс одинаково свойственен приспособительным и компенсаторным реакциям, хотя в условиях патологии гипертрофия (гиперплазия) достигает более высоких степеней, чем при физиологических нагрузках. Это обусловлено тем, что при заболеваниях гиперпластический процесс непрерывно наращается по мере прогрессирования болезни, так как не устранена вызвавшая ее причина.

По своим механизмам (размножение клеток и внутриклеточных структур) близка гиперпластическому процессу и регенерация. Различаются они тем, что гиперплазия (гипертрофия) обычно развертывается в связи с необходимостью *усиления функции*, а регенерация для *сохранения функций* в физиологических условиях или для *нормализации функции* при повреждении органа и убыли части его массы. Физиологическая и репаративная регенерация — явление универсальное, свойственное не только тканевому и клеточному уровням, но и внутриклеточному и молекулярному (например, регенерация поврежденной структуры ДНК).

Третий механизм — рекомбинантные преобразования структур при сохранении их количества — отражает качественную сторону приспособительных и компенсаторных реакций. Существует множество факторов, для нейтрализации влияния которых мало одного усиления или ослабления функции, и требуются совсем иные ответные реакции организма. Чтобы приспособиться к воздействиям все возрастающего числа антигенов, вредных химических веществ, радиационных влияний и т.д., действию которых подвергается современный человек, биологические системы должны не только интенсифицировать свои функции, но и непрерывно перестраиваться для

метаболической нейтрализации влияния таких патогенных факторов. Эти перестройки, в основной своей массе разворачиваются на молекулярном уровне и аналогичны явлениям в области химии, именуемых изомерией и конформацией.

Примером таких рекомбинантных преобразований является возникновение в гиперфункционирующих клетках групп митохондрий так называемых *кластеров митохондрий*, которые образуются из нескольких митохондрий с помощью особых межмитохондриальных контактов. В связи с гиперфункцией клеток и внутриклеточных структур, особенно в стадии становления компенсаторных процессов, развивается выраженный энергетический дефицит из-за уменьшения крист митохондрий и нарушения синхронной функции этих органелл. Очевидно в таких условиях кооперация митохондрий посредством образования межмитохондриальных контактов позволяет восстановить их синхронное функционирование для обеспечения синтеза и транспортировки энергии к внутриклеточным структурам адекватно энергетическим потребностям гиперфункционирующего органа. Показано, что в кластерах митохондрий отчетливо возрастает активность протонной АТФ-синтазы и синтеза АТФ (Mitchell P., 1961). По мере снижения энергетического дефицита в клетках уменьшается количество кластеров митохондрий, и они становятся меньше. Вместе с тем образование межмитохондриальных контактов невозможно, если количество крист или самих митохондрий падает ниже какого-то порогового уровня, а количество образующейся энергии снижается настолько, что функция органа быстро угасает. Такая ситуация возникает либо в стадии становления, но при очень глубоком поражении органа, либо в стадии декомпенсации, характеризующейся энергетическим истощением гиперфункционирующих структур.

Положение о рекомбинантных преобразованиях позволяет понять, за счет каких механизмов происходит энергетическое обеспечение гиперфункции органов в тот период времени, когда еще нет гиперплазии внутриклеточных структур, т.е. материального субстрата, обеспечивающего относительно устойчивую компенсацию больного органа. Именно рекомбинантные преобразования, вероятно, позволяют увеличить образование энергии настолько, чтобы обеспечить и функцию, и ресинтетические процессы в клетках, испытывающих возросшую нагрузку. Данные о рекомбинантных преобразованиях расширяют существующие представления о механизмах качественных изменений в природе вообще и в живой природе — в особенности.

Четвертый принцип материального обеспечения гомеостаза состоит в высокой способности биологических структур к временной синхронизации между началом действия раздражителя и развертыванием приспособительных и компенсаторных реакций. Очевидно, что чем больше сближены во времени действие фактора внешней среды и ответ на него организма, тем точнее и эффективнее приспособительная реакция, так как материальные ресурсы органа, вполне достаточные потенциально, но не реализованные вовремя, т.е. синхронно с действием патогенного фактора, не могут предотвратить разрушительного влияния этого фактора.

Одним из наиболее важных свойств приспособительных реакций организма в непрерывно меняющихся условиях окружающей среды являются лабильность и гибкость процесса гиперплазии и особенно рекомбинационных преобразований структур, т.е. способность организма менять их интенсивность в зависимости от частоты и силы действия различных факторов внешней и внутренней среды. Суть этого состояния в том, что при разнообразных изменениях частоты действия раздражителя интенсивность новообразования и рекомбинации структур непрерывно меняются, устанавливаясь в каждый данный момент на уровне, предотвращающем возникновение их дефицита, не совместимого с жизнью.

В ответ на действие патогенного фактора организм не только вырабатывает ритм регенераторной реакции, адекватный частоте действия повреждающего агента, но и соответствующим образом быстро и точно меняет, перестраивает этот ритм при каждом изменении частоты и силы влияний окружающей среды. Речь, следовательно, идет о соотношении естественных (собственных) ритмов функционирования биологической системы с ритмами воздействий окружающей среды, в том числе патогенными. Если ритм действия патогенного фактора совпадает с ритмом обновления структур организма, последний оказывается адаптированным к данному фактору, поскольку к каждому очередному вредному воздействию успевает восстановить свою структуру, поврежденную после предшествующей атаки. Если же оба ритма не совпадают, особенно когда ритм действия патогенного агента чаще ритма обновления структур органа, то ритм регенерации структур этого органа перестраивается: он учащается настолько, чтобы прийти в соответствие с ритмом действия раздражителя и тем самым погасить его отрицательное влияние на орган.

Таким образом, приспособительные колебания функциональной активности органов материально обеспечиваются не просто изменениями числа активно функционирующих и интенсивно обнов-

ляющихся структур и их конформационными перестройками, а такими их изменениями, которые происходят в строгом временном соответствии с изменениями частоты и силы действия раздражителя. Поэтому можно говорить о том, что адаптация, приспособление — это прежде всего изменение и синхронизация скоростей биологических реакций. Диапазон этих изменений очень широк — в экстремальных условиях интенсивность биологических реакций возрастает в десятки раз.

Вместе с тем следует отметить, что эта способность организма к адаптационной перестройке интенсивности биологических процессов не безгранична. Существуют некоторые минимальные, более уже “несжимаемые” сроки развертывания такой перестройки, раньше которых эти процессы произойти не могут. Отмечено, например, что повышение активности ферментных систем после введения индукторов наблюдается спустя 5—6 ч. Радиоавтографические исследования свидетельствуют о том, что репликация ДНК происходит не ранее, чем через 24—30 ч после начала действия патогенного фактора, и как бы ни увеличивалась доза или частота его воздействия, этот срок не меняется. Еще позже (через несколько суток) развертывается иммунный ответ на попадание в кровь патогенных микроорганизмов. Следовательно, существует некоторый латентный период между моментом действия раздражителя и временем мобилизации организмом материальных ресурсов для его нейтрализации. В течение этого периода могут возникнуть серьезные, а, может быть, и необратимые повреждения органов и тканей. Однако, как правило, этого не происходит вследствие того, что клетка использует те материальные ресурсы, которые у нее имеются к моменту действия раздражителя. Это, в частности, выражается в резкой интенсификации синтеза РНК за счет включения в работу структур, до этого активно не участвующих в синтезе, причем происходит это практически одновременно с началом действия раздражителя. По своему значению для сохранения жизни поврежденной клетки усиление синтеза РНК можно рассматривать как *экстренную*, а усиление синтеза ДНК — как *долгосрочную*, радикальную меру. Как экстренные меры могут быть использованы клетками и конформационные преобразования структур. Таким образом, еще раз подтверждаются представления о немедленной, срочной и более фундаментальной, долгосрочной формах адаптации. Если организм все же не успевает перестроиться и перейти на ритм работы, соответствующий ритму действия раздражителя, возникают дистрофические и даже некротические изменения тканей, которые сопровождаются функциональными расстройствами.

При прерывистом действии на организм разнообразных факторов среды (химических, физических, психических и др.) дефицит времени, нехватка его для полного завершения регенераторного процесса между очередными воздействиями являются одной из наиболее частых неспецифических причин возникновения структурно-функциональных нарушений органов и систем. Становится ясным, почему сильные внезапные отрицательные воздействия несравненно опаснее для организма, чем, может быть, столь же сильные, но постепенно нарастающие влияния. Так, известно, что острая кровопотеря 400—500 мл крови может привести пострадавшего к смерти, в то время как длительная кровопотеря, например, при геморрое или дисфункциональных маточных кровотечениях, может суммарно значительно превышать 600—700 мл, однако от этого больные не умирают. Это происходит потому, что в первом случае имеющегося числа ультраструктур клеток, прежде всего костного мозга, для реализации срочной адаптации недостаточно, а для их гиперплазии необходимо время, которого нет. Во втором же случае, т.е. когда сила действия повреждающего фактора нарастает постепенно, система успевает развернуть свои потенциальные мощности и выдержать экстремальное воздействие.

В этом же состоит и структурная основа *тренированности организма* к различным патогенным воздействиям. В результате тренировки происходит адекватная гиперплазия ультраструктур и гипертрофия клеток, и у такого организма заранее оказывается запас материальных ресурсов больший, чем в норме (так называемая “профилактическая гиперплазия”, по Саркисову Д.С.), за счет чего и обеспечиваются более высокая эффективность и надежность срочной адаптации. Однако структурная основа тренировки состоит еще и в том, что в процессе ее происходит “усовершенствование” способности биологических ритмов организма перестраиваться, т.е. в более короткие сроки менять свой режим и приводить его в соответствие с частотой и силой действия раздражителя. При этом необходимо еще раз подчеркнуть, что какой бы ни была форма адаптации в каждом конкретном случае, будь это даже самая срочная, практически немедленная адаптация, она никогда не осуществляется на чисто функциональной основе, всегда имея под собой соответствующую материальную базу.

Пятый принцип структурного обеспечения постоянства внутренней среды организма заключается **в широчайшем дублировании физиологических функций**. Та или иная функция организма, тот или иной показатель его физиологического состояния, как правило, обеспе-

чивается работой не какого-либо одного, а нескольких разных видов клеток и систем. Так, например, в регуляции уровня артериального давления участвуют клетки мозгового (адреналин) и коркового (кортикостероиды) вещества надпочечников, почек (ренин), половых желез, энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (серотонин), гломерулов клеток артериовенозных анастомозов и синокаротидных зон и еще ряда других систем. Многие виды клеток работают как синергисты-дублеры в гормональной системе, в системе гомеостаза, секреторной деятельности желудочно-кишечного тракта и др.

Принцип дублирования в структурном обеспечении гомеостаза выражается не только в том, что та или иная функция поддерживается работой разных клеток, но и в том, что тот или иной тип клетки часто выполняет не одну, а несколько функций. Например, известно, что фибробласты продуцируют не только различные типы коллагена, но и гликозаминогликаны, и эластин; так называемые миофибробласты функционируют в зависимости от обстоятельств преимущественно в направлении или миогенеза, или фибриллогенеза; клетки гладких мышц не только обладают сократительной функцией, но участвуют в выработке волокнистых структур и в образовании коллагена IV типа базальных мембран; тучные клетки (лаброциты) продуцируют несколько совершенно различных биологически активных веществ; практически все клетки организма помимо своей специфической функции выполняют еще и неспецифическую, заключающуюся в выработке таких важных веществ общерегуляторного назначения, как простагландины, кейлоны и др.; все клетки фагоцитируют апоптотные тела, т.е. обладают определенной возможностью фагоцитоза. По-видимому, в процессе эволюции значительное число клеток, а может быть, и все клетки организма, приобрели способность выполнять не только одну, главную для них функцию, но и второстепенные, менее заметные функции. Особенно четко это проявляется в условиях патологии, когда требуется компенсировать избирательное нарушение той или иной функции организма.

Полифункциональность клеток, дублирование разными типами клеток одной функции и, наоборот, выполнение одной клеткой разных функций имеют глубокую молекулярную основу, в чем, в частности, проявляется известный принцип “один ген — разные функции и несколько генов — одна функция”. Биологический смысл полифункциональности клеток и дублирования ими сходных функций состоит в том, что при этом существенно повышаются компактность, потенциальные возможности и надежность (прочность) всей

системы в целом, т.е. всего организма. Действительно, исходя из огромного числа функций на всех уровнях — от организменного до молекулярного, “приуроченность” каждой из них только к тому или иному органу потребовала бы значительно большего числа органов и объема всего организма, что биологически нецелесообразно. Поэтому компактность системы обеспечивается совмещением клетками каждого органа нескольких функций. Наличие материальной базы, морфологических структур для той или иной функции в нескольких органах позволяет при необходимости интенсифицировать эту функцию в значительно большей степени, чем если бы она была присуща только одному органу, и именно это значительно расширяет потенциальные возможности организма. Наконец, рассредоточение одной и той же функции по разным органам обеспечивает неизмеримо большую возможность для восстановления этой функции и сохранения ее в случае действия патогенных факторов на один из органов.

Еще один важный источник огромных резервных мощностей организма состоит в том, что гиперплазия структур, обуславливающая приспособительную интенсификацию какой-либо одной функции, как правило, сопровождается торможением других, в данный момент не столь важных функций, т.е. автоматическим исключением из активной деятельности соответствующих этим менее важным функциям ультраструктур клеток и переходом их в состояние покоя. Так, при интенсивной работе той или иной системы органов многие другие системы снижают интенсивность своего функционирования — возбуждение одних эмоций, как правило, сочетается с резким угнетением других, в одной и той же клетке адаптивная интенсификация выработки одних ферментов обязательно сопровождается ингибированием продукции других и т.д. Это свидетельствует о том, что организму в высшей степени свойственна способность экономить материальные ресурсы и максимально концентрировать их на главном участке развертывания приспособительной реакции в каждый данный момент. Это свойство одинаково четко прослеживается на всех уровнях организации живой материи.

Компенсаторные и приспособительные реакции обычно активируются сразу на всех уровнях организации лишь в тех случаях, когда имеются грубые повреждения, одномоментно выводящие из строя крупные участки органов и тканей (например, при механической травме, ожоге и т.п.). Чаше эти защитные реакции начинаются с “нижних”, глубинных уровней (молекулярного или ультраструктурного), постепенно распространяясь все “выше” по мере нарастания повреждения. В этом отношении особого внимания заслуживают

реакции, которые разворачиваются на внутриклеточном уровне при длительном действии слабых патогенных раздражителей. В этих случаях не наблюдается обычных признаков повреждения тканей, отсутствуют воспаление и другие типовые защитные реакции, и ответ организма на воздействие патогенного фактора ограничивается тончайшими внутриклеточными адаптационными перестройками, не отражающимися на гомеостазе в целом. В случае сохранения действия причины, вызвавшей такие ультраструктурные перестройки, они лишь спустя длительное время начинают сопровождаться характерными чертами того или иного патологического процесса. Речь при этом идет о конформационных изменениях генетического аппарата и молекул белков, об адаптивной перестройке ферментных систем и других изменениях, возникающих в ответ на патогенные воздействия. Они сопровождаются соответствующими изменениями мембранного аппарата клеток, становящимися все более заметными по мере действия раздражителя. Этот длительный период внутриклеточных адаптационных перестроек, в течение которого осуществляется постепенный переход от так называемого здоровья к явным патологическим изменениям тканей, в настоящее время представляет собой чрезвычайно важный раздел патологии.

Из всего изложенного следует, что компенсаторные и приспособительные реакции являются важнейшими реакциями целостного организма, обеспечивающими сохранение гомеостаза как в процессе нормальной жизнедеятельности, так и при различных болезнях. Именно эти реакции лежат в основе того, что теперь принято называть *надежностью биологических систем*. Конкретные проявления этой способности организма могут быть самыми разнообразными. Надежность биологических систем может проявляться в стойкой невосприимчивости к инфекционным агентам (иммунитет), в способности нейтрализовать действие даже сильных ядов (детоксикация), в исключительной выносливости организма по отношению к физическим нагрузкам, колебаниям уровня кислорода во вдыхаемом воздухе, сильным перепадам температуры окружающей среды и т.п. Во всех этих случаях в действие включаются различные системы организма, усиливают свою работу разные ткани и клеточные элементы, продуцируются разнообразные биологически активные вещества. Но при почти бесконечном разнообразии этих ответов организма на действие факторов окружающей или внутренней среды все они основываются на использовании относительно небольшого количества регуляторных механизмов и структурно выражаются в виде различных вариаций из ограниченного числа таких реакций, как

регенерация, гиперплазия, конформационные преобразования структур, дублирование функций и изменение скоростей биологических реакций в соответствии с ритмом воздействий факторов окружающей среды. Эти реакции являются типовыми, или стереотипными, не только потому, что с их помощью организм приспосабливается ко всему разнообразию физиологических и патогенных факторов, но и в связи с тем, что все они в одинаковой степени свойственны и стереотипны в своих проявлениях для всех уровней организации: молекулярного (генетического, биохимического), ультраструктурного, клеточного, тканевого, органного, системного.

В целостном организме, в котором все взаимосвязано, взаимобусловлено, все взаимодействует и практически нет каких-то строго изолированных реакций, интенсификация приспособительных и компенсаторных процессов в том или ином органе обязательно сопрягается с такими же реакциями в ряде других органов и систем. В целом это способствует повышению мощности и эффективности ответа всего организма на определенное воздействие. Например, благоприятное влияние физической тренировки связано с усилением функции не только непосредственно ответственной за это мышечной системы, но и с оптимизацией ее связей с респираторной, гемодинамической и другими системами организма.

В практике очень важно понимание принципиальной разницы между состоянием высокой компенсации патологических изменений при той или иной болезни, с одной стороны, и процессом выздоровления от нее, с другой. И в том, и в другом случае человек чувствует себя одинаково хорошо и окружающим кажется вполне здоровым. Однако даже при полной компенсации нарушенных функций он остается больным и, что еще хуже, болезнь продолжает прогрессировать, морфологические изменения органов непрерывно нарастают. И только благодаря крайнему напряжению компенсаторных реакций болезнь клинически не проявляется и нередко уже тяжело больной человек продолжает считаться практически здоровым. Только когда начинают истощаться компенсаторные реакции и их уже не хватает для нейтрализации деструктивных изменений, тогда появляются первые клинические симптомы, ошибочно расцениваемые как начало болезни. На самом же деле уже имеет место декомпенсация морфологических структур и нарушение функции, т.е. несостоятельность компенсаторных реакций. Особенно трагично то, что состояние декомпенсации нередко начинает проявляться тогда, когда болезнь уже далеко заходит в своем развитии и больной нередко становится инкурабельным.

Различие между процессами выздоровления и компенсации состоит в том, что выздоровление обычно сопровождается ликвидацией некоторых из тех изменений, которые в динамике заболевания появились как компенсаторные. Например, нарушения гемодинамики при врожденных и приобретенных пороках клапанов сердца компенсируются гипертрофией миокарда и нарастающей параллельно с ней гиперплазией его стромы и сосудов. Гипертрофия мышцы сердца позволяет организму существовать в условиях нарушенной гемодинамики. После устранения порока сердца и восстановления кровообращения все морфологические и функциональные изменения должны быть ликвидированы. Поэтому возможность обратимости компенсаторных изменений — гипертрофии миокарда и гиперплазии его стромы — после того, как больше нечего компенсировать, чрезвычайно важна, так как сохранение увеличенной массы мышцы сердца не может дать уже ничего, кроме опасности декомпенсации гипертрофированного миокарда. Так же нормализуется строение гипертрофированной стенки сосудов после устранения причины некоторых видов симптоматического повышения артериального давления, восстанавливается масса почки после удаления стенозирующей атеросклеротической бляшки из почечной артерии и т.д.

Вместе с тем любой компенсаторный процесс не может продолжаться бесконечно и, если сохраняется вызвавшая его причина, то продолжающаяся на всех уровнях гиперфункция поврежденных систем, т.е. их высокое и длительное напряжение, обязательно заканчивается срывом компенсации и развитием декомпенсации. В ее основе лежат дистрофические изменения клеток, связанные, в первую очередь, с нарастающей гипоксией из-за неадекватного разрушения митохондрий при их гиперфункции и прогрессирующим энергетическим дефицитом, переходящим в энергетическое истощение. Постепенно разрушение внутриклеточных структур достигает такой степени, что развиваются некробиотические изменения клеток, приводящие их к гибели. При этом следует подчеркнуть, что если в декомпенсации клетки основную роль играют внутриклеточные процессы, то в развитии декомпенсации органа наряду с этим не меньшее значение имеет и состояние общерегуляторных механизмов работы этого органа в системе целостного организма.

Однако неизбежный финал всякого компенсаторно-приспособительного процесса при сохраняющемся заболевании в виде декомпенсации органа вовсе не снижает значения этого процесса как важнейшей защитной реакции, позволяющей человеку полноценно жить порой в течение десятков лет; а при оказании ему медицинской

помощи, нередко радикальной, в большинстве случаев создает возможность полностью избавить человека от болезни. И даже в неизлечимых случаях компенсаторные и приспособительные реакции позволяют на тот или иной срок продлить жизнь человека. Поэтому все рассуждения о “несовершенстве” или об “относительной целесообразности” компенсаторных и приспособительных реакций, так же как и любых других реакций и процессов в организме, очевидно лишены смысла, т.к. в организме все исключительно совершенно и целесообразно. “Несовершенного” просто не может быть, ибо все, что несовершенно, как показывает весь опыт биологии, погибает в ходе эволюции жизни на Земле. Все представления о “несовершенстве” тех или иных процессов основываются на одной предпосылке — может ли этот процесс привести больного к смерти? Но такая постановка вопроса некорректна и неприемлема, ибо человек смертен от рождения и в этом также заложен глубочайший биологический смысл.

Все реакции организма, в первую очередь приспособительные и компенсаторные, так или иначе направлены на сохранение биологического вида, ибо вид — бессмертен, а индивид должен умереть. Поэтому и приспособительные, и компенсаторные реакции направлены, в принципе, лишь на *продление жизни человека*, прежде всего больного. И с этих позиций они, разумеется, совершенны, так как всегда выполняют свое назначение, компенсируя нарушенные функции в течение того или иного срока. А смерть больного связана с большим количеством самых разнообразных факторов, которые могут сделать компенсаторно-приспособительные реакции недостаточными на определенном этапе болезни или в определенный период жизни человека и не более того. Поэтому рассуждения о “несовершенстве”, “относительной целесообразности”, “атавизме” процессов, протекающих в органах и тканях, а также в организме в целом, есть результат недостаточности наших знаний и понимания биологии жизни на современном этапе развития науки.

Знание и понимание приспособительных и компенсаторных процессов, возникающих в организме при заболеваниях, имеет огромное значение для практической медицины и должно использоваться врачами в их повседневной работе, так как усилия врачей и смысл этих реакций совпадают. Биологическая целесообразность компенсации и приспособления, как уже указывалось, заключается, прежде всего, в нейтрализации и уничтожении патогенного агента, в ликвидации вызываемых им повреждений органов и тканей и восстановлении гомеостаза. Эти же цели определяют действия врача с древнейших времен и до наших дней, они же будут обуславливать его действия и в дальнейшем.

Однако врач может регулировать динамику компенсаторных и приспособительных реакций. Так он поступает, вскрывая, например, абсцесс или санируя плевральную полость, активно способствует завершению воспалительного процесса, ограничивает с помощью антибиотиков размеры очага пневмонии, ликвидируя абсцесс мозга, предотвращает прорыв гноя в его желудочки и т.п. Своевременно устраняя основную причину болезни, он тем самым предупреждает декомпенсацию гипертрофированного органа. И чем глубже врач познает сущность процессов жизнедеятельности, тем успешнее удастся ему предупредить срыв компенсаторных реакций и их переход в свою противоположность, т.е. в патологию.

Вместе с тем между действиями врача и компенсаторно-приспособительными реакциями имеется, образно говоря, определенный антагонизм. Он заключается в том, что в патологии компенсаторные и приспособительные реакции организма, сдерживая болезнь, но не ликвидируя ее, долгое время маскируют патологический процесс, делают его незаметным для врача и самого больного, и тем самым не только не способствуют, но и препятствуют его своевременному распознаванию. Благодаря им, болезнь не может проявить себя в той стадии, когда она бывает еще радикально излечимой. В этом дуализм и диалектика приспособительных и компенсаторных реакций. В этих условиях главной задачей врача становится разработка методов и мероприятий, позволяющих ему проникнуть в сущность болезни через мимикрию компенсаторных и приспособительных реакций, которые могут быть барьером на пути ранней диагностики болезней человека. Поэтому, проблема компенсации нарушенных функций является, по выражению И.В.Давыдовского, “центральной проблемой клинической медицины”.

Оснащение лекции

Макропрепараты: атрофия почки, бурая атрофия сердца, гипертрофия сердца, гипертрофия мочевого пузыря, рубец в миокарде, рубцы в почке, акромегалия, слоновость.

Микропрепараты: бурая атрофия миокарда, грануляционная ткань, метаплазия слизистой оболочки желудка, метаплазия соединительной ткани в кость, метаплазия эпителия бронха, железистозная гиперплазия эндометрия, жировая дистрофия миокарда.

Электронограммы: гиперплазия митохондрий кардиомиоцита, гигантская митохондрия, стадия инициальной гиперфункции миокарда, стадия энергетического истощения миокарда, кластеры митохондрий кардиомиоцитов.

Лекция № 11

ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ. ЭТИОЛОГИЯ. ПАТОГЕНЕЗ. ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОПУХОЛЕЙ

Определение и номенклатура. *Определение опухолевого роста.* Несмотря на длительную историю изучения проблемы опухолевого роста, до сих пор не достигнуто единого понимания, что же такое злокачественная опухоль.

R.A.Willis (1967) определял злокачественную опухоль как “патологическую массу ткани с чрезмерным, некоординированным ростом, который сохраняется даже после прекращения действия факторов его вызывающих”.

J.A.Ewing (1940) и H.C. Pilot (1986) в дефиниции злокачественной опухоли подчеркивали, что ее основным отличительным свойством является “наследственно обусловленный автономный рост”.

А.И.Струков и В.В.Серов (1995) дают определение злокачественной опухоли как “патологического процесса, характеризующегося безудержным размножением (ростом) клеток... Автономный, или бесконтрольный, рост — первое основное свойство опухоли”. Процесс развития опухолей под влиянием канцерогенных факторов носит название *канцерогенеза*.

М.А.Пальцев, Н.М.Аничков (2001) определяют опухоль как “патологический процесс, представленный новообразованной тканью, в которой изменения генетического аппарата клеток приводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки”.

Все перечисленные определения дополняют одно другое и подчеркивают основное свойство опухоли — “автономный” рост, то есть рост, не управляемый обычными стимулами со стороны организма — опухоленосителя, а подчиняющийся автономной регуляции самой опухолевой клеткой и ее стромой, а также то, что первоисточник такого нарушения роста находится в повреждении генома соматической клетки. Кроме того, в опухолях обнаруживается выраженное в разной степени нарушение созревания и дифференцировки клеток, а также нарушение динамического равновесия между процессами пролиферации и их гибели. Сама же смерть опухолевых клеток, особенно путем незавершенного апоптоза, не заканчивающегося фагоцитозом, может стимулировать рост опухоли за счет высвобождения из распадающихся апоптозных телец митогенетических факторов.

Доброкачественные и злокачественные опухоли. Существует два типа опухолей в зависимости от степени их зрелости, темпов роста, характера роста, способности давать метастазы и рецидивировать: доброкачественные и злокачественные.

Доброкачественные опухоли построены из зрелых дифференцированных клеток, обладают медленным экспансивным ростом с формированием капсулы из соединительной ткани на границе с окружающей нормальной тканью (рост опухоли самой в себе), не рецидивируют после удаления и не дают метастазов. Название доброкачественных опухолей образуется из корня названия исходной ткани с прибавлением окончания “ома”.

Злокачественные опухоли построены из частично или вовсе недифференцированных клеток, растут быстро, прорастая окружающие ткани (*инфильтрирующий рост*) и тканевые структуры (*инвазивный рост*), могут рецидивировать и метастазировать. Злокачественные опухоли из эпителия называются *раком* или *карциномой*, из производных мезенхимальной ткани — *саркомой*. Разбирая закономерности опухолевого роста, нам придется постоянно сравнивать эти два типа неоплазм.

Кроме того, обнаружены опухоли, обладающие чертами как доброкачественных (например, построены из зрелых дифференцированных клеток), так и злокачественных (инвазивный рост, рецидивирование). Такие опухоли называются пограничными.

Номенклатура. Для удобства дальнейшего изложения материала необходимо привести греческие и латинские термины, которые используются в литературе в качестве синонима для понятия опухоль: неоплазма (neoplasm); бластома (blastema); тумор (tumor); онкос (oncos). Для обозначения доброкачественных опухолей из эпителия используют термин эпителиомы, а злокачественных опухолей из эпителия — рак или карцинома (cancer, carcinoma), злокачественных опухолей мезенхимального происхождения — саркома (sarcoma).

Эпидемиология опухолей. Злокачественные опухоли представляют собой серьезную проблему для человечества, являясь одной из главных причин смерти в современном обществе. Число новых случаев злокачественных опухолей, регистрируемых каждый год, составляет около 5,9 млн человек, из которых 2 млн больных погибают ежегодно, 2 млн — регистрируются вновь. В России смертность от злокачественных новообразований стоит на третьем месте после смертности от инфекционных болезней и сердечно-сосудистой патологии (табл.11.1).

Таблица 11.1

Злокачественные новообразования в Российской Федерации

Годы	Всего	Пищевода	Желудка	Прямой кишки	Легких	Молочной железы	Шейки матки	Гемобласты
1995	279,1	5,6	35,5	12,5	44,7	48,0	15,1	12,3
1996	288,0	5,7	35,4	12,9	44,8	50,0	15,1	12,9
1997	294,7	5,6	35,0	13,3	44,9	52,0	15,2	12,9
1998	302,0	5,5	34,7	13,9	44,4	55,1	15,4	13,1
1999	303,0	5,4	33,5	14,3	44,3	57,6	15,8	13,3

Уровень заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований отличается в разных странах мира, что объясняется различиями в экологической обстановке, этнических привычках и наследственности. Так, например, уровень смертности от рака желудка в Японии в 8 раз выше по сравнению с США, в то время как смертность от рака молочной железы и предстательной железы в Японии составляет 1/4 и 1/5 от соответствующих показателей в США.

Различия в частоте развития той или иной опухоли часто могут быть связаны с генетическими особенностями определенных групп населения и с различиями в их социальном статусе. Известно, что раком легкого болеют чаще люди, работающие и живущие вблизи вредных производств и перенесшие туберкулез. Различия могут нивелироваться при изменении условий жизни. Так, например, американцы японского происхождения болеют раком желудка с той же частотой, что и местное население.

В последние годы в эпидемиологической ситуации по заболеваемости и смертности от опухолей обнаруживается ряд тенденций. Во-первых, наметился рост заболеваемости и смертности от рака во всех странах мира; 50% погибших от онкологических заболеваний проживали в развитых странах. Онкологические заболевания многие годы уверенно занимают 2-е место в структуре причин смерти после сердечно-сосудистой патологии. Поскольку имеется тенденция к снижению смертности от последней, то опухоли имеют явный шанс стать лидером среди причин смерти в XXI тысячелетии.

Во-вторых, рост заболеваемости опухолями регистрируется во всех возрастных группах, но наибольшее число больных раком составляют люди старше 50 лет. В этой связи опухоли превратились в геронтологическую проблему.

В-третьих, установлены половые различия по частоте и структуре заболеваемости злокачественными опухолями между мужчинами и женщинами. В среднем, заболеваемость неоплазиями среди мужчин выше в 1,5 раза, чем среди женщин, а в старших возрастных группах более чем в 2 раза. В структуре заболеваемости мужчин с 1981 г. лидирующие места занимают рак легкого, рак желудка и толстой кишки. Отмечается некоторая стабилизация уровня заболеваемости раком легкого и значительный рост заболеваемости раком толстой кишки. В структуре заболеваемости женщин первые три места делят между собой рак молочной железы, матки и толстой кишки. В России ситуация несколько отлична. У мужчин наиболее частыми являются рак легкого, желудка, кожи; у женщин — рак молочной железы, кожи и желудка.

В-четвертых, структура заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний постоянно меняется в связи с учащением одних опухолей и снижением заболеваемости другими опухолями. В ряде случаев такое снижение заболеваемости связано с использованием эффективных профилактических мероприятий. Например, в США в связи с запретом на курение и строгим контролем за выбросом бензапирена и других канцерогенных веществ в атмосферу, произошла стабилизация показателей заболеваемости раком легкого.

Этиология и патогенез опухолей. Различные этиологические факторы, способные вызвать развитие опухолей, называются канцерогенными факторами, или канцерогенами. Выделяют три основных группы канцерогенных агентов: химические, физические (радиационные) и вирусные. Полагают, что 80—90% злокачественных опухолей являются результатом неблагоприятного воздействия окружающей среды. Таким образом, проблема рака может считаться экологической проблемой. Процесс развития опухолей под влиянием канцерогенных факторов носит название *канцерогенеза*. Среди причин развития опухолей человека и животных называются различные канцерогенные агенты, что легло в основу построения множества теорий канцерогенеза. Основными теориями являются: химических канцерогенов, физических канцерогенов, вирусно-генетическая, инфекционная и полиэтиологическая. Исторический интерес представляет дизонтогенетическая теория Ю.Конгейма, или теория “эмбриональных зачатков”.

Теория физических канцерогенов. К физическим канцерогенам относятся три группы факторов: солнечная, космическая и ультрафиолетовая радиация; ионизирующая радиация и радиоактивные вещества.

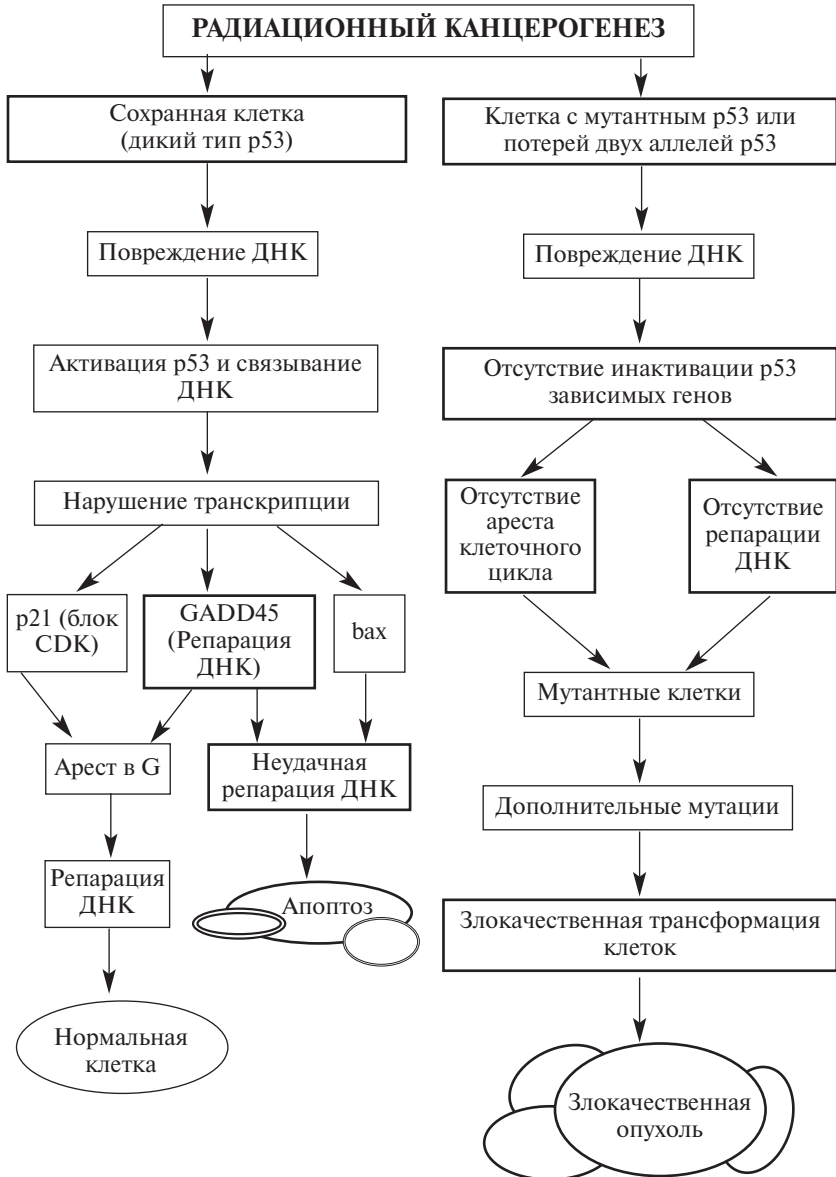
Солнечная, космическая и ультрафиолетовая радиация являются самыми распространенными канцерогенными факторами, с которыми приходится сталкиваться человеку. Имеются убедительные экспериментальные доказательства и клинические наблюдения канцерогенного эффекта солнечной радиации. Известны факты о предрасположенности к развитию меланом у жителей околоэкваториальных регионов, особенно обладающих белой кожей с низким уровнем синтеза меланина, который является экраном, защищающим клетки кожи от мутагенного воздействия ультрафиолета. Мутагенное действие ультрафиолета подтверждается также наблюдениями за больными пигментной ксеродермой, имеющими генетический дефект ферментов, осуществляющих репарацию ДНК. В результате не происходит удаления мутированных участков ДНК, что приводит к появлению малигнизированных клеток и частому развитию у этих больных рака кожи.

Особого внимания заслуживает вопрос о развитии опухолей под действием как “ионизирующей”, так и неионизирующей радиации (схема 11.1). Актуальность этой проблемы стала особенно высокой во второй половине XX века в связи с атомной бомбардировкой Хиросимы и Нагасаки, ядерными испытаниями и авариями на атомных электростанциях (АЭС).

Эпидемиологические данные, подтверждающие канцерогенное воздействие радиации, касаются использования рентгеновских лучей в медицине, работы с радиоактивными источниками в промышленности и наблюдения за лицами, пережившими атомную бомбардировку и аварии на АЭС.

Использование рентгеновских лучей в медицине имело не только положительные последствия. На заре применения рентгеновских лучей врачи не использовали защитные средства, а пациентам назначались необоснованно высокие дозы облучения. Тогда-то и была зарегистрирована высокая частота развития злокачественных опухолей рук у рентгенологов, а затем лейкозов у пациентов, получавших облучение позвоночника и костей таза по поводу анкилозирующего спондилита. В последние годы описано учащение развития злокачественных опухолей у детей, матери которых проходили рентгеновское обследование таза во время беременности. Хотя эти результаты и неоспоримы, хорошо известно, что ткани плода обладают особо высокой чувствительностью к рентгеновскому облучению.

Радиационный канцерогенез



Профессиональный рак легкого, вызванный вдыханием радиоактивного газа радона, был впервые описан у шахтеров урановых рудников. Саркома костей у рабочих, разрисовывающих циферблаты часов люминесцирующими красителями, также связана с накоплением в костях радиоактивных частиц. Имеются противоречивые данные о более высокой частоте развития лейкозов у людей, живущих вблизи предприятий, обрабатывающих отходы ядерного топлива.

Радиационные катастрофы, такие как атомная бомбардировка японских городов во время II Мировой войны, ядерные испытания на полигонах в области Семипалатинска и на Маршалловых островах, а также авария 1986 г. на Чернобыльской АЭС привели к резкому росту онкологических заболеваний среди пострадавшего населения. Был отмечен в несколько раз рост развития лейкозов и солидных опухолей, в первую очередь щитовидной железы, особенно у детей. Поражение щитовидной железы связывают с избирательным накоплением в ее ткани радиоактивного йода, образующегося в ходе ядерных цепных реакций.

Сейчас становится ясным, что канцерогенное действие радиации может суммироваться с другими канцерогенными агентами — химическими и вирусными. Кроме того, как было показано в экспериментах, радиация может активировать вирусы (например, вирус миелоидной лейкемии мышей).

Подводя итог разделу о физических канцерогенных агентах, следует подчеркнуть, что, как и химические канцерогены, они реализуют канцерогенное действие через повреждение ДНК генома клеток.

Теория химических канцерогенов. Химический канцерогенез у человека был впервые описан J.Hill, наблюдавшим развитие полипоза слизистой оболочки носа у людей, вдыхавших чрезмерные количества лекарств. Sir Percival Patt (1775) первый дал описание рака мошонки у трубочистов. С тех пор описано более 1000 химических канцерогенных веществ, из которых только 20, как было доказано, инициируют опухоли человека. Хотя основные исследования в области химического канцерогенеза проводятся на лабораторных животных и в клеточных культурах, тем не менее есть наблюдения опухолей человека, развитие которых обусловлено воздействием химических канцерогенов. Яркими примерами могут служить профессиональные опухоли — рак мочевого пузыря у работающих с анилиновыми красителями, рак легкого у людей, контактирующих с асбестом, рак печени работников поливинилхлоридного производства и др.

Канцерогенные агенты подразделяются на две большие группы: генотоксические и эпигенетические в зависимости от их способности взаимодействовать с ДНК. К *генотоксическим канцерогенам* относятся полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины, нитрозосоединения и др. *Эпигенетические химические канцерогены* не дают положительных результатов в тестах на мутагенность, однако их введение вызывает развитие опухолей. Эпигенетические канцерогены представлены хлорорганическими соединениями, иммунодепрессантами и другими.

В свою очередь часть генотоксических канцерогенов может напрямую взаимодействовать с ДНК, поэтому они называются *прямыми*. Другие же должны претерпеть химические превращения в клетках, в результате которых они становятся активными, приобретают электрофильность, могут концентрироваться в ядрах клеток и взаимодействовать с ДНК. Последний вид генотоксических канцерогенов называется *непрямым*. Активация не прямых генотоксических канцерогенов происходит с участием ряда ферментных систем клетки, таких как монооксигеназная ферментная системы, основным действующим компонентом которой является цитохром Р-450-гемопротейд, эпоксидгидратазы, а также трансферазы, катализирующих реакции конъюгации канцерогенных веществ. Активированные метаболиты реагируют с различными участками ДНК, вызывая алкилирование ее оснований — аденина, гуанина, цитидина и тимидина. Образование алкилгуанина может приводить к точковым мутациям в геноме клетки. Названные ферментные системы обнаружены в клетках печени, бронхиального, желудочного, кишечного и почечного эпителия и др. клетках.

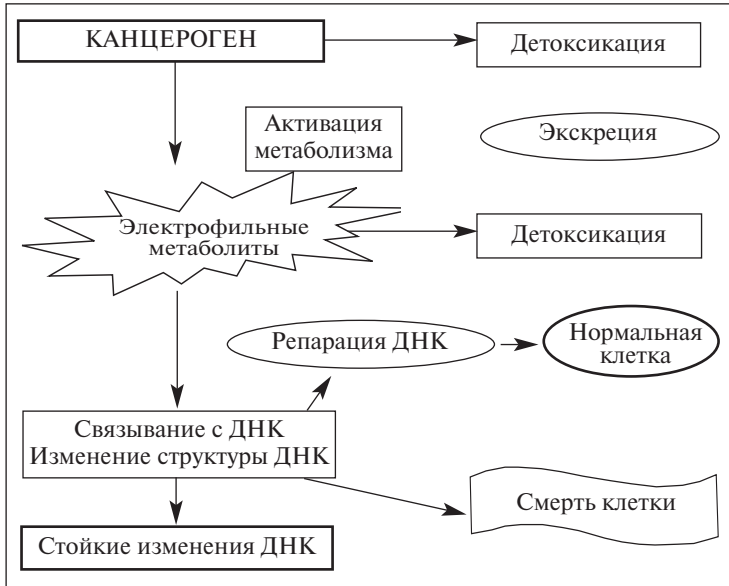
Происхождение химических канцерогенов может быть экзо- и эндогенным. Известными *эндогенными канцерогенами* считаются холестерин, желчные кислоты, аминокислота триптофан, некоторые стероидные гормоны, перекиси липидов. Накоплению эндогенных канцерогенов в организме могут способствовать некоторые заболевания, а также хронические гипоксические состояния.

Химический канцерогенез имеет многоступенчатый характер и протекает в несколько стадий: инициации, промоции и прогрессии опухоли (схема 11.2). Каждая из стадий требует специальных этиологических факторов и отличается морфологическими проявлениями. В *стадию инициации* происходит взаимодействие генотоксического канцерогена с геномом клетки, что вызывает его перестройки. Однако для злокачественной трансформации этого недостаточно. Последняя обеспечивается действием еще одного повреждающего

Химический канцерогенез

ХИМИЧЕСКИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

ИНИЦИАЦИЯ



ПРОМОЦИЯ

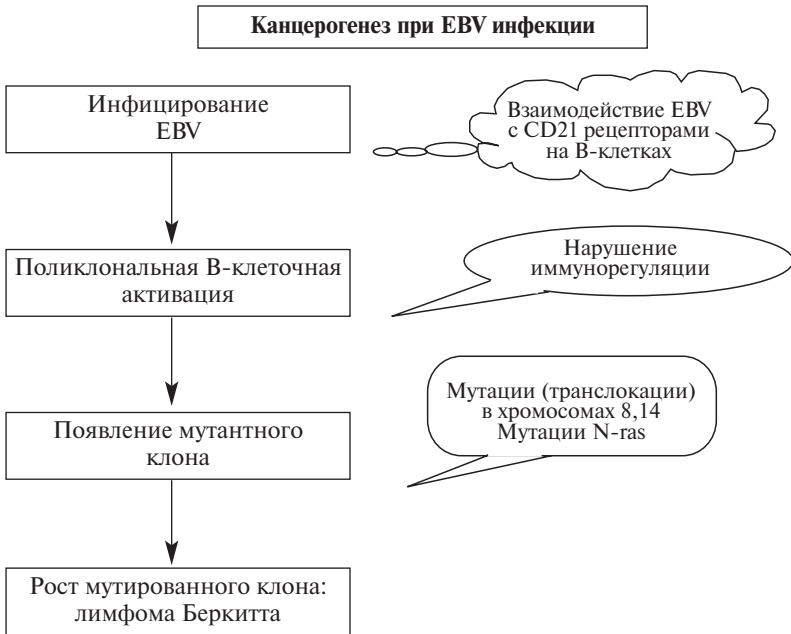


агента, вызывающего дополнительные перестройки в геноме. Клетка малигнизируется, начинает бесконтрольно делиться. Вещество, используемое на 2-й стадии, называется *промотором*. В качестве промоторов нередко выступают эпигенетические канцерогены, а также вещества, не являющиеся сами по себе канцерогенами. Эффект химических канцерогенов зависит от длительности введения и дозы, хотя и нет пороговой минимальной дозы, когда канцерогенный агент может считаться безопасным. *Инициация* является необратимым процессом. Кроме того, эффект от действия различных химических канцерогенов может суммироваться.

Резюмируя данные по химическому канцерогенезу, следует подчеркнуть, что для реализации своего действия химические канцерогены должны воздействовать на ядерную ДНК и вызвать ее повреждение.

Инфекционная теория — вирусный и микробный канцерогенез. Основоположником теории по праву считается Л.А.Зильбер (1968). Согласно данной теории ряд опухолей может развиваться под действием особых вирусов, которые называются *онкогенными вирусами*. Первые эксперименты по доказательству роли вирусов в развитии опухолей ставились с использованием бесклеточных фильтратов из ткани неоплазмы, которые вызывали развитие опухолей у животных-реципиентов. Таким способом в 1908 г. Ellerman и Bang впервые удалось вызвать лейкоз у кур. Первый онкогенный вирус был описан в 1911 г. экспериментатором-патологом Рокфеллеровского института Pyeton Rous как фильтрующийся агент, способный вызывать развитие саркомы у кур. За данное открытие P.Rous через 55 лет в 1968 г. был удостоен Нобелевской премии. В 30-е годы Bittner открыл вирус рака молочной железы мышей, а Shope — вирус папилломы кролика. После этих основополагающих исследований начался лавинообразный поток работ по идентификации онкогенных вирусов. До недавнего времени вирусный канцерогенез считался присущим только животным. В последние десятилетия получены данные о значении вирусов и в развитии некоторых опухолей человека: африканской лимфомы Беркитта (ДНК-вирус Эпштейна—Барр), назофарингеальной карциномы (вирус Эпштейна—Барр), папилломы и рак кожи гениталий (ДНК-вирус папилломы человека), некоторые виды Т-клеточных лейкозов и лимфом (РНК-вирус HLTV I) и др. (схема 11.3). Онкогенные вирусы относятся к семействам ДНК- и РНК-содержащих вирусов.

ДНК-онковирусы содержат две группы генов: первая группа — гены, необходимые им для репликации вируса, вторая группа — гены структурных белков вируса. ДНК-онковирусы встраиваются

Инфекционный канцерогенез

полностью или частично в геном клетки-хозяина и в подавляющем большинстве случаев вызывают гибель этой клетки. Основной механизм смерти инфицированной клетки связан с разрушением ее мембраны в момент выхода вирусных частиц. Высказывается предположение, что при попадании ДНК-онковируса в чувствительные клетки только в одном из миллиона случаев возникает злокачественная трансформация клетки. К ДНК-онковирусам относятся аденовирус, вирус герпеса, паповавирусы, вирус ветряной оспы и вирус гепатита В. Вирусы данной группы значительно чаще вызывают различные инфекционные болезни, нежели опухолевый рост.

РНК-онковирусы относятся к ретровирусам и за исключением вирусов иммунодефицита человека и гепатита С не приводят к развитию инфекционных заболеваний. Многие из ретровирусов существуют в организме хозяина годами, не вызывая при этом никаких патологических изменений. Все РНК-онковирусы подразделяются на быстро- и медленно трансформирующие. Геном РНК-вирусов имеет три группы генов *gag*, кодирующих белки вируса, *pol* — обратную транскриптазу, необходимую для синтеза на РНК вирусной ДНК,

которая полностью или частично встраивается в геном клетки хозяина, env — белки вирусного капсида. Инфицированная вирусом клетка не погибает, так как РНК-вирусы покидают ее в основном путем отпочковывания без разрушения клеточной мембраны, и это делает РНК-вирусы весьма эффективными в отношении трансформации клеток. Сейчас известно множество онкогенных ретровирусов, вызывающих развитие сарком, лейкозов и солидных опухолей у животных и людей.

В 1976 г. в ретровирусе саркомы Рауса был обнаружен первый ген, ответственный за злокачественную трансформацию клетки. Это был src-онкоген. Экспериментально было установлено, что вирусы саркомы Рауса, лишенные src-онкогена, не способны вызывать развитие опухоли. В настоящее время известно более 100 генов вирусов, ответственных за развитие опухолей, которые называются вирусными онкогенами. Трансфекция вирусных онкогенов в клетки приводит к их злокачественной трансформации.

Helicobacter pylori — бактерия, обитающая в полости желудка в норме и приспособленная к условиям жизни в кислой среде, признана этиологическим фактором развития лимфом маргинальной зоны — мальтом. При этом хроническая инфекция *Helicobacter pylori* индуцирует появление реактивных Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины, стимулирующие пролиферацию В-лимфоцитов. В пролиферирующих В-лимфоцитах со временем накапливаются мутации, приводящие к их злокачественной трансформации, тогда рост приобретает моноклональный характер и не регулируется Т-клетками. В литературе обсуждается также роль *Helicobacter pylori* в возникновении рака желудка.

Роль наследственности. Злокачественные новообразования встречаются с различной частотой среди разных этнических групп, проживающих на одной территории. В США заболеваемость раком легких среди чернокожего населения в 2 раза выше, чем среди белого, что связывают с различиями в наследственной предрасположенности. Большая группа опухолей детей имеет явное наследственное происхождение: ретинобластома, опухоль Вильмса, пигментная ксеродерма и гепатобластома. В семьях больных данными опухолями обнаруживают специфические хромосомные аномалии. Так, развитие ретинобластомы коррелирует с обнаружением делеции 13-й хромосомы с потерей гена Rb, являющегося антионкогеном. Другим примером может служить наследственное заболевание пигментная ксеродерма с известным генетическим дефектом репарации ДНК, при котором в 1000 раз возрастает риск развития рака кожи.

С наследственными факторами связывают возникновение опухолей при синдроме атаксии-телеангиоэктазии (высокая частота лейкозов и лимфом), анемии Фанкони (лейкозы), синдроме Блума (лейкозы и другие опухоли), множественных эндокринных неоплазиях 1-го и 2-го типов. Установлено, что рак молочной железы, толстой кишки и почек нередко регистрируется в определенных семьях, хотя наследственных факторов, которые могли бы участвовать в передаче этих заболеваний, в семьях не найдено.

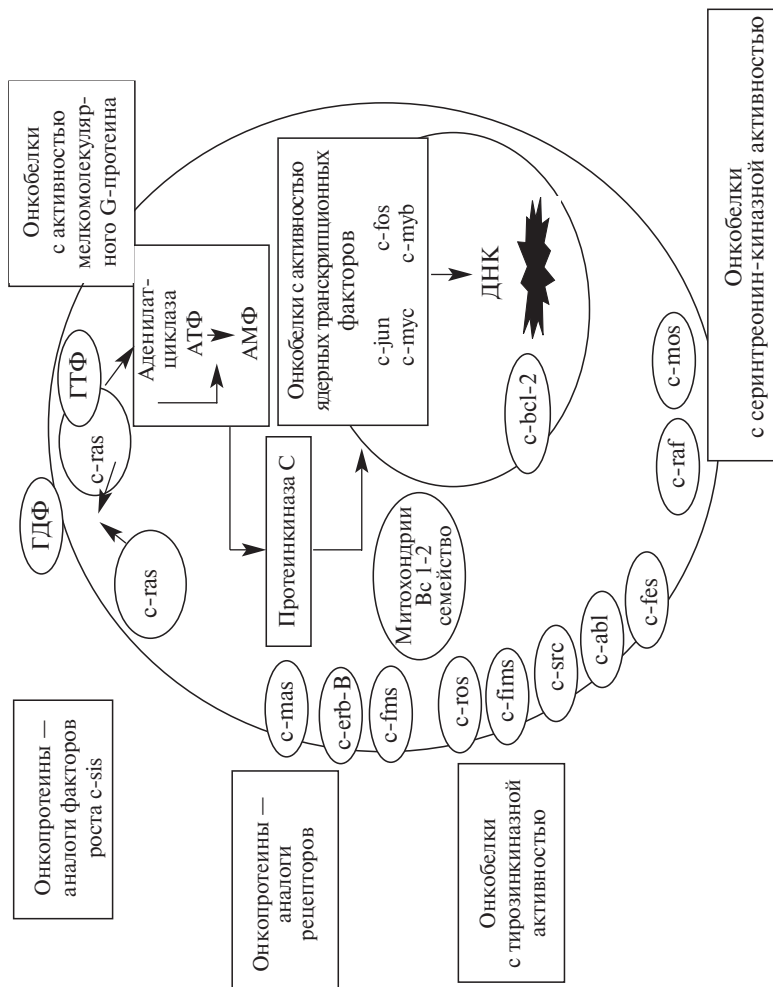
Полиэтиологическая теория объединяет все другие теории, поскольку опухоли — это множество разных болезней, в развитии каждой из которой могут участвовать разные этиологические факторы. Кроме того, эффект всех известных канцерогенов может суммироваться и усиливаться.

Достижения экспериментальной и клинической онкологии XX в. позволили установить, что развитие опухолей является результатом возникновения мутаций в соматических клетках, происходящих при повреждении молекул ДНК. Это заключение подтверждается тремя группами фактов: 1) наличием корреляций определенных хромосомных мутаций с некоторыми типами опухолей; 2) развитием опухолевого фенотипа в клетках при трансфекции в них онкогенных вирусов; 3) обнаружением мутагенных свойств у большинства известных канцерогенных агентов.

Молекулярные основы канцерогенеза. Рассматривая различные теории развития опухолей, поражаешься тому факту, что разнообразные канцерогенные агенты, отличающиеся по механизмам своего действия, приводят к одному и тому же результату — развитию опухолей. Объяснение этому феномену было дано лишь в последние десятилетия, когда рак стал рассматриваться как генетическое заболевание. Генетические перестройки могут происходить под действием канцерогенных агентов как в соматической, так и в половой клетке. При этом четыре класса генов являются мишенями канцерогенных агентов: протоонкогены — регуляторы пролиферации и дифференцировки клеток; гены — супрессоры опухолей (антионкогенов), ингибирующие пролиферацию клеток; гены, участвующие в гибели клеток путем апоптоза; гены, отвечающие за процессы репарации ДНК.

Клеточные онкогены — промоторы опухолевого роста. Современное представление о канцерогенезе связывают с возможностью различных канцерогенных агентов вызывать такие повреждения генома клеток, которые сопровождаются активацией клеточных онкогенов и/или инактивацией антионкогенов (схема 11.4). Связь

Распределение онкопротеинов в клетке



канцерогенеза с данными генами клеток не случайна, так как именно эти гены могут запускать деление клеток, участвуют в контроле их пролиферации и дифференцировки.

В 1976 г. Stechellen с соавт. у птиц, а в 1978 г. Spector с соавт. у млекопитающих обнаружили участок ДНК, гомологичный вирусным онкогенам. В активном состоянии такие участки получили название клеточных онкогенов, в неактивном — протоонкогенов.

Протоонкогены — это нормальные гены клеток. В зрелых тканях они, как правило, неактивны. Активация протоонкогенов и превращение их в клеточные онкогены происходит при опухолевом росте, а также в ходе эмбриогенеза (схема 11.5). Некоторые из клеточных онкогенов активируются также при пролиферации и дифференцировке клеток в очагах репаративной регенерации.

Схема 11.5

Механизмы активации протоонкогенов



Клеточные онкогены кодируют синтез белков, которые называются онкобелками, или онкопротеинами. Следует отметить, что все известные в настоящее время онкопротеины принимают участие в передаче митогенетических сигналов от клеточной мембраны до ядра к определенным генам клеток. Это значит, что большинство факторов роста и других цитокинов в той или иной степени могут взаимодействовать с онкобелками.

По функциональной активности и структурному сходству с элементами сигнальной митогенетической цепочки все онкобелки могут быть подразделены на: онкобелки-гомологи факторов роста (c-sis, int-r, k-fgt и др.); онкобелки-гомологи рецепторов факторов роста (c-erbB, c-erbA и др.); онкобелки, связанные с работой рецепторов — аналоги G-белка (c-ras), и протеинкиназные белки (c-src, c-fps, c-fes, c-abl, c-met); онкобелки, передающие ростовые сигналы на ДНК (c-fos, c-jun, c-myc и др.).

Для того чтобы стимулировать пролиферацию клеток, протоонкогены должны превратиться в клеточные онкогены. Известны четыре основных механизма активации протоонкогенов: инсерционная активация — активация под действием встроенных в геном генов (вирусных); активация при транслокации участка хромосомы с встроенным в него протоонкогеном; активация путем амплификации (умножении копий) протоонкогена; активация при точковых мутациях протоонкогенов.

Инсерционная активация происходит при участии РНК- и реже ДНК-вирусов, которые могут встраиваться в геном клетки и своими генами модулировать активность близлежащих клеточных генов, среди которых могут оказаться протоонкогены. Ретровирусы могут быть носителями вирусного онкогена или энхансера, выполняющих роль активаторов онкогенов.

Транслокация участков хромосом в клетках может приводить к контакту протоонкогенов с сильными энхансерами, как это происходит при лимфоме Беркитта и хроническом миелолейкозе человека.

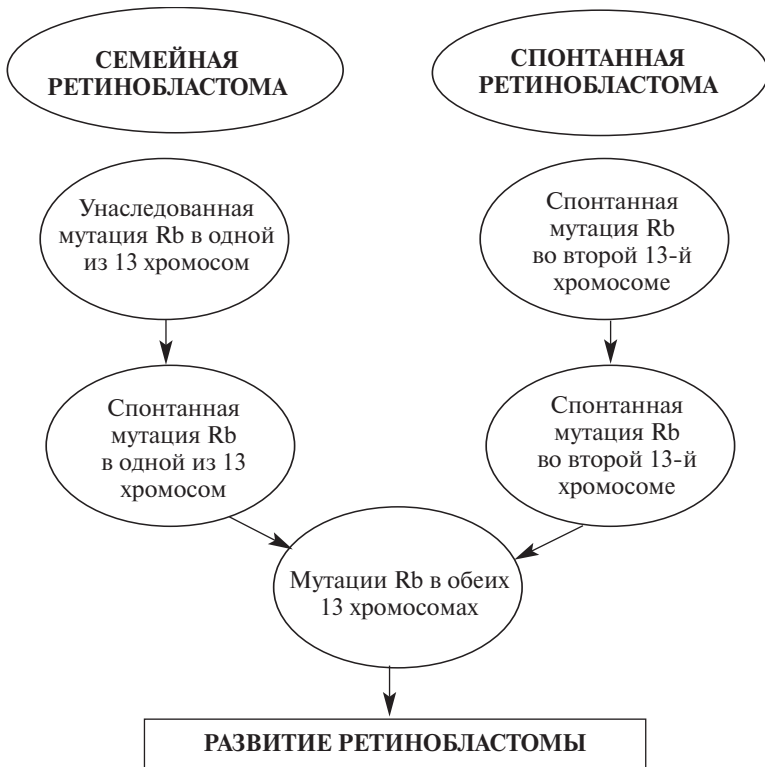
При лимфоме Беркитта наблюдается реципрокная транслокация участков 8-й и 14-й хромосом. В результате участок хромосомы 8q24, содержащий c-myc, транслоцируется на участок 14-й хромосомы 14q32, в зону действия гена тяжелых цепочек иммуноглобулинов. В 10% случаев встречается другой вариант реципрокной транслокации с встраиванием участка 8q24, несущего c-myc, во 2 хромосому, вблизи генов легких цепочек иммуноглобулинов. Активные гены иммуноглобулинов выступают в роли энхансеров по отношению к клеточному онкогену c-myc.

Хронический миелоидный лейкоз человека характеризуется специфическим генетическим дефектом — Филадельфийской хромосомой, которая образуется в результате реципрокной транслокации между 9-й и 22-й хромосомами. Участок 9-й хромосомы, несущий протоонкоген *c-abl*, оказывается на фрагменте 22-й хромосомы, где формируется новый ген-гибрид *c-abl-bcr*, белковый продукт которого обладает тирозиназной активностью.

Амплификация клеточного онкогена проявляется в увеличении числа его копий и может захватывать как отдельные гены, так и целые участки хромосом. При этом могут обнаруживаться добавочные мелкие хромосомы. Амплификация описана для *c-myc* и *c-ras* семейств клеточных онкогенов при раке легкого, мочевого пузыря, толстой кишки, поджелудочной железы. Амплификация *N-myc* найдена в человеческой нейробластоме в 38% случаев и коррелирует с плохим прогнозом жизни больных. Амплификация *c-neu*, онкобелок которого гомологичен рецепторам к эпидермоидному фактору роста, является плохим прогностическим фактором при раке молочной железы. Накопление в клетках карциномы онкопротеина *c-neu* приводит к усиленному связыванию ростовых факторов, которые синтезируются самими же опухолевыми клетками (ТФР α), что стимулирует рост опухоли по аутокринному механизму.

Гены — супрессоры рака. В геноме клеток обнаруживаются гены, которые, напротив, тормозят пролиферацию клеток и обладают антионкогенным действием. Потеря клеткой таких генов может приводить к развитию рака. Наиболее изученными антионкогенами являются *p53* и *Rb* (*retinoblastoma gene*). Потеря *Rb* обнаруживается в редко встречающейся детской опухоли ретинобластоме (частота ретинобластомы 1 на 20000 детей). 60% ретинобластом развиваются спорадически, а 40% описываются как наследственные опухоли с аутосомно-доминантным типом наследования. В случаях наследственного дефекта *Rb* нормальный ген отсутствует только на одной аллели. Вторая аллель остается сохранной, поэтому опухоль может развиваться только при одновременном повреждении второго сохранного гена *Rb*. В случае спонтанно развившейся ретинобластомы потеря *Rb* затрагивает сразу обе аллели (схема 11.6).

Молекулой 1995 г. назван ген-супрессор *p53*. Существует две формы антионкогена *p53*: “дикая” (неизменная) и мутированная. В опухолевых клетках при многих типах рака обнаруживается накопление мутированной, или “дикой” формы, *p53* в избыточном количестве, что оказывает отрицательное действие на регуляцию клеточного цикла, в связи с чем клетка приобретает способность к усиленной пролиферации.

Мутации гена-супрессора Rb в развитии ретинобластомы

Регуляция пролиферативной активности клетки с помощью p53 осуществляется через усиление или ослабление им апоптоза (схема 11.7). Активация p53 на фоне активации клеточных онкогенов c-fos и c-myc приводит опухолевые клетки к смерти, что и наблюдается при действии на опухоль химиопрепаратов и радиации. Мутации p53 или инактивация его другими способами на фоне усиления экспрессии c-fos, c-myc и vcl-2, наоборот, заканчивается усилением пролиферации клеток и злокачественной трансформацией.

Гены — регуляторы апоптоза. Апоптоз — генетически запрограммированная смерть клеток в живом организме происходит и при опухолевом росте. Апоптоз в опухолях может быть спонтанным и индуцированным различными терапевтическими воздействиями. Из известных генов-регуляторов апоптоза наиболее изученными

Контроль клеточного цикла геном-супрессором p53

являются клеточные онкогены семейства bcl-2, c-myc и ген- супрессор p53. Гиперэкспрессия bcl-2 в опухолевых клетках предохраняет их от апоптоза и тем самым поддерживает рост опухоли. Подобные изменения зарегистрированы в В-клеточной фолликулярной лимфоме, в мелкоклеточной раке легкого и других. При этом гиперэкспрессия bcl-2 в В-клеточной фолликулярной лимфоме обусловлена его транслокацией t (14;18) в зону локуса активно работающих генов, регулирующих синтез тяжелых цепочек иммуноглобулинов. Другим примером может служить гиперэкспрессия в раке легкого мутантного p53, не способного вызывать апоптоз в опухолевых клеток и, напротив, стимулирующего их пролиферацию.

Гены репарации ДНК. Гены, отвечающие за репарацию поврежденной ДНК, являются основными факторами антибластомной защиты, работающими на уровне генома клетки. Значение их велико,

поскольку они регулируют восстановление нормальной структуры ДНК, поврежденной в ходе пролиферации клеток или в результате действия канцерогенных агентов. Потеря, мутации или наследственный дефект генов репарации ДНК приводят к накоплению мутаций в геноме и злокачественной трансформации клеток. Подобные ситуации описаны при ряде наследственных заболеваний: неполипозном раке толстой кишки (синдром Линха I и синдром Линха II) с аутосомно-доминантным типом наследования, пигментной ксеродерме, синдроме Блума, анемии Фанкони и атаксии — телеангиоэктазии.

У пациентов с наследственным неполипозным раком толстой кишки обнаруживается дефект одного из генов репарации ДНК — hMSH2 или hMSH1. При пигментной ксеродерме вследствие дефекта генов репарации ДНК не происходит удаление мутированных участков ДНК, образующихся под действием ультрафиолетового облучения, что приводит к появлению малигнизированных клеток и частому развитию у этих больных рака кожи.

Основные свойства опухолей. Автономность. Основными свойствами опухолей являются: автономный рост, наличие атипизма, способность к прогрессии и метастазированию.

Автономный рост опухоли характеризуется отсутствием контроля за пролиферацией и дифференцировкой клеток со стороны организма-опухоленосителя. Это вовсе не означает, что опухолевые клетки находятся в каком-то пролиферативном хаосе. В действительности, клетки опухолей переходят на аутокринный или паракринный механизм регулирования своего роста. При аутокринной стимуляции роста опухолевая клетка сама продуцирует факторы роста или онкобелки-аналоги факторов роста, а также рецепторы или онкобелки-аналоги рецепторов факторов роста. Так происходит, например, в мелкоклеточном раке легкого, клетки которого продуцируют ростовой гормон бомбезин и одновременно рецепторы к нему. При этом происходит и паракринная стимуляция, поскольку бомбезин может взаимодействовать и с соседними клетками. Ярким примером паракринной стимуляции опухоли может быть продукция инсулиноподобного фактора роста (ИПФР) 2 фибробластами стромы рака легкого. При этом фактор роста взаимодействует с рецепторами на раковых клетках и стимулирует их пролиферацию. Автономный рост опухоли выражается в утрате контактного торможения и иммортализации (приобретение бессмертия) опухолевых клеток, что может быть объяснено переходом клеток на аутокринный и паракринный пути регулирования своего роста.

Автономность опухоли носит относительный характер, поскольку опухолевая ткань постоянно получает от организма различные питательные вещества, кислород, гормоны, цитокины, приносимые с током крови. Кроме того, она испытывает воздействия иммунной системы и прилежащей окружающей неопухолевой ткани. Таким образом, автономность опухоли следует понимать не как полную независимость опухолевых клеток от организма, а как приобретение опухолевыми клетками способности к самоуправлению.

В злокачественных опухолях автономный рост выражен в значительной степени. Они растут быстро, прорастая прилежащие нормальные ткани. В доброкачественных опухолях он выражен крайне слабо, некоторые из них поддаются регуляторным воздействиям, растут медленно, не прорастая соседние ткани.

Патология митоза и апоптоза. В опухолевой ткани наблюдается патология митоза, регистрирующаяся в гистологических и цитологических препаратах, а также при проточной цитофотометрии. Митотический цикл состоит из пяти фаз (G_0 , G_1 , S, G_2 , M), так же как и в нормальных клетках. При этом длительность митотического цикла в опухолевых клетках, как правило, равна или даже больше по сравнению с аналогичными зрелыми неопухолевыми клетками. Фракция делящихся клеток в опухолевой ткани значительно выше и составляет около 20% клеток.

Нарушение регуляции процессов митоза и апоптоза в опухолевых клетках приводит к возникновению их дисбаланса. До настоящего времени описаны два варианта дисбаланса между пролиферацией и спонтанным апоптозом при опухолевом росте.

1. Недостаточный апоптоз по отношению к уровню пролиферативных процессов наблюдается при гиперпластических процессах, опухолевом росте. Снижение уровня апоптоза в тканях способствует выживанию мутированных клеток и может способствовать развитию опухолей, что наблюдается при мутациях p53 и в гормонально-зависимых карциномах молочной железы, предстательной железы и яичника. Недостаточный апоптоз “запрещенных” клонов и активированных по каким-либо причинам В-лимфоцитов, продуцирующих аутоантитела, может приводить к развитию аутоиммунных болезней;

2. Незавершенный апоптоз в связи с отсутствием фагоцитоза апоптозных телец, обнаруженный при раке легкого (Коган Е.А. с соавт. 1998, 1999; Пальцев М.А. с соавт., 2000). Незавершенный характер апоптоза без последующего фагоцитоза апоптозных телец можно считать проявлением его патологии при

опухолевом росте. J.F.R. Kerr и ряд других авторов, изучавших апоптоз при различных патологических процессах, показали, что, как правило, апоптоз завершается немедленным фагоцитозом апоптозных телец, чем, возможно, и объясняется отсутствие воспалительной реакции вокруг апоптозных телец. Эти же авторы считают, что в ряде случаев апоптозные тельца могут подвергаться вторичному аутолизу за счет собственных лизосомальных ферментов с образованием постапоптозного детрита, не отличимого от некротического. В свою очередь, незавершенный апоптоз в связи с последующим аутолизом апоптозных телец, приводящим к выходу клеточных онкогенов, факторов роста и цитокинов, может являться мощным источником митогенетических факторов, стимулирующих пролиферацию сохранных живых опухолевых клеток. Таким образом, можно предположить, что незавершенный апоптоз в раке легкого с последующим аутолизом апоптозных телец может еще в большей степени стимулировать рост опухоли.

Таким образом, рост опухолевой ткани обеспечивается, в основном, за счет увеличения фракции делящихся клеток, дисбаланса между митозом и апоптозом, а также незавершенным характером апоптоза.

Атипизм опухоли. Атипизм происходит от греч. *Atypicus* — отклонение от нормы. Помимо термина атипизм используются также такие понятия, как анаплазия (возврат к эмбриональному этапу развития) и катаплазия (уподобление эмбриональной ткани). Последний термин более корректен, так как при опухолевом росте никакого возврата к эмбриональной ткани не происходит, хотя многие свойства опухолевой ткани сближают ее с эмбриональной. В опухолях выделяют четыре вида атипизма: морфологический, биохимический, антигенный и функциональный.

Морфологический атипизм, или атипизм структуры опухоли выражается в том, что ткань опухоли не повторяет строения аналогичной зрелой ткани, и клетки опухоли могут быть не похожи на зрелые клетки того же происхождения.

Морфологический атипизм представлен двумя вариантами: тканевым и клеточным. *Тканевой атипизм* выражается в изменении соотношения между паренхимой и стромой опухоли, чаще с преобладанием паренхимы, изменением величины и формы тканевых структур с появлением уродливых тканевых образований различной величины.

Клеточный атипизм заключается в появлении полиморфизма клеток как по форме, так и по величине, укрупнении в клетках ядер, имеющих часто изрезанные контуры, увеличении ядерно-цитоплаз-

матического соотношения в пользу ядра, появлении крупных ядрышек. В результате патологических митозов в опухолевых клетках обнаруживаются клетки с гиперхромными ядрами, гигантскими ядрами, многоядерные клетки и фигуры патологических митозов. При электронно-микроскопическом исследовании клеточный атипизм опухолевой клетки проявляется также изменениями структуры ядра с маргинацией хроматина и наличием гетерохроматина, уменьшением количества ядерных пор, что может способствовать разобщению ядра и цитоплазмы опухолевой клетки. Кроме того, на ультраструктурном уровне становится отчетливо видна степень утраты специфической дифференцировки опухолевой клеткой.

Структурные изменения затрагивают все компоненты опухолевой клетки — ядро, цитоплазму, мембраны, органеллы и цитоскелет, что называется морфологическим атипизмом опухоли. Ядра опухолевых клеток, как правило, увеличены, полиморфны, их контуры изрезаны. Их структура изменена, они имеют неупорядоченно расположенный хроматин с конденсацией его в виде глыбок под кариолеммой. При этом увеличивается относительное содержание гетерохроматина, содержащего неактивную ДНК, по сравнению с эухроматином, построенным из активно работающей ДНК. Уменьшение содержания активно работающей ДНК, а следовательно, и активно работающих генов в опухолевой клетке отражает тот факт, что в функциональном отношении опухолевая клетка очень примитивна, требует генетического и метаболического обеспечения, в основном процессов роста и размножения. Увеличение размеров ядра происходит за счет нарушения процессов эндоредупликации ДНК, полиплоидии, эндомитозов, увеличения хромосом в ряде новообразований. В ядрах могут обнаруживаться разнообразные включения: вирусные частицы, внутриядерные тельца, тубулярные структуры, пузырьки, выросты, карманы ядерной мембраны.

Наблюдаются также изменения ядрышек — увеличение их размеров, количества, появление “персистирующих” ядрышек, не исчезающих во время митозов, увеличение размеров ядрышкового организатора, в котором сконцентрирована ядрышковая ДНК, кодирующая рибосомальную ДНК. Поэтому изменения данной ультраструктуры происходит параллельно с изменениями белково-синтетической функции клетки. Ядерная мембрана опухолевых клеток бедна ядерными порами, что затрудняет транспортные связи между ядром и цитоплазмой.

Описанные структурные изменения ядер опухолевых клеток сочетаются с хромосомными и генными перестройками: *хромосомными*

абберациями (количественными и качественными изменениями хромосом), *генными мутациями* с нарушением процессов репарации ДНК, активацией протоонкогенов и супрессией или потерей генов-супрессоров опухолевого роста. Хромосомные aberrации представлены потерей или избытком каких-либо хромосом, появлением кольцевидных хромосом, транслокацией, делецией и редупликацией хромосом.

Классическим примером реципрокной транслокации хромосом с активацией при этом протоонкогенов являются лимфома Беркитта и хронический миелолейкоз. Делеция, или нетранскрипционная перестройка, характеризуется потерей генетического материала. Примером служит делеция в хромосоме 11 при опухоли почек Вильмса и в хромосоме 13 при ретинобластоме. В ретинобластоме при этом происходит потеря антионкогена Rb. При лейкозах описаны делеции хромосом, опережающие на несколько лет развитие лейкоза. Редупликация хромосом часто сочетается с процессами транслокации и делеции. При хроническом миелолейкозе помимо маркерного признака в виде филадельфийской хромосомы, например в стадию обострения, нередко наблюдается также полисомия по хромосомам 8, 17 и 19. Увеличение частоты неоплазм с возрастом связывают с накоплением в соматических клетках мутаций и с возрастной дерепрессией репарации ДНК.

Поверхность опухолевых клеток отличается увеличенной складчатостью, появлением микровыростов, пузырьков, а в ряде опухолей и микроворсинок различной конфигурации и плотности. Полагают, что в области микроворсинок концентрируются рецепторы, способные воспринимать канцерогенные агенты. Эндоплазматический ретикулум в опухолевых клетках может быть развит в разной степени, что отражает белоксинтетическую функцию. Усиление анаэробного гликолиза сопровождается уменьшением количества митохондрий в опухолевых клетках, а также крупных и гигантских митохондрий с нарушенной ориентацией крист. В то же время имеется небольшое количество типов опухолей с высоким содержанием митохондрий в цитоплазме (онкоцитомы, зернистоклеточный почечно-клеточный рак).

Особенности цитоскелета опухолевой клетки обусловлены неупорядоченностью расположения его компонентов. Микротрубочки образуют перинуклеарную сеть, а микрофиламенты в виде пучков обычно локализуются под цитолеммой. Перестройки в цитоскелете нарушают работу интегриновых рецепторов и адгезивных молекул, что отражается на межклеточных взаимодействиях, обеспечивает процессы инвазивного роста и метастазирования.

Злокачественным опухолям присущи оба типа морфологического атипизма. Имеется определенная положительная корреляция между степенью их выраженности и злокачественностью опухоли. Доброкачественным опухолям свойственен только тканевой атипизм, поскольку они построены из зрелых, дифференцированных клеточных элементов.

Биохимический атипизм проявляется в метаболических изменениях в опухолевой ткани. Все перестройки метаболизма в опухоли направлены на обеспечение ее роста и приспособление к относительному дефициту кислорода, который возникает при быстром росте неоплазмы. В опухолевых клетках регистрируется усиленный синтез онкобелков, факторов роста и их рецепторов, уменьшение синтеза и содержания гистонов, синтез эмбриональных белков и рецепторов к ним, превращение опухолевых клеток в факультативные анаэробы, снижение содержания цАМФ. Биохимический атипизм может изучаться с помощью морфологических методов — гисто- и иммуногистохимических, поэтому его еще называют гистохимическим атипизмом.

Антигенный атипизм опухоли связан с появлением в ней особых антигенов. Г.И. Абелев (1963—1978) выделяет в опухолях 5 типов антигенов: 1) антигены вирусных опухолей идентичны для любых опухолей, вызванных данным вирусом; 2) антигены опухолей, вызванных канцерогенами; 3) изоантигены трансплантационного типа — опухолеспецифичные антигены; 4) онкофетальные антигены — эмбриональные антигены (альфа-фетопротеин, раково-эмбриональный антиген и др.); 5) гетероорганные антигены.

Наличие опухолеспецифических антигенов доказывается как экспериментальными, так и клиническими данными. Экспериментально показана возможность отторжения опухолевого трансплантата организмом животного-реципиента имбредных линий мышей, что исключает возможность отторжения за счет конфликта в антигенах гистосовместимости. Другим доказательством является обнаружение среди клеток воспалительного инфильтрата в опухолях цитотоксических Т-лимфоцитов, которые способны взаимодействовать с клеткой-мишенью только при наличии комплементарности по системе главного комплекса гистосовместимости. Аналогичные Т-клеточные инфильтраты были обнаружены в меланоммах. В опухолях человека опухолеспецифические антигены обнаружены лишь в единичных неоплазмах — меланоме, нейробластоме, лимфоме Беркитта, остеогенной саркоме, раке толстой кишки, лейкозах. Идентификация этих антигенов иммунологическими и иммуногистохимическими методами широко используется в диагностике данных опухолей.

Таким образом, можно заключить, что антигенный атипизм опухолей проявляется наличием опухолеспецифических антигенов, онкофетальных антигенов, а также утратой некоторыми опухолями антигенов гистосовместимости, тканеспецифических антигенов, что приводит к развитию антигенонегативных опухолей и формированию к ним толерантности.

Функциональный атипизм характеризуется утратой опухолевыми клетками специализированных функций, присущих аналогичным зрелым клеткам, и/или появлением новой функции, не свойственной клеткам данного типа. Например, клетки низкодифференцированного скirrрозного рака желудка прекращают продуцировать секрет и начинают усиленно синтезировать коллаген стромы опухоли.

Оснащение лекции

Макропрепараты: остеосаркома, доброкачественная опухоль, тератома.

Микропрепараты: Vcl-2 в раке легкого (иммуногистохимия), p53 в раке легкого (иммуногистохимия), Rb в раке легкого (иммуногистохимия), апоптоз в раке легкого (иммуногистохимия), фиброаденома молочной железы, аденокарцинома молочной железы, недифференцированный рак желудка, мелкоклеточный рак легкого, фиброма пищевода, фибросаркома, саркома Капоши, крупноклеточный рак легкого (цитология), рак шейки матки (цитология).

Электронограмма: ультраструктурный атипизм.

Лекция № 12

ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ. ПРОГРЕССИЯ ОПУХОЛЕЙ. МОРФОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕЙ. ИНВАЗИЯ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ. БИОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ИММУНИТЕТ. ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ ИЗ ЭПИТЕЛИЯ И ОПУХОЛЕЙ ИЗ ТКАНЕЙ — ПРОИЗВОДНЫХ МЕЗЕНХИМЫ

Прогрессия и морфогенез опухоли. *Прогрессия опухоли.* Теория прогрессии опухолей разработана L.Foulds в 1969 г. на основе данных экспериментальной онкологии. Согласно теории об опухолевой

прогрессии происходит постоянный стадийный прогрессирующий рост опухоли с прохождением ею ряда качественно отличных стадий. При этом проявляется автономность не только роста, но и всех других признаков опухоли, как полагал сам автор теории. С последней точкой зрения трудно согласиться, поскольку злокачественность опухоли всегда имеет материальную базу в виде существования активного синтеза определенных онкопротеинов, факторов роста, их рецепторов, что откладывает отпечаток на проявления морфологического атипизма опухоли и используется в прогнозировании жизни онкологических больных.

Положение же о том, что опухоль постоянно изменяется, и при этом происходит прогрессия, как правило, в сторону повышения ее злокачественности, одним из проявлений которой является развитие метастазов, справедливо, и будет более подробно рассмотрено в разделе по метастазированию.

Разбирая *морфогенез опухолей*, необходимо остановиться на четырех вопросах. 1. Возникает ли опухоль без каких либо предшествующих изменений сразу с места в карьер *de novo*- или же стадийно? 2. В случае стадийного развития опухоли, какова сущность этих стадий, в том числе и процесса метастазирования? 3. Развивается ли неоплазма из одной трансформированной клетки, и тогда все опухолевые клетки относятся к одному клону, или же опухолевому росту предшествует трансформация многих клеток? 4. Каково взаимодействие опухоли и организма-опухоленосителя? Стадийность морфогенеза опухолей.

Теории опухолевой трансформации. На первые два вопроса о развитии опухолей *de novo* или стадийно отвечают две теории — скачкообразной и стадийной трансформации. В соответствии с теорией скачкообразной трансформации Н. Ribbert, М. Borst и В. Fischer (1914) опухоль может развиваться без предшествующих изменений тканей, о чем свидетельствуют данные экспериментального вирусного канцерогенеза, а также разнообразные клинические наблюдения. Теоретически возможность скачкообразного развития опухоли подтверждается существованием одноступенчатой модели вирусного канцерогенеза. В подавляющем же большинстве экспериментальных моделей опухолей речь идет о многоступенчатом развитии опухолей.

Теория стадийной трансформации при опухолевом росте была разработана отечественным ученым онкологом-экспериментатором Л. М. Шабадом (1968), который одним из первых высказался о решающем значении мутации соматических клеток в проис-

хождении злокачественных опухолей. В 60-х гг., изучая экспериментальный канцерогенез в различных органах, он предложил выделять четыре стадии в морфогенезе злокачественных опухолей, три из которых относятся к предопухолевым процессам: 1) очаговая гиперплазия, 2) диффузная гиперплазия, 3) доброкачественная опухоль, 4) злокачественная опухоль.

В настоящее время расшифрованы и уточнены стадии морфогенеза злокачественных опухолей, среди них выделяют: 1) стадию предопухоли — гиперплазии и предопухолевой дисплазии; 2) стадию неинвазивной опухоли (рак на месте); 3) стадию инвазивного роста опухоли; 4) стадию метастазирования.

Предрак и рак *in situ*. Вопрос о взаимоотношении доброкачественных и злокачественных опухолей решается неоднозначно. Бесспорно, существуют доброкачественные опухоли, которые могут трансформироваться в злокачественные. Примером могут служить аденоматозные полипы, аденомы и папилломы, в которых развиваются фокусы малигнизации и рак. Но есть также доброкачественные опухоли, практически никогда не трансформирующиеся в злокачественные аналоги.

Предопухолевая дисплазия. Развитию большинства злокачественных опухолей предшествуют *предопухолевые процессы*, что наиболее детально изучено в группе эпителиальных опухолей и опухолей системы крови и лимфоидной ткани. В первом случае речь идет о предраке, во втором — о предлейкозе и предлимфоме. К предопухолевым процессам в настоящее время относят *диспластические процессы*, которые характеризуются развитием изменений как в паренхиматозных, так и стромальных элементах.

Основными морфологическими критериями диспластических процессов считают появление признаков клеточного атипизма в паренхиме органа при сохранной структуре ткани. В строме же очагов дисплазии регистрируются изменения состава внеклеточного матрикса, появление клеточного инфильтрата, фибропластическая реакция и др. При дисплазии эпителия обнаруживаются полиморфные эпителиальные клетки с гиперхромными ядрами и фигуры митозов, утолщается базальная мембрана, накапливаются определенные типы коллагенов и появляются лимфоидные инфильтраты. В случае предлейкоза происходит увеличение процента бластных клеток до 9%. Помимо стереотипных проявлений дисплазии как предопухолевого процесса в разных органах и тканях имеются и свои специфические черты, о чем говорится в соответствующих лекциях в частном курсе патологической анатомии.

В большинстве органов диспластический процесс развивается при наличии пролиферации клеточных элементов на фоне предшествующей гиперплазии в связи с хроническим воспалением и дисрегенерацией. Однако в ряде случаев дисплазия сочетается с атрофией ткани, как это бывает при атрофическом гастрите с перестройкой эпителия, а также при циррозе печени. Сочетание дисплазии и атрофии не случайно, так как и тот, и другой процессы имеют общие генетические механизмы, в которых участвует ряд клеточных онкогенов, ген-супрессор p53 и др. В одних ситуациях активация данных генов приводит в апоптозу и атрофии без или в сочетании с дисплазией, в других — к пролиферации без или в сочетании с дисплазией.

На стадии дисплазии регистрируются перестройки в работе онкопротеинов, факторов роста, интегриновых рецепторов и адгезивных молекул как методами иммуногистохимии, так и молекулярной биологии. Причем генетические перестройки могут значительно опережать морфологические изменения и служить ранними методами диагностики предопухолевых изменений.

Инвазия. Стадия неинвазивной опухоли. Прогрессирование дисплазии связывают с дополнительными воздействиями, ведущими к последующим генетическим перестройкам и злокачественной трансформации. В результате возникает малигнизированная клетка, которая некоторое время делится, формируя узел (клон) из подобных клеток, питаясь за счет диффузии питательных веществ из тканевой жидкости прилежащих нормальных тканей и не прорастая в них. На этой стадии опухолевый узел еще не имеет своих сосудов. Причина последнего неизвестна. Высказывается предположение о связи с малой массой опухоли, что ведет к недостаточной продукции факторов, стимулирующих ангиогенез и стромообразование в опухоли. Однако представляется более верной точка зрения об отсутствии в неинвазивной опухоли определенных генных перестроек, которые необходимы для осуществления инвазивного роста.

В случае рака стадия роста опухоли “самой в себе” без разрушения базальной мембраны и без образования стромы и сосудов называется стадией рака на месте — cancer in situ- и выделяется в самостоятельную морфогенетическую стадию. Длительность течения данной стадии может достигать 10 лет и более.

Стадия инвазивной опухоли характеризуется инфильтрирующим ростом. В опухоли появляется развитая сосудистая сеть, строма, выраженная в различной степени, границы с прилежащей неопухолевой тканью отсутствуют за счет прорастания в нее опухолевых клеток. Инвазия опухоли протекает в четыре фазы и обеспе-

чивается определенными перестройками: потерей межклеточных контактов, прикреплением к компонентам внеклеточного матрикса, деградацией внеклеточного матрикса, миграцией опухолевой клетки.

Первая фаза инвазии опухоли характеризуется ослаблением контактов между клетками, о чем свидетельствует уменьшение количества межклеточных контактов, снижение концентрации некоторых адгезивных молекул из семейства CD44 и др. и, наоборот, усиление экспрессии других, обеспечивающих мобильность опухолевых клеток и их контакт с внеклеточным матриксом. На клеточной поверхности снижается концентрация ионов кальция, что приводит к повышению отрицательного заряда опухолевых клеток. Усиливается экспрессия интегриновых рецепторов, обеспечивающих прикрепление клетки к компонентам внеклеточного матрикса — ламинину, фибронектину, коллагенам. Во второй фазе опухолевая клетка секретирует протеолитические ферменты и их активаторы, которые обеспечивают деградацию внеклеточного матрикса, освобождая ей тем самым путь для инвазии. В то же время продукты деградации фибронектина и ламинина являются хемоаттрактантами для опухолевых клеток, которые мигрируют в зону деградации в ходе третьей фазы инвазии, а затем процесс повторяется снова.

Метастазирование. Метастазирование — заключительная стадия морфогенеза опухоли, сопровождающаяся определенными генотипическими перестройками. Процесс метастазирования связан с распространением опухолевых клеток из первичной опухоли в другие органы по лимфатическим, кровеносным сосудам, периневрально и имплантационно, что легло в основу выделения видов метастазирования.

Процесс метастазирования объясняется с помощью теории метастатического каскада, в соответствии с которой опухолевая клетка претерпевает цепь (каскад) перестроек, обеспечивающих распространение в отдаленные органы. В процессе метастазирования опухолевая клетка должна обладать определенными качествами, позволяющими ей: проникать в прилежащие ткани и просветы сосудов (мелких вен и лимфатических сосудов); отделяться от опухолевого пласта в ток крови (лимфы) в виде отдельных клеток или небольших групп клеток; сохранять жизнеспособность после контакта в токе крови (лимфы) со специфическими и неспецифическими факторами иммунной защиты; мигрировать в вены (лимфатические сосуды) и прикрепляться к их эндотелию в определенных органах; осуществлять инвазию микрососудов и расти на новом месте в новом окружении.

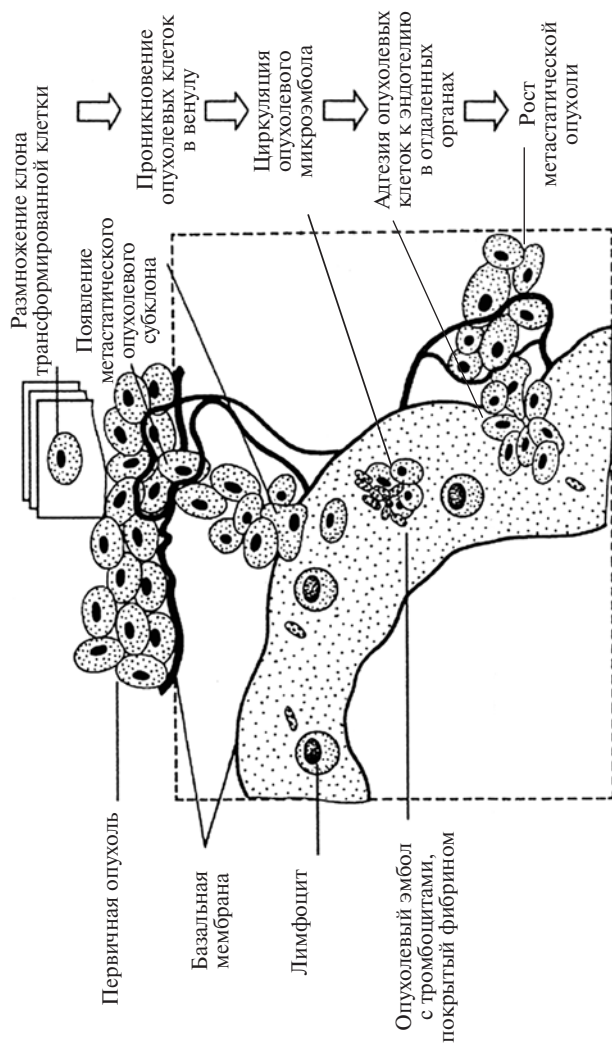
Метастатический каскад условно может быть разделен на четыре этапа: 1) формирование метастатического опухолевого субклона; 2) инвазия в просвет сосуда, 3) циркуляция опухолевого эмбола в кровотоке (лимфотоке), 4) оседание на новом месте с формированием вторичной опухоли (схема 12.1).

Процесс метастазирования начинается с появления *метастатического субклона опухолевых клеток* с измененной плазмолеммой, в результате чего происходит потеря межклеточных контактов и появляется способность к передвижению. Затем опухолевые клетки мигрируют через внеклеточный матрикс, прикрепляясь интегринами рецепторами к ламинину, фибронектину и коллагеновым молекулам базальной мембраны сосуда, осуществляют ее протеолиз за счет выделения коллагеназ, катепсина, эластазы, гликозаминогидролазы, пламина и др. Это позволяет опухолевым клеткам инвазировать базальную мембрану сосуда, прикрепляться к его эндотелию, а затем, изменяя свои адгезивные свойства (супрессия адгезивных молекул семейства CAM), отделяться как от опухолевого пласта, так и от эндотелия сосуда. На следующем этапе формируются опухолевые эмболы, которые могут состоять только из опухолевых клеток или же содержать также тромбоциты и лимфоциты. Фибриновое покрытие таких эмболов может защищать опухолевые клетки от элиминации иммунной системой и действия неспецифических факторов защиты. На заключительном этапе происходит взаимодействие опухолевых клеток с эндотелием венул за счет хоминга рецепторов и CD44 молекул, прикрепление и протеолиз базальной мембраны, инвазия в периваскулярную ткань и рост вторичной опухоли.

Существуют разные пути метастазирования. Наиболее известными являются гематогенный, лимфогенный, имплантационный и периневральный пути. Злокачественные опухоли мезенхимального происхождения метастазируют преимущественно гематогенным путем. При злокачественных опухолях из эпителия первыми, как правило, развиваются лимфогенные метастазы.

Морфология опухолевого роста. Гистогенез и цитогенез опухолей. Термин “гистогенез опухолей” означает тканевое происхождение опухоли, что не совсем точно, так как в настоящее время нередко можно определить не только тканевое, но и клеточное происхождение неоплазмы, т. е. ее цитогенез. Особенно хорошо изучен цитогенез опухолей кроветворной и лимфоидной тканей — гемобластозов. В основу теории цитогенеза гемобластозов положено учение о стволовых и полустволовых клетках-предшественниках кроветворения. Многие вопросы происхождения солидных опухолей остаются спор-

Метастатический каскад



ными, поскольку имеется мало данных о клетках-предшественниках многих тканей. Предлагаются гипотетические схемы цитогенеза рака легкого, желудка, молочной железы и др. В теории гисто- и цитогенеза опухолей следует выделить несколько основных аспектов.

1. Трансформации может подвергаться только пролиферирующая соматические клетки — т. е. поли- или унипотентные клетки-предшественницы.

2. Опухолевая клетка способна повторять в извращенной форме признаки дифференцировки (то есть фенотип), заложенные в клетке-предшественнице из которой она возникла.

3. В опухолевых клетках извращение дифференцировки связано с наличием блока дифференцировки. При наличии такого блока на уровне унипотентных клеток-предшественниц опухолевые клетки обладают минимальной фенотипической гетерогенностью. При наличии блока дифференцировки на уровне полипотентных клеток-предшественниц в неоплазме выражена фенотипическая гетерогенность опухолевых клеток и появляются клетки-химеры с множественной дифференцировкой.

4. Дифференцировка опухолевых клеток зависит как от уровня малигнизации клетки-предшественницы, так и от уровня блока дифференцировки. Доброкачественные опухоли развиваются при трансформации унипотентных клеток-предшественниц с низким блоком дифференцировки, поэтому они построены из зрелых клеточных элементов. Злокачественные опухоли характеризуются меньшим уровнем дифференцировки их клеток по сравнению с доброкачественными, что связывают с их развитием из полипотентных клеток-предшественниц и наличием высокого блока дифференцировки. Чем выше уровень малигнизации и уровень блока дифференцировки, тем менее дифференцированная злокачественная опухоль возникает.

В качестве гисто- и цитогенетических маркеров опухолевых клеток могут использоваться ультраструктурная организация опухолевой клетки, а также генные, хромосомные, антигенные и биомолекулярные маркеры, получившие названием опухолевых маркеров.

Строение опухоли. Опухоли построены из паренхимы и стромы. *Паренхима опухоли* — это собственно опухолевые клетки, образовавшиеся в результате злокачественной трансформации клетки-предшественницы и ее клональной пролиферации.

Второй важный структурный компонент опухоли — это ее строма. *Строма опухоли*, так же как и строма нормальной ткани, в основном, выполняет трофическую, модулирующую и опорную функции.

Стромальные элементы опухоли представлены клетками и внеклеточным матриксом соединительной ткани, сосудами и нервными окончаниями. Внеклеточный матрикс опухолей представлен двумя структурными компонентами: базальными мембранами и интерстициальным соединительнотканым матриксом. В состав базальных мембран входят коллагены IV, VI и VII типов, гликопротеиды (ламинин, фибронектин, витронектин), протеогликаны (гепарансульфат и др.). Интерстициальный соединительнотканый матрикс содержит коллагены I и III типов, фибронектин, протеогликаны и гликоаминогликаны.

Происхождение стромы опухоли. В настоящее время получены убедительные данные о возникновении клеточных элементов стромы опухолей из предсуществующих нормальных соединительнотканых предшественников, окружающих опухоль тканей. В 1971 г. J.Folkman показал, что клетки злокачественных опухолей продуцируют некий фактор, стимулирующий пролиферацию элементов сосудистой стенки и рост сосудов. Это сложное вещество белковой природы впоследствии было названо фактором Фолькмана. Как впоследствии было установлено, фактор Фолькмана представляет собой группу факторов роста фибробластов, из которых уже известно более 7. Фолькман первым убедительно показал, что стромообразование в опухоли является результатом сложных взаимодействий между опухолевой клеткой и клетками соединительной ткани.

Важную роль в стромообразовании в неоплазме выполняют соединительнотканые клетки как местного, гистиогенного, так и гематогенного происхождения. Стромальные клетки продуцируют разнообразные факторы роста, стимулирующие пролиферацию клеток мезенхимального происхождения (факторы роста фибробластов, фактор роста тромбоцитов, фактор некроза опухолей α , фибронектин, инсулиноподобные факторы роста и др.), некоторые онкобелки (c-sis, c-myc), одновременно экспрессируют рецепторы, связывающие факторы роста и онкобелки, что позволяет стимулировать их пролиферацию как по аутокринному, так и по паракринному пути. Кроме того, сами клетки стромы способны выделять разнообразные протеолитические ферменты, приводящие к деградации внеклеточного матрикса.

Опухолевые клетки активно участвуют в образовании стромы. Во-первых, трансформированные клетки стимулируют пролиферацию соединительнотканых клеток по паракринному регуляторному механизму, продуцируют факторы роста и онкопротеины. Во-вторых, они способны стимулировать синтез и секрецию соеди-

нительнотканными клетками компонентов внеклеточного матрикса. В-третьих, сами опухолевые клетки способны секретировать определенные компоненты внеклеточного матрикса. Причем такие компоненты в некоторых опухолях имеют характерный состав, что можно использовать при их дифференциальной диагностике. В-четвертых, опухолевые клетки продуцируют ферменты (коллагеназы и др.), их ингибиторы и активаторы, способствующие или, напротив, препятствующие ифилтрирующему и инвазивному росту злокачественных опухолей. Динамическое равновесие между коллагеназами, их активаторами и ингибиторами обеспечивает стабильное состояние опухоли и препятствует ее прорастанию в прилежащие ткани. В момент роста опухолевые клетки активно синтезируют коллагеназы, эластазы и их ингибиторы.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что образование стромы опухоли является сложным многостадийным процессом, основными ступенями которого можно считать:

- 1) секрецию опухолевыми клетками митогенных цитокинов — различных факторов роста и онкопротеинов, стимулирующих пролиферацию соединительнотканых клеток, прежде всего эндотелия, фибробластов, миофибробластов и гладкомышечных клеток;
- 2) синтез опухолевыми клетками некоторых компонентов внеклеточного матрикса — коллагенов, ламинина, фибронектина и др.;
- 3) пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественниц соединительнотканного происхождения, секрецию ими компонентов внеклеточного матрикса и формирование тонкостенных сосудов капиллярного типа, что в совокупности и является стромой опухоли;
- 4) миграцию в строму опухоли клеток гематогенного происхождения — моноцитов, плазмочитов, лимфоидных элементов, тучных клеток и др.

Злокачественные опухоли часто формируют строму, в которой доминирует тип коллагена стромы соответствующего органа на стадии эмбрионального развития. Так, например, в строме рака легкого преобладающим типом коллагена является коллаген III, характерный для эмбрионального легкого. Разные опухоли могут отличаться по составу коллагенов стромы. В карциномах, как правило, доминируют коллагены III типа (рак легкого), IV типа (почечноклеточный рак и нефробластомы), в саркомах — интерстициальные коллагены, но в хондросаркоме — коллаген II тип, в синовиальной саркоме достаточно много коллагена IV. Описанные различия в строении стромы особенно важно учитывать при дифференциальной диагностике сарком.

Ангиогенез в опухоли. Рост опухолей зависит от степени развитости в них сосудистой сети. В новообразованиях диаметром менее 1—2 мм питательные вещества и кислород поступают из тканевой жидкости окружающих тканей путем диффузии. Для питания же более крупных новообразований необходима васкуляризация их ткани.

Ангиогенез в опухоли обеспечивается группой ангиогенных факторов роста, некоторые из которых могут генерироваться также активированными эпителиальными клетками в очагах хронического воспаления и регенерации. Группа ангиогенных факторов опухоли включает в себя факторы роста фибробластов и эндотелия, ангиогенин, фактор роста кератиноцитов, эпидермоидный фактор роста, фактор роста сосудов глиомы, некоторые колониостимулирующие костномозговые факторы и др.

Наряду с факторами роста в ангиогенезе большое значение имеет состав внеклеточного матрикса стромы опухоли. Благоприятным является содержание в нем компонентов базальных мембран — ламинина, фибронектина и коллагена IV типа. Формирование сосудов в опухолях происходит на фоне извращенной митогенетической стимуляции и измененного внеклеточного матрикса. Это приводит к развитию неполноценных сосудов преимущественно капиллярного типа, имеющих нередко прерывистую базальную мембрану и нарушенную эндотелиальную выстилку. Эндотелий может замещаться опухолевыми клетками, а иногда и вовсе отсутствовать.

Роль стромы для опухоли не ограничивается только трофически-ми и опорными функциями. Строма оказывает модифицирующее влияние на поведение опухолевых клеток, то есть оказывает регуляторное влияние на пролиферацию, дифференцировку опухолевых клеток, возможность инвазивного роста и метастазирования. Модифицирующее воздействие стромы на опухоль осуществляется благодаря наличию на клеточных мембранах опухолевых клеток интегриновых рецепторов и адгезивных молекул, способных передавать сигналы на элементы цитоскелета и дальше в ядро опухолевой клетки.

Интегриновые рецепторы — класс гликопротеидов, расположенных трансмембранно, внутренние концы которых связаны с элементами цитоскелета, а наружный внеклеточный — способен взаимодействовать с трипептидом субстрата Arg-Gly-Asp. Каждый рецептор состоит из двух субъединиц α и β , имеющих множество разновидностей. Разнообразие сочетаний субъединиц обеспечивают разнообразие и специфичность интегриновых рецепторов. Интегриновые рецепторы в опухолях подразделяются на межклеточные и интегриновые рецепторы между опухолевыми клетками и компонентами

внеклеточного матрикса — ламининовые, фибронектиновые, витронектиновые, к различным типам коллагенов, гиалуроновые (к адгезивным молекулам семейства CD44). Интегриновые рецепторы обеспечивают межклеточные взаимодействия между опухолевыми клетками, а также с клетками и внеклеточным матриксом стромы и, в конечном итоге, интегриновые рецепторы определяют способность опухоли к инвазивному росту и метастазированию.

Адгезивные молекулы САМ (от английского cell adhesive molecules) — другой важный компонент клеточных мембран опухолевых клеток, обеспечивающий их взаимодействие между собой и со стромальными компонентами. Они представлены семействами NCAM, LCAM, N-кадгерином, CD44. При опухолевой трансформации происходит изменение структуры и экспрессии адгезивных молекул, входящих в состав клеточных мембран, что приводит к нарушению взаимосвязи между опухолевыми клетками, а, следовательно, к их инвазивному росту и метастазированию.

В зависимости от развитости стромы опухоли подразделяются на органоидные и гистиоидные. В органоидных опухолях имеются паренхима и развитая строма. Примером органоидных опухолей могут служить различные опухоли из эпителия. При этом степень развитости стромы может также варьировать от редких узких фиброзных прослоек и сосудов капиллярного типа в медуллярном раке до мощных полей фиброзной ткани, в которой эпителиальные опухолевые цепочки бывают едва различимыми, в фиброзном раке или скирре. В гистиоидных опухолях доминирует паренхима, строма практически отсутствует, так как представлена лишь тонкостенными сосудами капиллярного типа, необходимыми для питания. По гистиоидному типу построены опухоли из собственной соединительной ткани и некоторые другие неоплазмы.

Характер роста. Важнейшим вопросом онкогенеза является вопрос о том, развивается ли злокачественная опухоль при малигнизации одной или нескольких клеток. Ответ на этот вопрос неоднозначен, так как, хотя большинство опухолей и имеет моноклоновое происхождение, существует также и небольшое количество опухолей, формирующихся из нескольких клеток. Моноклоновое происхождение большинства опухолей доказывается наблюдениями неоплазм у женщин, гетерозиготных по изоформам глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). Известно, что ген Г-6-ФДГ локализуется в X-хромосоме, одна из которых получена от матери, а другая — от отца. Одна из двух X-хромосом, содержащихся в каждой клетке, инактивируется на стадии бластоцисты, а в клетке остается единственная

Х-хромосома с той или иной изоформой Г-6-ФДГ. Все клетки женского организма подразделяются на две группы в зависимости от изоформы Г-6-ФДГ. Описанная гетерогенность по Г-6-ФДГ свойственна многим женщинам негритянского происхождения. При этом установлено, что развивающиеся у них опухоли состоят из клеток только одного вида по изоформе Г-6-ФДГ, то есть имеют моноклоновое происхождение. Методом определения инактивации Х- хромосомы доказано моноклоновое происхождение для аденом и карцином толстой кишки, аденом паращитовидной железы. При хроническом миелолейкозе имеется другой маркер моноклонового происхождения опухолевых клеток — филадельфийская хромосома, при Т- и В- клеточных лимфомах и лейкозах — специфические перестройки генов Т- и В- рецепторов, выявляемые с помощью блот-анализа ДНК. Моноклоновое происхождение сопровождается ростом опухоли на начальной стадии развития в виде одного узла, т.е. имеет место уницентрический характер роста.

Моноклоновость уже развившейся опухоли может быть результатом не моноклонового ее происхождения, а возникать в результате селекции наиболее злокачественного клона опухолевых клеток и вытеснении им менее злокачественных клонов.

Поликлоновое происхождение опухолей встречается значительно реже и характерно для опухолей с мультицентричным характером роста, таких как полипоз толстой кишки, мультицентрический рак молочной железы и печени и др.

Мультицентричный характер роста может приводить и к формированию единого узла опухоли при близком расположении и слиянии нескольких очагов роста, что впервые сформулировал Willis в своей теории опухолевого поля (1967). Согласно данной теории возможно образование одновременно нескольких очагов пролиферации клеток с их последующей трансформацией. По мере роста опухолевые очаги сливаются. При этом опухолевые клетки принадлежат к разным клонам.

В ходе прогрессии опухоли может происходить ее клональная эволюция (Nowell P., 1988), т.е. могут появляться новые клоны опухолевых клеток, возникающие в результате вторичных мутаций, что приводит к поликлоновости опухоли и доминированию наиболее агрессивных клонов как итог клональной селекции. Доброкачественные опухоли характеризуются доминированием опухолевых клеток одного клона на протяжении всего существования, в то время как в злокачественных опухолях постоянно прогрессирует поликлоновость, особенно в низкодифференцированных высокозлокачественных

вариантах. Теория клональной эволюции может помочь в объяснении не только прогрессии злокачественной опухоли и метастазирования, но также дать ответы на такие вопросы, как: почему в опухолях может возникать феномен “метаплазии” — изменения дифференцировки клеток на отдельных участках, как может усиливаться злокачественность опухоли со временем или особенно после проведения противоопухолевой терапии; почему возникают устойчивые к противоопухолевым воздействиям опухоли спонтанно и после терапевтических воздействий (феномен множественной лекарственной устойчивости опухоли).

Характер роста опухолей по отношению к окружающим тканям бывает *экспансивным* с формированием соединительнотканной капсулы и оттеснением прилежащих сохранных тканей, а также *инфильтрирующим* и *инвазивным* с прорастанием прилежащих тканей. В полых органах выделяют также два типа роста в зависимости от отношения опухоли к их просвету: *экзофитный* при росте опухоли в просвет и *эндофитный* при росте опухоли в стенку органа.

В зависимости от количества узлов первичной опухоли неоплазмы могут обладать *уницентрическим* или *мультицентрическим характером роста*.

Биомолекулярные маркеры опухолей. Традиционные морфологические исследования, как правило, позволяют поставить точный диагноз в случаях дифференцированных опухолей и их метастазов. В случаях низкодифференцированных и недифференцированных злокачественных опухолей в диагностике используются современные методы исследования, позволяющие диагностировать изменения на ультраструктурном и молекулярно-генетическом уровнях.

С этой целью используются различные молекулярно-биологические и морфологические методы (полимеразно-цепная реакция, *in situ* гибридизация, блот-анализ, цитогенетический анализ, иммуногистохимия и электронная микроскопия), позволяющие выявлять биомолекулярные маркеры опухолей.

Биомолекулярные маркеры опухолей — хромосомные, генные и эпигеномные перестройки в опухолевых клетках, позволяющие осуществлять диагностику опухолей, определять степень риска, а также прогнозировать течение и исходы заболевания.

Можно выделить две группы биомолекулярных маркеров опухолей: маркеры клеточной дифференцировки (гисто- и цитогенетические маркеры); маркеры прогрессии опухоли (пролиферации, апоптоза, инвазивного роста и метастазирования).

Маркеры клеточной дифференцировки (гистогенеза). Клетки различных типов различаются между собой по набору дифференцировочных антигенов или, другими словами, по иммунологическому фенотипу. При этом экспрессия многих дифференцировочных антигенов зависит от степени зрелости (дифференцировки) опухолевой клетки. Таким образом, маркеры клеточной дифференцировки позволяют оценить не только гисто- и цитогенез опухоли, но и уровень (степень) ее дифференцировки, а также функциональную активность опухолевых клеток. Большинство из известных дифференцировочных маркеров принадлежит к структурным белкам (белки цитоскелета), ферментам, продуктам секреции (гормонам, иммуноглобулинам, муцинам), клеточным поверхностным антигенам, компонентам внеклеточного матрикса. Известны также и белковые опухолевые маркеры, продуцируемые только эмбриональной тканью (α -фетопротеин) и специфические опухолевые антигены (антигены меланомы).

Маркеры прогрессии опухоли. Маркеры клеточной пролиферации широко используются в современной онкологии для диагностики, прогнозирования и подбора терапии опухолей. Существует множество морфологических методов, позволяющих выявлять клетки в различных фазах митотического цикла: G_1 , G_0 , G_2 , S и M.

При подсчете числа митозов при световой микроскопии, методом ДНК-цито- и гистотометрии, а также проточной фотометрии определяется процент клеток в фазе митоза M, называемый *митотическим индексом*.

При использовании радиоактивной метки (тимидина, бромоксиуридина) выявляются клетки в S, G_2 , M-фазах митотического цикла.

В последнее время широко используется иммуногистохимическое определение антигенов митотического цикла: Ki-67, PCNA, ДНК-полимеразы альфа, p105, CDK-2, cdE, статина. Наибольшим диапазоном обладает PCNA, позволяющий выявлять клетки практически во всех фазах митотического цикла. Напротив, селектин метит только неделящиеся клетки.

Маркеры гибели опухолевых клеток подробно разобраны в разделе, посвященном апоптозу опухолей. О возможности апоптоза в опухолевых клетках может свидетельствовать экспрессия многих маркеров: CD95, рецепторов к ФНО α , ТФР β , каспаз, Araf-1, проапоптотных членов семейства bcl-2, цитохрома C, p53. Однако о свершившемся апоптозе можно говорить только по характерной фрагментации ДНК, выявляемой методом метки in situ (TUNEL-тест) участков разрыва ДНК, а также по фрагментации PARP или обнаружению фосфатидилсерина на наружной поверхности клеточной мембраны апоптотных телец (Annexin-тест).

Взаимодействие опухоли и организма. Взаимодействие опухоли и организма-опухоленосителя складывается из действия опухоли на организм и защиты организма-опухоленосителя от опухоли. Действие опухоли на организм хозяина проявляется в локальном и общем воздействии. Локальное воздействие включает в себя нарушения метаболизма, сдавление прилежащих сохранных тканей, их разрушение растущей опухолью, прорастание стенок сосудов, что может приводить к местному венозному застою. Некроз и изъязвление опухоли может сопровождаться кровотечением и присоединением вторичных инфекций.

Общее воздействие опухоли на организм хозяина может приводить к развитию различных видов анемии, раковой интоксикации, раковой кахексии и паранеопластических синдромов. Остановимся на двух последних проявлениях.

Кахексия. Раковая кахексия характеризуется истощением больного с развитием бурой атрофии миокарда, печени и скелетной мускулатуры. Возникновение раковой кахексии связывается с увеличением уровня белкового обмена в ткани опухоли, которая становится ловушкой для питательных веществ и обрекает организм на “голодание”. В последние годы развитие раковой кахексии связывают также с усиленной продукцией фактора некроза опухоли α (ФНО α) макрофагами и другими клетками в организме-опухоленосителе. ФНО α называют также кахектином, и его патогенетическая роль в возникновении кахексии доказана пока только в экспериментах на животных.

Паранеопластические синдромы. Паранеопластические синдромы — это синдромы, связанные с наличием опухоли в организме. Патогенез их различен, но всегда ключевое событие обусловлено воздействием неоплазмы. При гормонально активных опухолях могут возникать различные эндокринопатии, как, например, синдром Иценко—Кушинга при аденомах передней доли гипофиза или нейроэндокринных опухолях легких; гиперкальцемия и остеопороз при аденомах околощитовидных желез и раке легкого. Опухоль, особенно на стадии метастазирования, действуя на свертывающую и противосвертывающую систему крови, и сама продуцирует факторы, усиливающие коагуляцию крови, и способствует развитию различных видов тромбопатий (мигрирующие тромбофлебиты, небактериальный тромбэндокардит) и афибриногенемии. При опухолевом росте описан широкий спектр иммунопатологических процессов с иммуннокомплексными, антительными и цитотоксическими механизмами развития, приводящих к возникновению у онкологических больных нейропатий, миопатии и дерматопатий.

Противоопухолевый иммунитет. Механизмы противоопухолевой защиты организма разнообразны. Они складываются из защитных реакций с участием процессов репарации мутированного участка ДНК, сбалансированной работы генов-супрессоров и клеточных онкогенов, а также из факторов неспецифической и специфической, иммунной и неиммунной защиты.

В защите от опухоли имеют значение реакции клеточного и гуморального иммунитета. Основными клетками, участвующими в противоопухолевой иммунной защите, являются: специфические цитотоксические Т-лимфоциты, способные распознавать мембраносвязанные опухолевые антигены, а также антигены, относящиеся к антигенам 1-го класса главного комплекса гистосовместимости; натуральные Т-киллеры (НК-клетки), вызывающие деструкцию опухолевых клеток без предварительной сенсibilизации. Лизис осуществляется за счет непосредственного связывания с опухолевыми клетками или же через Fc-фрагменты противоопухолевых антител; макрофаги осуществляют как неспецифическое повреждение опухолевых клеток через выделение ФНО α и других факторов, так и специфическое иммунное повреждение путем присоединения к Fc-фрагментам противоопухолевых антител и через активацию Т-лимфоцитов, выделяющих гамма-интерферон и другие цитокины.

Антительный механизм противоопухолевого иммунитета может осуществляться связыванием противоопухолевыми антителами комплемента с формированием литического комплекса, который взаимодействует с опухолевой клеткой путем присоединения к ней через Fc-фрагмент противоопухолевых антител НК-клеток и макрофагов.

Интересным является вопрос о неэффективности иммунных реакций в защите от опухоли. Ее, вероятно, можно объяснить развитием иммуносупрессии у онкологических больных, наличием феномена антигенного ускользания опухоли в связи с антигенной лабильностью, антигенным упрощением ее клеток, а также усилением роста опухоли под влиянием противоопухолевых антител.

Основные принципы классификации опухолей. В основу современных классификаций опухолей положены их клинические и морфологические проявления, причем последние являются в настоящее время основными и учитываются в клинике при диагностике, выборе терапии и прогнозировании жизни больных.

Среди клинических критериев выбраны те, которые характеризуют стадию процесса и распространенность метастазов в организме. Используется система TNM (tumour, lymph nodules, organ metastases),

которая учитывает размеры опухоли (Т), наличие метастазов в регионарных и отдаленных лимфатических узлах (N), а также в других органах (M). При этом степень выраженности каждого показателя колеблется от 1 до 3, что для опухолей определенных локализаций определяется по-разному. Среди карцином, диаметр которых не превышает 1 см или же они не прорастают собственную пластинку слизистой, отдельно рассматривают *микрокарциному* (например, рак щитовидной железы, молочной железы и др.) и “маленький рак” (например, рак желудка). Выделяют оккультные опухоли, т.е. опухоли, которые не проявлялись и не были диагностированы при клиническом обследовании больных.

Морфологические критерии классификации опухолей можно разделить на макроскопические и микроскопические. *Макроскопические критерии* включают в себя помимо размеров и наличия метастазов в лимфатических узлах и отдаленных органах характер роста. По характеру роста выделяют опухоли с преимущественным экзофитным, экспансивным, эндофитным, инфильтрирующим ростом. При этом образуются различные макроскопические варианты. Так, например, в желудке карциномы с преимущественным экзофитным ростом образуют бляшковидную, полиповидную, грибовидную и блюдцеобразную макроскопические формы рака. В легком карциномы с преимущественным эндофитным, инфильтрирующим ростом представлены узловой, разветвленной и узлово-разветвленной формами.

К *микроскопическим критериям классификации опухолей* относят: степень зрелости опухолевых клеток; гисто (цитогенез) — тканевое, клеточное происхождение опухоли; органоспецифичность; уровень дифференцировки как правило, только для злокачественных опухолей.

По степени зрелости различают доброкачественные и злокачественные опухоли.

По гистогенезу опухоли классифицируются в зависимости от того вида ткани или клеток, из которых опухоль развилась и сохранила в той или иной степени признаки гистогенетической дифференцировки. Часто гистогенез опухоли может быть определен без дополнительных методов исследования только на основе изучения препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Например, гистогенетическими признаками принадлежности карциномы к плоскому эпителию являются ороговение, стратификация опухолевых клеток и наличие межклеточных мостиков, выявляемых в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. В то же время

в низкодифференцированных и недифференцированных опухолях гистогенетическая принадлежность определяется только при использовании специальных методов — иммуногистохимических, полимеразной цепной реакции (ПЦР), анализа генома клеток, электронной микроскопии (см. раздел биомолекулярные маркеры).

Органоспецифичность относится к той группе опухолей, которые возникают только в определенных органах. Обычно речь идет о неоплазиях, возникающих в эндокринных органах, а также о раке печени (печеночноклеточная карцинома), почек (почечноклеточная карцинома). Опухоли, развивающиеся из тканей и клеток, распространенных в разных органах, считаются органонеспецифическими. Например, опухоли из покровного эпителия обнаруживаются в коже, многих слизистых и легких.

Уровень дифференцировки злокачественных опухолей определяется по степени выраженности маркеров гистогенетической дифференцировки, сохранности признаков функциональной активности и выраженности клеточного атипизма опухолевых клеток. В соответствии с этим выделяют высоко- (хорошо), умеренно- и низко- (мало) дифференцированные карциномы и саркомы.

Морфологические особенности опухолей из эпителия и опухолей из тканей, производных мезенхимы. Опухоли из эпителия. Классификация опухолей из эпителия базируется на основе общепринятых критериев, в соответствии с которыми выделяют: доброкачественные опухоли из эпителия (эпителиомы) и злокачественные (рак, карцинома); по гистогенезу: из покровного эпителия (плоского и переходного — папилломы и плоскоклеточный и переходноклеточный рак) и железистого эпителия (аденомы, аденоматозные полипы и аденокарциномы); по уровню дифференцировки (для аденокарцином).

Доброкачественные опухоли из покровного эпителия называются *папилломами*, из железистого эпителия — *аденомами*. Аденомы на слизистых могут обладать эндофитным ростом и называются *плоскими* аденомами, напротив, при экзофитном росте формируются *полипы*, именуемые также *аденоматозными полипами*.

Злокачественные опухоли из покровного эпителия — плоскоклеточный и переходноклеточный рак, из железистого — аденокарцинома.

По органоспецифичности опухоли из эпителия могут быть как органоспецифичными, так и органонеспецифичными. В карциномах выделяют три уровня дифференцировки.

Папилломы развиваются на коже, слизистых оболочках мочевого пузыря, пищевода, влагалища, реже в бронхиальном дереве. Поэтому папилломы относятся к органонеспецифическим опухолям. Макроскопически папиллома имеет сосочковую поверхность и напоминает цветную капусту. При эндофитном росте может выявляться только при микроскопическом исследовании и называется инвертированной папилломой.

Для папиллом характерны сосочковые разрастания покровного эпителия, имеющие фиброваскулярный стержень. При этом отмечается сохранение всех основных свойств плоского эпителия — базальной мембраны, полярности, стратификации и комплексности. В папилломах обнаруживаются признаки тканевого атипизма в виде увеличения слоев эпителия в плоском эпителии, разрастающемся в виде сосочков. В папилломах из плоского эпителия нередко имеется выраженное ороговение, поэтому их именуют также кератомами. Обсуждается вирусная природа папиллом. Следует также отметить, что малигнизируются папилломы крайне редко. Однако есть локализации опухолей, которые считаются опасными в плане развития рака. Это папилломы гортани, мочевого пузыря и кожи.

Аденомы — доброкачественные новообразования из железистого эпителия. Они развиваются в органах, паренхима которых представлена целиком эпителием (печень, почки, эндокринные органы), а также в трубчатых и полых органах, слизистая которых содержит железы. В связи с вышесказанным среди аденом встречаются как органоспецифические, так и органонеспецифические опухоли. Макроскопически имеет вид пальцевидного выроста, полипа при экзофитном росте. При эндофитном росте может выявляться только при микроскопическом исследовании и называется плоской аденомой. В зависимости от структур, которые строит железистый эпителий, выделяют следующие гистологические типы аденом: тубулярные (трубчатые структуры), трабекулярные (балочные структуры), альвеолярные, папиллярные (сосочковые), цистаденомы (кистозные). Аденома с развитой стромой называется фиброаденомой и встречается в некоторых органах (в молочной железе, яичниках и др.). В отличие от папиллом в аденомах нередко можно обнаружить диспластические изменения и даже рак на месте, они чаще подвергаются малигнизации с развитием аденокарцином. Рассмотрению аденом, множественных эндокринных неоплазий (МЭН) и злокачественных опухолей эндокринных органов посвящены лекции по эндокринной патологии.

Плоскоклеточный рак развивается в тех же органах и тканях, что и папилломы из клеток-предшественниц плоского эпителия, а также в очагах метаплазии. Наиболее часто плоскоклеточный рак возникает в коже, легких, гортани, пищеводе, шейке матки и влагалище, мочевом пузыре. Выделяют рак на месте и инвазивный плоскоклеточный рак, классифицируемый по уровням дифференцировки. Для высокодифференцированного плоскоклеточного рака характерно наличие внеклеточного ороговения с формированием раковых жемчужин, стратификации, комплексности, наличия межклеточных мостиков, для умеренно дифференцированного плоскоклеточного рака — внутриклеточного ороговения, стратификации, комплексности, наличия межклеточных мостиков, для низкодифференцированного — только стратификации, комплексности, наличия межклеточных мостиков. Метастазирует плоскоклеточный рак прежде всего лимфогенным путем, поэтому первые метастазы рака обнаруживаются в регионарных лимфатических узлах. На поздних стадиях развиваются гематогенные метастазы.

Аденокарцинома — злокачественная органонеспецифическая опухоль из железистого эпителия, встречается в желудке, кишечнике, молочной железе, легких, матке и в других органах, где есть железистый эпителий или возможна железистая метаплазия эпителия (например, в пищеводе). По гистологическому строению выделяют следующие гистологические типы аденокарцином: тубулярные (трубчатые структуры), трабекулярные (балочные структуры), альвеолярные, папиллярные (сосочковые), цистаденомы (кистозные). По уровню дифференцировки — высоко-, умеренно и низкодифференцированные опухоли. Кроме того, выделяют специальные варианты аденокарцином в зависимости от их клеточного происхождения (с учетом цитогенеза или дифферона), например, эндометриоидный рак яичника, В-клеточный рак щитовидной железы и т.д. Встречаются аденокарциномы, в которых клетки содержат много слизи, но при этом не формируют железистых структур. Этот вариант называется перстневидноклеточным раком.

В зависимости от характера роста, который определяется соотношением паренхимы и стромы, среди аденокарцином выделяют опухоли со слабо развитой стромой — медулярный рак, солидный рак (солидный характер роста), а также опухоли с развитой стромой — скirroзный рак (скirroзный характер роста). Метастазирует аденокарцинома прежде всего лимфогенным путем, поэтому первые метастазы рака обнаруживаются в регионарных лимфатических узлах. На поздних стадиях развиваются гематогенные метастазы.

Нейроэндокринные опухоли. Нейроэндокринные опухоли развиваются из клеток-предшественниц апудоцитов, расположенных практически во всех органах и имеющих общее происхождение с эпителиальными клетками данного органа. В норме апудоциты осуществляют местную нейроэндокринную регуляцию органов и условно объединены в диффузную APUD-систему. Клетки этой системы продуцируют множество биогенных аминов и полипептидных гормонов (серотонин, кальцитонин, АКТГ и др.).

Опухоли из нейроэндокринных клеток называются *апудомами*. Они могут быть доброкачественными — карциноиды, а также злокачественными — атипичный карциноид, высокодифференцированные и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы. Часто их называют по гормону, который они продуцируют, например гастринома, инсулома, вилома и т.д. Чаще всего карциноиды развиваются в червеобразном отростке, желудке и легком.

Опухоли из производных мезенхимы. Классификация опухолей из производных мезенхимы базируется на основе общепринятых критериев, в соответствии с которыми выделяют: доброкачественные опухоли из производных мезенхимы, название которых формируется из корня от названия ткани и суффикса -ома (фиброма, липома и др.), и злокачественные (саркома); по гистогенезу в зависимости от ткани-источника: из фиброзной ткани — фиброма и фибросаркома, из гладкомышечной ткани — лейомиома и леймиосаркома, из жировой ткани — липома и липосаркома, из хрящевой ткани — хондрома и хондросаркома, из костной ткани — остеома и остеосаркома.

Свойства перечисленных мезенхимальных опухолей индивидуальны и зависят не только от гистогенеза, но и органной локализации. Наиболее часто встречающейся доброкачественной опухолью является лейомиома, она может обнаруживаться в матке, мочевом пузыре, желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре. Полагают, что лейомиома развивается из перичитов сосудистой стенки вне зависимости от органной локализации. Лейомиомы матки имеют развитую строму, поэтому правильнее их называть лейомиофибромами. Саркомы, как правило, отличаются выраженными признаками злокачественности: быстрым инфильтрирующим, инвазивным ростом, ранними гематогенными метастазами и нередко выраженными вторичными изменениями в виде некроза, ослизнения, кровоизлияний, кальцификации.

Оснащение лекции

Макропрепараты: доброкачественная опухоль, очаг дисплазии (пищевод Барретта, шейка матки), полипоз кишечника, злокаче-

венная опухоль с инвазивным характером роста (молочной железы, легкого), метастазы рака (легкого, желудка) в лимфатические узлы, метастазы рака в печень, метастазы меланомы в печень, метастазы рака в легкие, метастазы рака в головной мозг, папиллома, плоскоклеточный рак легкого, аденома, аденоматозный полип, лейомиома матки, фиброма, липома, фибросаркома, остеосаркома.

Микропрепараты: аденоматозный полип толстой кишки, аденокарцинома толстой кишки, дисплазия шейки матки 1-й, 2-й и 3-й степеней, микрокарцинома шейки матки, дисплазия шейки матки 3-й степени (цитология), дисплазия бронхиального эпителия (иммуногистохимия p53), микроинвазия карциномы в прилежащие ткани молочной железы, метастазы рака в лимфатический узел, метастазы рака в легкое, метастазы рака в печень, метастазы рака в миокард, скирр желудка, солидный рак молочной железы, цитокератины в плоскоклеточном раке легкого (иммуногистохимия), хромогранин А в нейроэндокринной опухоли легкого, папиллома, плоскоклеточный рак пищевода, высокодифференцированный плоскоклеточный рак легкого, низкодифференцированный плоскоклеточный рак легкого, тубулярная аденома, трабекулярная аденома, цистаденома яичника, высокодифференцированная аденокарцинома, низкодифференцированная аденокарцинома, перстневидноклеточный рак желудка, лейомиома матки, фиброма, фибросаркома.

Электронogramмы: солидный рак молочной железы, плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, бронхиолоальвеолярный рак легкого, нейроэндокринные гранулы в карциноиде легкого.



Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Верстка, дизайн, печать в ООО “Издательский дом “Русский врач”
119881, Москва, М.Трубцкая, д. 8 (5-й этаж)

Изд. лиц. № 02358 от 14 июля 2000 г. Министерства Российской Федерации
по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций

Заказ № 217. Тираж 1200 экз. Формат 60×84/16