

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

"НИКОЛАЕ ТЕСТЕМИЦАНУ"

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

фиброзных болезней человека

Теоретический курс

Профессор Василе Лутан

Кишинев, 2022

Патофизиология фиброзных болезней человека. Теоретический курс.

Публикация апробирована Советом по менеджменту качества Государственного Университета Медицины и Фармации «Николае Тестемицану» (Протокол заседания от 28 октября 2021).

Рецензенты: Стела Тодиращ, доктор медицинских наук, доцент,

Виктория Ротару, доктор медицинских наук, доцент.

Рекомендуется в качестве учебного пособия для всех специальностей высшего медицинского образования.

Автор: Василе Лутан, доктор хабилитат биологических наук, профессор

Профессор кафедры патологической физиологии Государственного Университета Медицины и Фармации «Николае Тестемицану»

Аннотация. Настоящий теоретический курс содержит информации относительно этиологии и патогенеза фибротических болезней человека, этиологии и патогенеза основных болезней с исходом в фиброз органа, а также современные терапевтические подходы фибротических процессов.

Патофизиология фиброзных болезней

Содержание

I. Фиброзные заболевания человека	3
II. Патофизиология миокардиофиброза	14
III. Патофизиология бронхиальной астмы	30
IV. Патофизиология пневмофиброза	54
V. Патофизиология цирроза печени	70
VI. Патофизиология нефросклероза	91
VII. Патофизиология панкреатита	111
VIII. Патофизиология панкреофиброза	118
IX. Патофизиология фиброза кишечника	134

I. Фиброзные заболевания человека

Фиброзные заболевания человека (engl., *Human Fibrotic Diseases*) – собирательная нозологическая единица, не имеющая общей установленной причины, с еще недостаточно известным патогенезом, для которой отсутствуют единые установленные диагностические маркеры и эффективные терапевтические стратегии. Фиброзные заболевания представляют серьезную проблему для здоровья человека и здравоохранения во всем мире из-за большого числа больных, инвалидов и умерших из-за отсутствия эффективных терапевтических стратегий. Фиброзные заболевания являются тяжелыми, разрушительными и, как правило, заключительной стадией заболевания (engl., *end stage diseases*) - функциональная недостаточность органа и смерть организма. Согласно сегодняшней статистике, более 45% смертельных случаев в развитых странах Запада вызваны фиброзными заболеваниями.

Конкретные нозологические единицы, собранные в понятие фиброзной болезни включают следующие патологии: миокардиофиброз; пневмофиброз; нефросклероз; цирроз печени; панкреофиброз; системный фиброз (склеродермия), фиброз кишечника.

Фиброзные заболевания в любом органе имеют общий биологический и молекулярный субстрат и общие закономерности начала, эволюции и разрешения.

1. Физиологическим прототипом фиброза являются защитные и регенеративные процессы в органах в ответ на физиологические (функциональная перегрузка) или патологические факторы (инфекции, антигены/аутоантигены, некроз, воспаление).

2. Фиброз представляет собой вариант неадекватной, гиперэкспрессивной регенеративной реакции, основанной на тех же физиологических законах, что и физиологические репаративные процессы, но вырождающиеся в патологический процесс с неблагоприятными последствиями. Переключение физиологической репаративной реакции на патологическую реакцию фиброобразования зависит от нескольких условий. В настоящее время предлагается несколько гипотетических объяснений этой дихотомии биологических реакций:

a) наследственная предрасположенность к патологическому фиброзу;

b) генетическая и эпигенетическая восприимчивость к фиброгенетическим агентам;

c) возраст организма и клеток;

d) конституциональное преобладание провоспалительных систем над противовоспалительной системой;

e) конституциональное преобладание профибротической системы над естественной эндогенной антифибротической системой;

f) повторное и хроническое действие повреждающего фактора;

g) хроническое воспаление;

h) регенеративная неспособность поврежденных органов и невозможность физиологической регенерации.

3. Фиброзный процесс представляет собой патологию соединительной ткани. Соединительная ткань в организме присутствует повсеместно, во всех органах, представленная фибробластами (или аналогичными клетками) и продуктами, синтезированными соединительнотканью клетками.

Физиологически в органах сохраняется постоянное соотношение между паренхимой и соединительной тканью, а фиброз является преобладанием в органе соединительной ткани.

Поскольку соединительная ткань заполняет межклеточные пространства, при фиброзе первоначально изменяется внеклеточная матрица, а фиброз представляет собой гипертрофию внеклеточной матрицы с качественными изменениями её состава; впоследствии фиброз матрицы ведет к изменению паренхимы органа: апоптоз, атрофия, функциональная недостаточность.

Внеклеточная матрица – это интерстициальная структура органа, которая занимает пространство между паренхимальными клетками и элементами стромы (кровь и лимфатические сосуды, нервные структуры и т.д.). В настоящее время внеклеточная матрица рассматривается как морфо-функциональная структура органа с фундаментальными функциями:

- a) формирование механической опоры и специфической трехмерной архитектуры органа;
- b) механическая, биохимическая и функциональная интеграция структур органов;
- c) межклеточная коммуникация строма-паренхима;
- d) адаптация органа к различным режимам функционирования;
- e) защита органа от воздействия вредных факторов;
- f) репарация повреждений органа.

Внеклеточная матрица состоит из клеток соединительной ткани (фибробластов), волокон и основного вещества; также во внеклеточной матрице находятся кровеносные и лимфатические капилляры - каждая паренхимальная клетка контактирует хотя бы с одним фибробластом и окружена 2-3 капиллярами.

Резидентный фибробласт во внеклеточной матрице в физиологических условиях синтезирует все элементы матрицы, удаляет избыток матрицы и обеспечивает её физиологическое обновление. Фибробласты присутствуют во всех органах: легочные, миокардиальные, почечные фибробласты, звездчатые клетки печени, поджелудочной железы и кишечника.

Фибробласт синтезирует структурные белки матрицы (коллаген, фибронектин, элластин и др.), сигнальные молекулы и фундаментальное вещество. Основным структурным компонентом внеклеточной матрицы является коллаген различных типов, преимущественно I и III типов. Коллаген, закрепленный на фибробластах и паренхимальных клетках, обеспечивает механическую целостность органа, формирует трехмерную структуру матрицы, специфическую архитектуру органа, обеспечивает конформизм и адаптацию органа к действию механических сил: растяжение - деформация при действии механических сил и эластичность – возврат органа к исходной форме после деформации. Коллагеновые волокна, сцепленные друг с другом, с паренхимальными клетками и фибробластами, служат преобразователями механических сил действующих извнею Так, коллагеновые волокна, закрепленные на мембранных интегринах паренхимальных клеток с помощью фибронектина, передают механические стимулы в цитоскелет, а затем в ядро с изменением геномной программы, которое заканчивается синтезом молекул, необходимых для адаптации, компенсации или репарации органа. Через фибро-клеточные контакты передаются стимулы для пролиферации, регенерации, гипертрофии, адаптации и, в итоге, обеспечивают жизнеспособность клетки. Таким образом, фибро-клеточные контакты абсолютно необходимы для поддержания жизнеспособности паренхимальных клеток – когда эти отношения нарушены происходит апоптоз клеток.

Механические свойства внеклеточной матрицы органа зависят не только от содержания коллагена, но также и от типа коллагена, диаметра и пространственного расположения волокон, от бокового сцепления между волокнами. Так, коллаген I типа представляет собой волокна с относительно большим диаметром и с обильными боковыми связями (*cross-linking*), превращаясь в чрезвычайно жесткую и ригидную форму стойкую к энзиматической деградации. Коллаген III типа имеет волокна малого диаметра и практически без боковых связей, упругий, более эластичен. Коллаген IV типа является преобладающим в базальных мембранах.

Избыток коллагена в межклеточных пространствах, изменение соотношения типов коллагена с преобладанием I типа, перекрестное связывание (*cross-linking*) волокон придает матрице жесткость, снижает растяжимость и эластичность, что ограничивает конформацию органа к функциональным механическим деформациям, ограничивает диапазон адаптации органа к различным режимам активности. В частности, это относится к органам с переменной структурой во время функционального цикла (сердце: цикл систола-диастола; легочные альвеолы растяжение-спадение и др).

Фибробласт также синтезирует неструктурные белки, сигнальные молекулы: факторы роста – трансформирующий фактор роста (TGF- β 1), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF), фактор роста производный из тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), провоспалительные цитокины - интерлейкины, TNF-альфа, хемокины, ангиотензин Ang II, альдостерон, деградирующие ферменты - матричные металлопротеиназы (MMP), ингибиторы металлопротеиназ (IMMPs), белки с функцией рецептор-лиганд.

Протеогликаны и глюкозаминогликаны, также синтезированные фибробластами, образуют фундаментальное вещество, диффузионную среду внеклеточной матрицы, которая обеспечивает межклеточные паракринные отношения, поддержание физико-химических и биохимических параметров матрицы, является хранилищем регуляторных молекул, электролитов, поддерживает гидростатическое и осмотическое давление.

Объем внеклеточной матрицы органа является постоянной величиной, которую можно измерить непосредственно в биоптате ткани или по магнитно-резонансному изображению, что позволяет количественно оценить диффузные коллагеновые отложения в тканях и следить за динамикой фиброзного процесса.

5. Пусковым фактором процесса фиброза является повреждение или воспаление органа; молекулярные триггеры воспаления и фиброзного процесса генерируются измененными паренхимальными клетками (молекулы повреждения, DAMP), микроорганизмами (патогенными молекулами PAMP), воспалительными клетками (мастоциты, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты - интерлейкины IL-1,2,6, TNF-альфа и др.), хемокинетическими факторами и факторами роста, гуморальными факторами (катехоламины, ангиотензин II, альдостерон, эндотелин 1).

6. Первичные молекулярные триггеры фиброзного процесса оказывают плеiotропное действие:

а) факторы роста через внутриклеточные сигнальные пути активируют резидентные фибробласты в органах и превращают их в активный фенотип – миофибробласты; б) хемокины привлекают циркулирующие костно-мозговые фибробласты из крови, активируют и трансформируют в миофибробласты; в) факторы роста вызывают транс-дифференциацию местных эндотелиоцитов пораженных органов в миофибробласты (*endothelial-mezenchymal transition*, EndMT) и транс-дифференциацию местных эпителиоцитов в миофибробласты (*epithelial-mezenchymal transition*, EMT). Конечный результат этих процессов – накопление в пораженном органе многочисленных активных фибробластов – миофибробластов.

5. Активация неактивных фибробластов факторами роста (основной фактор - TGF-beta1) происходит через мембранный рецептор путем активации внутриклеточных путей. Есть несколько хорошо изученных внутриклеточных сигнальных путей, которые потенциально могут быть модулированы лекарственными средствами для коррекции процесса фиброза.

Фиброзная реакция запускается TGF- β по двум сигнальным путям. Канонический путь начинается с взаимодействия TGF-бета со специфическим рецептором TGF β RII на мембране фибробласта и продолжается активацией внутриклеточных факторов Smad2 и Smad3, которые комплексируются с Co-Smad4 и транслоцируются в ядро, где они регулируют транскрипцию генов, ответственных за экспрессию синтеза коллагена. Существуют также неканонические сигнальные пути для TGF-бета также заканчивающиеся фиброзной реакцией.

Другим способом инициирования фиброза является цитокин/фактор роста, полученный из тромбоцитов. Важность этих патогенетических путей определяется тем, что разработка антифибротических фармакологических средств в настоящее время сосредоточена на подавление TGF-бета 1 и Smad3.

Конечным результатом активации фибробластов является их транс-дифференциация в миофибробласты.

6. Миофибробласт является ключевой клеткой процессов физиологической репарации и фиброза во всех органах. Миофибробласты произошедшие из покоящихся фибробластов, из трансформированных эпителицитов и эндотелиоцитов приобретают новые свойства:

а) экспрессируют актиновые волокна гладких миоцитов (*alfa-smooth muscle actins*), которые придают клеткам подвижность и способность мигрировать в межклеточное и системное пространство;

б) интенсивно размножаются с образованием многочисленной популяции;

в) в миофибробластах активизируется синтез коллагена, что приводит к чрезмерному накоплению матрицы;

г) происходит переключение синтеза с коллагена III на коллаген I с более жесткими механическими свойствами, что придает тканям устойчивость к механическим силам;

е) синтезирует факторы роста (TGF-бета и др.), которые при паракринном действии активизирует и вовлекает в процесс соседние фибробласты, вызывает транс-дифференциацию эндотелиоцитов и эпителиоцитов в миофибробласты, что приводит к экспансии фиброзного процесса;

ф) экспрессируют ауторецепторы для факторов роста (TGF-бета) и, посредством аутокринии, реагируют на свои собственные стимулы – происходит самоактивация миофибробласта - фиброзный процесс становится аутокаталитическим, самоподдерживающимся, непрерывным, который может быть прерван только путем устранения повреждения, воспаления или миофибробластов;

г) экспрессируют синтазы коллагена и ингибиторы матричных металлопротеиназ, что приводит к накоплению коллагена;

h) синтезируют хемокины, которые привлекают из крови в орган циркулирующие медуллярные фибробласты и воспалительные клетки (моноциты/макрофаги, лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты), которые поддерживают процесс воспаления и фиброзирования.

Фиброзный процесс, запускаемый миофибробластами, может идти двумя путями.

Первый сценарий – физиологическая репарация. При кратковременном действии вредного фактора, при умеренном повреждении органа и при умеренном субклиническом воспалении органы возмещают дефект паренхимальными клетками или заменяют дефект матрицей (соединительной тканью) иб по достижении структурного гомеостаза, процесс прекращается. Три патогенетических момента останавливают процесс репарации/фибротизации: удаление вредного фактора, восстановление целостности органов и прекращение воспаления – эти процессы вызывают апоптоз миофибробластов, возвращение фибробластов в состояние покоя – уменьшается синтез коллагена, а излишки деградируются матричными металлопротеиназами – в результате восстанавливается гомеостаз внеклеточной матрицы.

Второй сценарий – это процесс фиброзирования органа. Условия, которые преобразуют физиологический процесс репарации в фиброзный процесс, следующие: а) длительное, повторное или непрекращающееся действие вредного фактора; б) обширные повреждения с истощением физиологического потенциала регенерации и редукцией паренхимы органа; в) длительное поддержание воспаления, непрекращающаяся активация фибробластов и производства внеклеточной матрицы – в результате происходит гипертрофия внеклеточной матрицы и замена специфической паренхимы соединительной тканью (фибробласты, коллаген).

Таким образом, фиброз органа представляет собой чрезмерный, неадекватный, неадаптивный процесс репарации. Факторами риска, трансформирующих восстановительную физиологическую реакцию в патологический процесс является наследственная предрасположенность - преобладание провоспалительных процессов над противовоспалительными, преобладание профибротических программ (TGF-beta1) над антифибротическими (IGF и др.), сниженный регенеративный потенциал органа.

8. Гомеостаз внеклеточной матрицы поддерживается также естественной эндогенной антифибротической системой, представленной антифибротическими медиаторами.

Антифибротические медиаторы включают: инсулиноподобный фактор роста (*insulin-like growth factor*, IGF), фактор роста печени (*hepatic growth factor*, HGF), интерферон IFN-гамма, *IL-10*, *Peroxisome proliferation-activated receptor gamma-γ*. Практически все антифибротические медиаторы подавляют действие главного профибротического медиатора -TGF-бета.

9. Модификация матрицы в процессе фиброза. Активированные миофибробласты меняют внеклеточную матрицу за счет обильной секреции коллагена I с прочными свойствами, с боковой сшивкой, устойчивым к действию коллагенолитических ферментов - при этом происходит разрыв коллагеновых связей и нарушению матрично-паренхимных взаимосвязей. Это также приводит к ремоделированию паренхимы: происходит апоптоз/некроз паренхимальных клеток, цитопения,

коллапс паренхимы, замена паренхимы матрицей. В конце концов имеет место реконструкция архитектуры и изменение функции органа.

10. Специфические особенности фиброзного процесса в различных органах. Процесс фиброза в любом органе в начале несет специфические нозологические особенности, а на заключительной стадии теряет специфические характеристики и превращается в синдром – фиброзное заболевание, которое приводит к заключительной стадии заболевания – недостаточности органа.

Фиброз в различных органах может быть вызван как специфическими, так и общими причинами: а) миокардиофиброз может быть вызван ишемией (инфарктом), воспалением, чрезмерным механическим давлением (системная гипертензия) или перегрузкой объемом (валвулопатия); б) пневмофиброз вызывается вдыхаемыми вредностями, интерстициальным воспалением, механическим растяжением (бронхоспазм и эмфизема), респираторными инфекциями; в) цирроз печени вызывают гепатотропные инфекции (вирусы гепатита), холестаза, полнокровие, алкоголь, дисметаболизмы; г) этиологическими факторами фиброза поджелудочной железы являются чрезмерная секреторная активность, алкоголь, блокада протоков поджелудочной железы, внутрижелудочная активация ферментов; д) гломерулосклероз вызывается гломерулонефритом, системной гипертензией, нефротическим синдромом; е) фиброз кишечника - это завершающая стадия воспалительных заболеваний.

Патогенез нарушений функций органов пораженных фиброзом носит специфический характер для каждого органа: а) фиброз легких приводит к утолщению альвеоло-капиллярного барьера и уменьшению диффузии газов, склерозу и уменьшению емкости сосудов малого круга кровообращения с прекапиллярной легочной гипертензией и последовательным хроническим легочным сердцем; уменьшение количества альвеол; фиброз бронхиол приводит к астматическому синдрому; конечный результат фиброза легких - смешанная вентиляционная, диффузионная и перфузионная дыхательная недостаточность; б) при циррозе печени происходит фиброз интерстициальных пространств Disse, капилляризация синусоидов, артериоло-веноулярное и порто-

венулярное шунтирование; склероз внутрипеченочных желчных протоков и холестаза; в конечном счете возникает шунтовая и гепатоцеллюлярная печеночная недостаточность; в) фиброз поджелудочной железы характеризуется уменьшением ацинарной паренхимы; уменьшением популяции эндокринных клеток; блокадой секрета с интрадуктальной гипертензией, внутрижелезистая самоактивация ферментов поджелудочной железы – в результате возникает экзокринная недостаточность поджелудочной железы с мальдигестией и малабсорбцией, эндокринная недостаточность с инсулинозависимым сахарным диабетом; г) миокардиофиброз проявляется гипертрофией и повышенной жесткостью внеклеточной матрицы миокарда, снижением растяжимости и эластичности желудочковой стенки с диастолической сердечной недостаточностью, аритмией (фибрилляции, блокады); д) нефросклероз характеризуется гломерулосклерозом с уменьшением функциональности клубочков – уменьшением скорости фильтрации, повышенной проницаемостью почечного фильтра и нефротическим синдромом, ампутацией нефронов - отключение гломерул от почечных канальцев, тубулярно-интерстициальным фиброзом с исходом в почечную недостаточность; е) фиброз кишечника приводит к кишечным стриктурам и перфорациям, мальдигестии и малабсорбции.

Заключительным этапом фиброз органа является конечная стадия заболевания – синдром функциональной недостаточности.

12. Терапевтические стратегии фиброзных заболеваний. Фиброзный процесс на заключительном этапе становится самопрогрессирующим, необратимым и слабо реагирует на существующую антифибротическую терапию - единственным средством помощи остается трансплантация органов. Это определяет главную задачу врача – профилактику заболеваний приводящих к фиброзу, устранение этиологического фактора, уменьшение повреждений и воспаления, приостановку или, по крайней мере, замедление фиброзного процесса, стимулирование процесса деградации лишней матрицы.

Терапевтические стратегии фиброзных заболеваний основаны на знании этиологии и патогенеза фиброзного процесса. В случае идиопатических форм фиброза, когда причина остается неизвестной или существует наследственная или конституциональная предрасположенность, очень важной становится патогенетическая терапия.

Стереотип патогенетических механизмов в различных органах открывает общие терапевтические принципы для коррекции фиброзного процесса:

- a. удаление возбудителя, ограничение повреждений;
- b. удаление флогогенных факторов, прекращение воспалительного процесса;
- c. антагонизация эффектов фиброгенетических медиаторов;
- d. ингибирование внутриклеточных сигнальных путей фиброгенетического процесса;
- e. активация эндогенных антифибротических механизмов;
- f. стимуляция процессов регенерации в пораженной паренхимы.

В настоящее время разработка стратегий патогенетической терапии фиброзных заболеваний находится на экспериментальной стадии на моделях фиброза у животных, а экстраполяция экспериментальных результатов в клинику не достигла еще широкой фазы реализации, отчасти из-за того, что эффекты полученные в эксперименте не подтвердили эффективность в клинике, отчасти из-за токсичности и побочных реакций антифибротических средств, протестированных в лаборатории. По этой причине средствами принятыми в клинике остаются противовоспалительные и иммуносупрессивные с неоднозначным терапевтическим эффектом и тяжелыми побочными реакциями.

II. Патофизиология миокардиофиброза

Классически фиброз миокарда определяется как обильный рост соединительной ткани в миокарде. Клинически фиброз сердца считается исходом сердечно-сосудистых заболеваний.

Понятие фиброз миокарда было предложено в 1957 году патоморфологом *E.G. Philpot*; ранее, в 1953 году, было предложено понятие внеклеточная матрица миокарда. Оба понятия имели ключевое влияние на изменение концепции о фиброзе миокарда.

Основным патогенетическим фактором фиброза является синтез и накопление в сердце избыточной соединительной ткани в результате дисбаланса между синтезом и деградацией коллагена.

По данным Американской кардиологической ассоциации, около 6 миллионов американцев страдают от сердечной недостаточности в связи с фиброзом сердца, но исторически Фиброз сердца долгое время не был признан патогенетическим процессом сердечной недостаточности и не был мишенью терапии. В настоящее время считается, что фиброз является ключевым патогенетическим фактором сердечной недостаточности, а прямая терапия фиброза миокарда позволит снизить прогрессирование сердечных патологий и летальность.

Фиброз миокарда является распространенным следствием сердечных патологий - инфаркта миокарда, валвулопатий, стеноза внутрикардиальных отверстий, миокардита и экстракардиальных патологий – артериальной гипертонии, сахарного диабета, метаболического синдрома и др.

Повышенный интерес науки и медицинской практики к фиброзу сердца продиктован несколькими существенными моментами.

1. По данным ВОЗ, 1/3 от общего числа зарегистрированных случаев смерти вызваны сердечно-сосудистыми заболеваниями (в России - 2/3).
2. При наиболее часто встречающихся сердечно-сосудистых заболеваниях (гипертоническая болезнь, стеноз внутрисердечных отверстий, валвулопатии) Фиброз сердца признается основным патогенетическим фактором осложнений, риска прогрессирования заболевания и смерти.
3. Согласно действующей концепции о патогенетической роли в процессе фиброза нейро-гормональных факторов (симпато-адреналовая система, системы ренин-ангиотензин-

альдостерон, эндотелин), фиброз, который изначально развивается в одном органе (миокард, почки, легкие), захватывает и другие отдаленные органы и, таким образом, приводит к генерализации фиброза.

4. Ввиду патогенетической роли фиброза в прогрессировании сердечных заболеваний и осложнений, фиброз становится конкретной мишенью первой линии терапии сердечно-сосудистых заболеваний, что диктует необходимость разработки антифибротических средств.
5. Фиброз миокарда охватывает все структуры сердца: миокард желудочков, предсердий, перегородки, папиллярные мышцы с насосной недостаточностью сердца, нарушением внутрисердечной гемодинамики, аритмиями, относительной недостаточностью клапанов, фибрилляцией предсердий и желудочков, эктопической тахикардией и др.).
6. В настоящее время признано, что Фиброз сердца является определяющим фактором неблагоприятного разрешения сердечно-сосудистых заболеваний и причиной сердечной недостаточности. В этом контексте выявление и мониторинг фиброзного процесса и антифибротическая терапия является единственным способом уменьшить фатальные последствия сердечных заболеваний.
7. На нынешнем этапе состояния медицины Фиброз сердца остается резистентным (или слегка отзывчивым) к антифибротической терапии; поэтому реальной целью является не регрессия фиброза, а, по крайней мере, замедление или приостановка прогрессирования.
8. Патогенетическое значение фиброза миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях диктует необходимость разработки эффективных антифибротических средств.

Фиброз миокарда является патологическим процессом в соединительной ткани миокарда, расположенной во внеклеточной матрице. По сути, фиброз представляет чрезмерный рост соединительной ткани, гипертрофию внеклеточной матрицы. В этом контексте исследовательским импульсом стала разработка новой концепции внеклеточной матрицы миокарда, которая заменила старую концепцию «интерстициального пространства» как аморфную полость, наполненную фундаментальным веществом, которое служит только для диффузионных отношений.

Внеклеточная матрица сердца (*extracellular matrix*, ЕСМ), которая заполняет межклеточные пространства, обладает функцией механической поддержки, формирует специфическую архитектуру органа, обеспечивает механические и диффузионные межклеточные связи, связь между кровью, лимфой и клетками.

Внеклеточная матрица – это идеально организованная «ткань», «сотканная» из взаимосвязанных волокон с сложной трехмерной структурой, фиксированной («заякоренной») на паренхимальных и мезенхимальных клетках. Во внеклеточной матрице находятся резидентные мезенхимальные клетки (фибробласты, перициты, мастоциты, дендритные клетки, макрофаги, лимфоциты и др.), кровеносные и лимфатические капилляры - каждый кардиомиоцит соприкасается хотя бы с одним фибробластом и окружен 2-3 капиллярами. Межклеточное и межфибрилярное пространство заполнено основным веществом, которое представляет диффузионную среду и обеспечивает межклеточные гуморальные отношения.

Внеклеточная матрица участвует во всех процессах жизнедеятельности миокарда: сократительная функция, обеспечивая способность сердца к расширению и сжатию во время систолы-диастолы, адаптация и компенсация при различных режимах функционирования, защитные/репаративные процессы. Таким образом, функциональный миокард и внеклеточная матрица образуют единый морфо-функциональный комплекс сердца, поэтому патологические процессы в сердце следует рассматривать как сложную паренхимно-мезенхимальную реакцию. В этом контексте коррекция или лечение патологических процессов в сердце также должны быть направлены на эти две структуры – на поддержание и восстановление паренхимы и матрицы.

Основной резидентной клеткой, которая создает, «ткёт» внеклеточную матрицу является фибробласт. Фибробласт в физиологических условиях находится в относительном покое и обеспечивает обновление внеклеточной матрицы и обеспечивает её гомеостаз, регулируя синтез и деградацию матричных волокон (коллаген, эластин, фибронектин и т.д.) и фундаментального вещества (гликозоаминогликаны). Коллаген во внеклеточной матрице преимущественно

представлен типами I и III, что обеспечивает механические свойства сердца: устойчивость к деформирующим механическим силам, пластичность, способность миокарда к расширению и эластичность – способность восстанавливать первоначальную форму и после деформации. В миокарде преобладает коллаген I типа (>50%), III типа (10 - 45%) а остальные – другие виды коллагена. Тип I и III фибриллярного коллагена включает в себя три спиралевидные пептидные цепи, которые, скручиваясь, образуют суперспиральный пучок. Спиральная структура придает коллагену два важных свойства: способность к растяжению до определенного предела и эластичность – способность вернуться к первоначальной форме после деформации.

Коллагеновые волокна закреплены друг к другу и на миокардиоцитах и фибробластах и служат передатчиком механических сил. Так, при перегрузке сердца объемом или при увеличении парietального стресса, молекулы коллагена заякоренные на молекулах интегрина мембраны кардиомиоцитов передают механические стимулы пришедшие извне цитоскелету, а затем в ядро с перепрограммированием генома, экспрессией генов актина и миозина и гипертрофией кардиомиоцита. Механические стимулы, воздействующие на сердце через коллагеновые волокна передаются также на фибробласт, что вызывает перепрограммирование генома фибробласта, трансдифференциацию и превращение его в активную клетку – миофибробласт с гиперэкспрессией генов синтезирующих коллаген, что приводит к гипертрофии внеклеточной матрицы. Таким образом, происходит одновременная перестройка паренхимы и стромы, отвечающая требованиям, предъявляемым сердцу: гипертрофия матрицы обеспечивает механическую прочность стенок сердца, а гипертрофия миокарда обеспечивает возросшую функцию.

Механические свойства внеклеточной матрицы миокарда зависят не только от содержания коллагена в миокарде, но и от типа коллагена, диаметра и пространственного расположения волокон, боковых связей между волокнами. Так, коллаген I типа состоит из волокон большого диаметра и с обильными боковыми связями (боковая сшивка, *cross-linking*), формируя жесткую структуру; коллаген III типа имеет волокна малого диаметра и практически без боковых связей, является

эластичным. Следует отметить, что формирование боковых ковалентных связей между волокнами (*cross-linking*) придает коллагену не только жесткость, но и устойчивость к действию коллагеназ.

Избыток коллагена в межклеточных пространствах, изменение соотношения типов коллагена с преобладанием I типа, перекрестное связывание волокон придает матрице жесткость, ограничивает расширяемость и эластичность, что ограничивает наполнение желудочков в диастоле, уменьшает энддиастолический объем и приводит к диастолической сердечной недостаточности (клиническая форма – сердечная недостаточность с сохранением фракции выброса).

Фибробласты синтезируют широкий спектр сигнальных молекул, имеющих решающее значение в патогенезе фиброза: факторы роста – трансформирующий фактор роста (*transforming growth factor*, TGF- β 1), инсулиноподобный фактор роста (*insuline-like growth factor*, IGF), фактор роста соединительной ткани (*connective tissue growth factor*, CTGF), фактор роста фибробластов (*fibroblast growth factor*, FGF), тромбоцитарный фактор роста (*Platelet-derived growth factor*, PDGF), провоспалительные цитокины, хемокины. Фибробласты секретируют также коллагеновые синтазы и энзимы деградирующие коллаген (матричные металлопротеиназы, ММП), а также ингибиторы металлопротеиназ (ИММП) – эти энзимы обеспечивают физиологическое обновление матрицы и гомеостатическое поддержание соотношения синтеза/деградации матричных компонентов.

Фибробласты синтезируют также провоспалительные цитокины, хемокины, которые привлекают из крови фибробласты и воспалительные клетки, запуская воспалительную реакцию.

Объем внеклеточной матрицы миокарда является постоянной величиной, которую можно измерить непосредственно в эндомиокардиальном биоптате либо магнитно-резонансным изображением, что позволяет количественно оценить диффузные коллагеновые отложения в тканях и контролировать динамику фиброзного процесса.

Этиология фиброза миокарда

Фиброз миокарда является патологическим процессом вторичным по отношению к сердечно-сосудистой патологии и вызывается теми же причинами.

Исходя из патогенеза можно выделить несколько форм фиброза сердца.

1. Репаративный фиброз. При некрозе миокардиоцитов (инфаркт миокарда) происходит заместительная регенерация миокарда соединительной тканью с образованием рубца, который замещает структурный дефект и обеспечивает целостность стенки желудочков. В органах обладающих регенеративным потенциалом потеря паренхимы возмещается аналогичной тканью; в миокарде, который постнатально теряет свою пролиферативную способность, дефект может быть заполнен только соединительной тканью. Этот тип репаративного фиброза имеет защитный характер, сохраняя целостность органа; в этом случае антифибротическая терапия или спонтанная деградация коллагена приводит к редукции рубцов, расширению стенки сердца (аневризма), разрыв стенки с внутривнутриперикардальным кровоизлиянием (тампонада сердца).
2. Поствоспалительный фиброз. При миокардите происходит воспалительная пролиферация мезенхимальной ткани с диффузным интерстициальным фиброзом. Этиотропная и противовоспалительная терапия снижает воспалительную пролиферацию и вызывает регрессию фиброза.
3. Реактивный, компенсаторный фиброз. Гемодинамические факторы (гемодинамический стресс): перегрузка сердца сопротивлением (гипертоническая болезнь, стеноз внутрисердечных отверстий), объемная перегрузка сердца (валвулопатии) являются наиболее распространенными причинами сердечного фиброза. Фиброз сердца вызванный гемодинамическим стрессом является диффузным, интерстициальным и первоначально не сопровождается потерей миокардиоцитов; эта форма фиброза миокарда представляет физиологическую реакцию сердца на механический стресс и имеет изначально адаптивное значение. Компенсаторный характер реактивного фиброза заключается в том, что укрепление внеклеточной матрицы сохраняет целостность миокарда, подверженного

действию механических сил – гемодинамическому стрессу. Длительный гемодинамический стресс приводит к прогрессированию фиброза, чрезмерному утолщению внеклеточной матрицы, которая, на определенной стадии эволюции становится жесткой, неадаптивной, приводит к нарушению сердечного цикла, особенно диастолы с декомпенсацией и диастолической сердечной недостаточностью.

Патогенез реактивного фиброза миокарда

Реактивный фиброз миокарда является наиболее распространенной формой и важным патогенетическим фактором прогрессирования и неблагоприятного разрешения сердечно-сосудистых заболеваний.

Патогенез реактивного фиброза сердца связан с ремоделированием сердца: как синцитиального миокарда, так и внеклеточной матрицы сердца. В основе ремоделирования структур сердца лежит пластичность кардиомиоцита и пластичность фибробласта – основной клетки внеклеточной матрицы.

Пластичность кардиомиоцитов заключается в модификации клеточного фенотипа и структуры в соответствии с функциональными требованиями и выполняется по-разному: в дородовой период (и в течении нескольких недель постнатально) кардиомиоциты имеют способность к пролиферации, что обеспечивает онтогенетическое развитие сердца; в постнатальном онтогенезе кардиомиоциты безвозвратно теряют способность к пролиферации и выполняют пластичность только через клеточную гипертрофию (считается, что стимулы, которые антенатально вызывают пролиферацию кардиомиоцитов, постнатально вызывают только геномное перепрограммирование в направлении внутриклеточной гипертрофии).

Пластичность фибробласта заключается в модификации клеточного фенотипа и функции клетки в соответствии с требованиями модифицированной паренхимы и осуществляется на протяжении всего онтогенетического развития (как дородового, так и послеродового) путем пролиферации и транс-дифференциации фибробластов в миофибробласты.

Миофибробласт является клеткой-проводником миокардиосклероза; после геномной перезагрузки фибробласт приобретает новые фенотипические свойства: а) происходит активация и выход фибробласта из относительного покоя; б) пролиферация с ростом численности миофибробластов; в) экспрессия гладких мышечных волокон (*alfa-smooth muscle actin*); приобретение *alfa-smooth muscle actin* придает фибробласту подвижность и способность к интерстициальной миграции; г) синтезирует факторы роста (главный -TGF-beta 1) - профибротические медиаторы с аутокринной самоактивацией и паракринной активацией других покоящихся фибробластов с самоподдержанием фиброзного процесса; е) секреция хемокинов и привлечение циркулирующих клеток (фибробластов, лейкоцитов); ф) заключительный процесс - интенсификация синтеза коллагена I в обмен на коллаген III, чрезмерное накопление коллагена с изменением свойств внеклеточной матрицы. Таким образом, по сути, реактивный фиброз сердца представляет собой гипертрофию и ремоделирование внеклеточной матрицы.

Первоначально реактивный фиброз носит компенсаторный/защитный характер. Компенсаторная сущность гипертрофии внеклеточной матрицы при гиперфункции сердца является поддержание структуры миокарда в условиях перегрузки механическими силами. Физиологически механическое сопротивление синцития миокарда механическим силам ограничено в определенном диапазоне расширения. Так, диастолическое наполнение желудочков в покое составляет около 140 мл крови; в условиях чрезмерного диастолического наполнения при валвулопатиях объем желудочков может увеличиться до 180 мл, а длина саркомеров увеличивается с 2,2 мкм примерно на 25% - в этом диапазоне удлинения саркомеров сила сокращения желудочка увеличивается линейно - закон *Frank-Starling*. Когда оптимальная длина саркомера превышена, актиновые и миозиновые нити разъединяются с уменьшением силы сокращения (ограничения закона *Frank-Starling*). В этих условиях ограничение расширения желудочка и сохранение оптимальной длины саркомеров, а также функциональная компетентность миокарда могут быть обеспечены только интерстициальной соединительной тканью сердца, которая противостоит чрезмерному растяжению миокардиоцитов. Те же процессы осуществляются при перегрузке сердца давлением – было установлено, что и в этом случае действует закон *Frank-Starling*.

Согласно выполняемой функции, различают три структурных паттерна сердца: эутрофия – структура, которая обеспечивает функцию органа в физиологическом режиме; гипертрофия – структура, обеспечивающая гиперфункцию органа; гипотрофия – структура гипофункционального режима (например, старческая гипотрофия). Эти три паттерна устанавливаются параллельно в паренхиме и внеклеточной матрице: таким образом, процессы в сердце следует рассматривать не в последовательной эволюции (как считалось ранее - изначально гипертрофия миокарда, а затем фиброз сердца), а в параллельной эволюции, одновременно развивается гипертрофия миокарда и гипертрофия внеклеточной матрицы - интерстициальный реактивный фиброз. Таким образом, реактивный фиброз миокарда представляет де-факто гипертрофию внеклеточной матрицы параллельно с гипертрофией миокарда.

В этом контексте интерстициальный реактивный фиброз сердца, который ранее определялся как патологический процесс, следует рассматривать как компенсаторный/защитный процесс – компенсаторная гипертрофия матрицы, которая обеспечивает целостность и функцию гипертрофированного миокарда.

Реактивный фиброз сохраняет свой компенсаторный/защитный характер только до разумной количественной степени. На поздних стадиях патологии сердца процесс фиброза и гипертрофии внеклеточной матрицы становится неадаптивным и ограничительным фактором для диастолического наполнения желудочков – наступает диастолическая сердечная недостаточность.

Так как фиброз развивается параллельно гипертрофии миокарда, антифиброзная терапия неотделима от коррекции гемодинамики и устранения причин, которые привели к гипертрофии миокарда (нормализация артериального давления, пластика отверстий и сердечных клапанов и др.).

Патогенез реактивного фиброзного процесса в миокарде можно разделить на несколько этапов: фазу инициации, фазу исполнения, фазу усиления и заключительную фазу.

Фаза инициации – это активация покоящихся фибробластов и транс-дифференциация в активный клеточный фенотип – миофибробласты. Реактивный фиброз сердца начинается после

действия триггеров: стимуляция сердца объемом или давлением при валвулопатиях, стеноз внутрисердечных отверстий, артериальная гипертония. Триггеры активируют фибробласты с трансдифференциацией в миофибробласты. Основным фактором активации фибробластов является фактор роста TGF-beta1, выделяемый мезенхимальными клетками, миокардиоцитами, а также самими миофибробластами; факторы роста активирует другие фибробласты, а также самоактивируют миофибробласты - таким образом, процесс становится автокаталитическим и самоподдерживающимся.

Вторую волну активации фибробластов осуществляют локальные медиаторы, высвобождаемые активированными мезенхимальными клетками – гистиоцитами, макрофагами, мастоцитами - факторы роста, цитокины, ренин-ангиотензин-альдостерон интракардиальной системы, микро-РНК, галектин, эндотелин 1; эти медиаторы поддерживают фибробласты в активном состоянии - таким образом происходит непрерывная вторичная активация фибробластов.

Третьим путем активации сердечных фибробластов являются нейро-гормональные и гуморальные экстракардиальные факторы, вызванные системными гемодинамическими расстройствами: симпатно-адреналовая активация (эпинефрин, норэпинефрин), активация ренин-ангиотензиновой системы через почки (Ang II, альдостерон), продукты эндотелиальной дисфункции (эндотелин I), которые также активирует фибробласты.

Эффекторная фаза осуществляется активированными фибробластами - миофибробластами. Миофибробласты синтезируют в избыточных количествах коллагены и ингибиторы матричных металлопротеиназ – таким образом преобладает коллагеногенез над коллагенолизисом с чрезмерным накоплением коллагена во внеклеточном пространстве. Миофибробласты также изменяют соотношение синтезированного коллагена, с преобладанием коллагена типа I с толстыми, жесткими, трудно деградируемыми волокнами.

Фаза усиления фиброза продолжается на протяжении всего патологического процесса с тенденцией к самоподдержанию и самоусилению – процесс становится неконтролируемым и

неограниченным во времени. На этом этапе развития фиброз становится патологическим: повышается жесткость желудочковой стенки, ограничивается растяжимость и диастолическое наполнение – декомпенсированный фиброз, сердечная недостаточность с сохранением фракции систолического выброса; систолическая функция также ослабевает.

Заключительный этап фиброзного процесса характеризуется стабильным и необратимым ремоделированием внеклеточной матрицы и паренхимы, которые приобретают следующие характеристики:

1. накопление избыточного коллагена в межклеточном пространстве - увеличивается объем соединительной ткани в интерстиции миокарда с риском сердечных осложнений;
2. увеличивается соотношение коллагена типа I/III - повышается жесткость коллагеновой матрицы, снижается растяжимость и эластичность желудочковой стенки;
3. происходит перекрестное ковалентное связывание волокон коллагена - повышается жесткость коллагена и его устойчивость к деградации ферментами;
4. фиброз внеклеточной матрицы папиллярных мышц приводит к их растяжению и к относительной недостаточности клапанов, чрезмерной перегрузке желудочков объемом и последовательным снижением систолической функции;
4. фиброз предсердий и межжелудочковой перегородки с проаритмогенными эффектами: тахикардиями, фибрилляциями предсердий и желудочков, блокадами;
5. факторы приводящие к фиброзу (катехоламины, ангиотензин 2, альдостерон), а также нарушение взаимоотношений между матрицей и паренхимой приводят к апоптозу и некрозу миокардиоцитов.

Декомпенсированный фиброз сердца является последней, необратимой и практически неизлечимой фазой сердечно-сосудистых заболеваний, что приводит к фатальному разрешению. Это

диктует необходимость ранней диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, во избежание исхода в декомпенсированный фиброз.

Антифибротические натуральные механизмы

Органы обладают также естественными механизмами, которые противодействуют профибротическим факторам и, тем самым, предотвращают развитие фиброза. При сердечной недостаточности задействованы различные контрегуляторные антифибротические системы: инсулиноподобный фактор роста IGF (*Insulin-like growth factor 1, IGF-1*), вазодилаторные метаболиты (NO), простагландин P_g E₂ и простациклин PGI₂, натриуретические пептиды, в том числе предсердный и церебральный (ANP, BNP), адипокины, лептин и т.д. Ослабление антифибротических факторов является патогенным механизмом фиброза миокарда, а их активация служит для предотвращения и коррекции фиброза.

Клинические проявления фиброза миокарда

Исходом фиброза сердца является хроническая сердечная недостаточность в двух патогенетических формах: систолическая (с уменьшением фракции выброса) и диастолическая (с сохранением фракции выброса).

По данным Европейского общества кардиологии (*European Society of Cardiology*), сердечная недостаточность классифицируется как сердечная недостаточность с уменьшенной фракцией выброса (HFrEF; фракция выброса левого желудочка < 40%); сердечная недостаточность с сохранением фракции выброса (HFpEF; ≥50%) и сердечная недостаточность со средним значением фракции выброса (HFmrEF; 40–49%).

Фракция выброса – это процент перекачиваемой крови желудочком в систоле от объема конечной диастолической крови – в норме равна 50-70%. Долгое время считалось, что систолическая недостаточность является единственной патогенетической формой сердечной недостаточности; в настоящее время укоренился клинический синдром диастолической сердечной недостаточности с сохранением фракции выброса. Одновременно с увеличением заболеваемости гипертонией и

миокардиофиброзом, выявляется все больше случаев сердечной недостаточности с сохранением фракции выброса, с нарушением диастолической функции в сочетании с гипертрофией сердца.

Риск сердечной недостаточности с сохранением фракции выброса увеличивается с возрастом, при наличии сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь миокарда, гипертония, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром). Летальность от диастолической сердечной недостаточности составляет 1,3% - 17,5%. Форма диастолической сердечной недостаточности занимает высокие позиции в статистике госпитализации из-за декомпенсации сравнимые с систолической сердечной недостаточностью с уменьшенной фракцией выброса. Долгое время диастолическая сердечная недостаточность остается асимптоматической – без клинических проявлений. Статистические данные показывают, что в США 50% пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью, составляют случаи с сохранением фракции выброса (диастолическая недостаточность). Отметим, что риск летальности у пациентов с диастолической недостаточностью эквивалентен летальности среди пациентов с систолической недостаточностью.

Мониторинг и диагностика миокардиосклероза

Фиброз миокарда является ключевым патогенетическим фактором сердечной недостаточности, и оценка степени фиброза имеет важное значение для мониторинга динамики сердечной недостаточности и эффективности лечения.

Методы мониторинга динамики фиброза миокарда:

1. золотым стандартом оценки степени фиброза сердца является эндомикардиальная биопсия и гистологическая оценка структуры внеклеточной матрицы (общего объема коллагена, соотношение фракций коллагена I/III);
2. неинвазивный вариант заключается в определении толщины интерстициального пространства по магнитно-резонансному изображению; интерстициальный объем миокарда коррелирует с общим содержанием коллагена;
3. мониторинг биомаркеров фиброза в крови:

- a) пропептиды проколлагена и коллагена;
- b) уровень TGF- β 1;
- c) ингибиторы матричных металлопротеиназ (TIMP1);
- d) галектин 3;
- e) микро-РНК.

Принципы коррекции фиброзного процесса (антифиброзная терапия)

Что касается обратимости фиброза считается, что волокнистая ткань не является инертной, метаболически неактивной – в ней постоянно протекают процессы синтеза и деградации.

Соотношение этих двух процессов определяет динамику массы соединительной ткани: гомеостаз, атрофия либо гипертрофия. Устранение перегрузки, вызвавшей гипертрофию матрицы, приводит к положительному ремоделированию: уменьшению интерстициального коллагена. У пациентов с стенозом аорты после пластики отверстия происходит постепенное сокращение фиброза.

Положительное ремоделирование фиброза также наблюдается при лечении ингибиторами системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС).

Терапевтические принципы лечения фиброза сердца направлены на восстановление нормального отношения паренхима/внеклеточная матрица путем подавления профибротических факторов и стимулирования антифибротических факторов.

Терапевтическая тактика, апробированная в клинике:

1. устранение гиперфункциональных факторов, которые привели к гипертрофии миокарда и стромы (нормализация нагрузки сердца объемом и сопротивлением); является наиболее эффективным и методологически обоснованным методом;
2. ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и снижение уровня ангиотензина II - эффект этих средств ограничен уменьшением только ангиотензина II происшедшего из

печеночного ангиотензиногена, но не инактивирует ангиотензин II сердечного происхождения;

3. блокаторы рецепторов ангиотензина AT-II : подавляют действие как системного ангиотензина II, так и ангиотензина сердечного происхождения; эффект считается радикальным;

4. бета - адреноблокаторы;

5. антагонисты рецепторов альдостерона (спиронолактон) – устраняют эффекты альдостерона;

6. антагонисты эндотелиновых рецепторов.

Терапевтические средства на стадии разработки, доклинического и клинического тестирования:

1. уменьшение экспрессии в миокарде лизил-оксидазы – фермента, который вызывает перекрестное связывание коллагена; снижает жесткость и восстанавливает растяжимость желудочков;

2. вакцина против компонентов системы ренин-ангиотензин-альдостерон: против ренина, ангиотензина I и II, рецепторов AT 1;

3. ингибиторы фактора роста TGF β , регулятора фиброза - эффективны в экспериментальных моделях фиброза, но оказались токсичными и неэффективными в клинических испытаниях;

4. серрелаксин - агонист рецепторов релаксина 2 (*Relaxin* - гормон, который вызывает расслабление матки, тазовых связок и лобкового симфиза в родах; оказывает сосудорасширяющее действие, увеличивая синтез монооксида азота; эффективен как лекарство от сердечной недостаточности); подавляет активность фибробластов и выработку коллагена;

5. *anti-miR-21* – мишенью является микро-РНК 21 - уменьшает интерстициальный фиброз, уменьшает сердечную дисфункцию;
6. матричные ингибиторы металлопротеиназ - ингибируют патологическое ремоделирование сердца;
7. моноклональные антитела против TGF β - нейтрализуют все изоформы TGF- β ; эффективен, но токсичен;
8. ингибиторы неприлизина - *neprilizine* является нейтральной эндопептидазой, которая расщепляет антифибротические пептиды (натриуретические пептиды, брадикинин, адреномедулин, лептин); ингибирование неприлизина повышает уровень антифибротических пептидов, противодействует ремоделированию и фиброзу.

На данном этапе антифибротическая терапия не решает проблему обратимости фиброза; реальной является приостановка прогрессирования фиброза путем терапии сердечных заболеваний и коррекции гемодинамических расстройств.

III. Патофизиология бронхиальной астмы

Бронхиальная астма является одной из легочных патологий с исходом в хроническую обструктивную болезнь легких и пневмофиброз.

Бронхиальная астма не является патологией возникающей внезапно на фоне совершенного здоровья. Заболевание имеет нозологическую предысторию, вписанную в онтогенезе в виде конституционных особенностей организма (ЦНС, эндокринная система, иммунная система, обмен веществ, дыхательный аппарат), в виде предрасположенности к воспалительным и аллергическим патологиям, вклада перенесенных заболеваний – все вместе образуют почву для появления бронхиальной астмы. Это определяет существование множества патогенетических форм астмы, которые проявляются стереотипной клинической картиной - воспалением, повышенной чувствительностью и гиперреактивностью бронхов, обратимой бронхоспазмом и бронхообструкцией, ремоделированием бронхов с необратимым сужением, фиброзом легких. Эти патогенетические процессы последовательно развиваются в причинно-следственных отношениях, а

знание патогенетических закономерностей позволит остановить эволюцию болезни к конечному исходу. Без знания преморбидного фона и конкретного патогенеза астмы невозможна ни профилактика, ни эффективное лечение.

Бронхиальная астма (из гр., удушье) - болезнь, описанная еще Гиппократом.

В конце 20-го века произошло значительное увеличение заболеваемости и летальности от бронхиальной астмы. Это связано с ухудшением экологии, загрязнением атмосферы агрессивными и аллергенными примесями, употреблением пищи с консервантами, красителями, с ростом заболеваемости иммунодефицитами, внутриклеточной персистенцией вирусов и бактерий.

Под эгидой ВОЗ была разработана инициатива, представленная в Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 1995). Эта программа была одобрена на национальном уровне рядом стран. Обновленная версия программы GINA была опубликована в 2002 году.

Бронхиальная астма возникает на основе наследственной предрасположенности к аллергическим и воспалительным заболеваниям, часто сопутствует внелегочным аллергическим заболеваниям: аллергическому дерматиту, риниту, синуситам и др.

Старая концепция о бронхиальной астме как о переменной (преходящей) бронхиальной обструкции была изменена понятием хронического воспаления воздухопроводящих дыхательных путей, что вызывает бронхиальную обструкцию.

Современное определение заболевания: бронхиальная астма - хроническое воспаление воздухопроводящих путей, сужение и обструкция бронхиол с участием мастоцитов, эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов, которая проявляется гиперреактивностью бронхов с бронхоспазмом, эпизодами спонтанного удушья, астматическим статусом и респираторным дискомфортом с свистящим дыханием, экспираторной одышкой, кашлем, выделением специфической (эозинофильной) мокроты.

Эпидемиология бронхиальной астмы: по данным ВОЗ 4-10% населения мира страдает бронхиальной астмой.

Этапы развития бронхиальной астмы. Патогенетически бронхиальная астма проходит последовательно несколько дискретных стадий.

- I. Скрытый, преморбидный период - воспалительно-астматический бронхобструктивный фон – наличие скрытых биологических дефектов у явно здоровых людей с предрасположенностью к воспалению, аллергическим реакциям, бронхоспазму/бронхобструкции.
 - II. Состояние предастмы.
 - III. Клинически манифестная астма. Обратимый бронхобструктивный синдром.
 - IV. Хроническая обструктивная болезнь легких. Изменение бронхов. Необратимый бронхобструктивный синдром.
- I. Воспалительный, астматический, бронхообструктивный фон представляет собой наследственную или приобретенную морфо-функциональную предрасположенность воздухопроводящих путей к воспалению и констрикции/обструкции (провоспалительный, атопический, дисвегетативный, дисгормональный, дизиммунный фон). Конкретно бронхобструктивно-астматический фон имеет несколько компонентов.
- Наследственная предрасположенность к атопиям (аллергическим реакциям I типа) - способность организма к чрезмерной IgE продукции в ответ на действие экзогенных аллергенов - обнаруживается у 50% пациентов с астмой. Мутации были обнаружены в областях генома, участвующих в атопии в хромосомах 11,12 и 13 у больных бронхиальной астмой. Клиническая атопия проявляется также внелегочной аллергией - аллергическим ринитом, конъюнктивитом, атопическим дерматитом и др. Наличие этих патологий у родителей повышает риск развития астмы у детей.
 - Наследственная предрасположенность к бронхиальной астме - обнаруживается у 40-50% больных. Маркерами предрасположенности к астме являются гены, кодирующие комплекс

лейкоцитарных антигенов (HLA). Предполагаются мутации в генах регулирующие цитокиновый статус, гены синтеза IgE в хромосоме 5.

- Наследственная предрасположенность к бронхиальной астме определяемая геном альфа-цепи рецептора IL4 (IL-4RA) (ген IL-4Ra кодирует цепочку альфа-рецепторов для IL-4, что вызывает пролиферацию лимфоцитов и синтез IgE); является геном, ответственным за развитие аллергических реакций.
- Выявлен ген CC16 (*Clara Cells*) - аллели гена CC16 у гомозиготов вызывают предрасположенность к бронхиальной астме (примерно 10% населения).
- У детей, склонных к астме, преобладают мальчики из-за меньшего диаметра воздухопроводящих путей и гипертонуса бронхиального дерева; в период полового созревания и во взрослом населении чаще болеют девочки и женщины.

II. Предастма - этап в развитии бронхиальной астмы до первого приступа астмы. Выделены некоторые признаки предастмы: воспалительные заболевания бронхов и легких с признаками бронхообструкции; внелегочные аллергические состояния (вазомоторный ринит, крапивница, отек Квинке, мигрень); эозинофилия в крови и мокроте; предрасположенность к аллергическим заболеваниям.

Лечение предастмы рассматривается как ранняя профилактика клинической астмы и проводится теми же препаратами, которые используются в терапии астмы. Было установлено, что около 5-10% населения имеет признаки предастмы, и около 15% из них впоследствии заболевают астмой, несмотря на используемую терапию.

III. Клинически манифестная бронхиальная астма с гиперчувствительностью (*Hypersensitivity of the bronchi*, HSB) и гиперреактивностью бронхов (*hyperreactivity of the bronchi*, HRB). Проявляется бронхообструктивным синдромом.

Ключевым синдромом бронхиальной астмы является спазм и обструкция бронхиол на основе повышенной чувствительности и гиперреактивности воздухопроводящих путей. Клетки-эффекторы бронхиальной гиперреактивности (HRB) являются тучные клетки, базофилы, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, тромбоциты, эпителиальные клетки со своими медиаторами: гистамин, серотонин, тромбоцит-активирующий фактор (ФАТ), лейкотриены, простагландины (PG), химазы (триптаза), хемотаксические факторы для эозинофилов и нейтрофилов. Результатом действия этих астматических медиаторов является воспаление, клеточная инфильтрация бронхиальной стенки, повышение проницаемости сосудов и биологических мембран, отек, бронхиальная гиперсекреция, бронхоконстрикция/бронхообструкция.

Этиология и патогенез бронхо-обструктивного синдрома сложны, что позволило классифицировать бронхиальную астму на несколько патогенетических вариантов со стереотипной клинической картиной, но с специфической этиологией, патогенезом и методами коррекции.

Этиопатогенетически можно выделить несколько вариантов обструктивно-астматического синдрома.

1. **Аллергический (атопический) бронхообструктивный синдром** - atopическая бронхиальная астма с выявленным провоцирующим аллергеном, патогенез которой состоит в конституционно-наследственном иммунном дисбалансе с преобладанием аллергических реакций немедленного типа, чрезмерной секрецией IgE. Аллергическое воспаление воздухоносных путей вызывается медиаторами тучных клеток, макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов. Атопическая аллергическая реакция типа I является результатом дисбаланса между лимфоцитами Th1 (опосредуют клеточные иммунные и аллергические реакции типа IV) и лимфоцитами Th2, которые приводят к дифференциации B лимфоцитов в IgE-производящие плазматические клетки (частично IgG4). Считается, что аллергическая реакция с IgE имеет конституционный субстрат.

Патогенез atopической бронхиальной астмы включает иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую стадии.

Иммунологическая стадия (сенсibilизация) начинается с аэрогенного проникновения экзогенных аллергенов в воздухопроводящие пути. В качестве сенсibilизирующих аллергенов выделены следующие вещества:

- а) бытовые аллергены: бумажный порошок, шерсть, синтетические ткани, эпидермис животных, коровий помет, моча и экскременты грызунов, дафнии, грибы;
- б) пыльца растений - дуб, ива, береза, тополь, одуванчик, амброзия, полынь и др.;
- в) профессиональные аллергены - мука, латекс, красители, биотехнологические продукты;
- г) атмосферные загрязнители - промышленный дым, диоксид серы, сигаретный дым.
- е) инфекционные аллергены - вирусные респираторные инфекции (синцитиальный респираторный вирус), бактериальные инфекции;
- ф) пищевые аллергены - белки (овальбумин, лактальбумин), рыба, цитрусовые, консерванты, красители, стабилизаторы, ароматизаторы используемые в технологии пищевой промышленности;
- г) лекарства - антибиотики, ферменты, иммунные сыворотки, вакцины.

Аллерген попавший в легкие захватывается антигенпрезентирующими клетками в бронхиальной стенке (дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты), которые после процессинга и ассоциации с белками основного комплекса гистосовместимости (МСН II) представляется лимфоцитам Th2; лимфоциты секретируют ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, которые активируют В-лимфоциты. В-лимфоциты дифференцируются в плазмоциты синтезирующие иммуноглобулины IgE – иммуноглобулины атопических реакций. В то же время лимфоциты Th1, которые вызывают клеточные иммунные реакции и замедленные аллергические реакции IV типа подавляются. Иммуноглобулины E фиксируются на мембране клеток, которые обладают природными рецепторами Fc εRI для постоянного фрагмента IgE: мастоцитов, базофилов, макрофагов, эозинофилов.

Фиксация IgE на мембране этих клеток завершает стадию сенсibilизации и создают сенсibilизирующий субстрат для повторного контакта с аллергеном. Эта стадия протекает скрыто, без клинических проявлений; после установления состояния сенсibilизации, она может сохраниться на всю жизнь без явных внешних проявлений до повторного контакта с сенсibilизирующим антигеном.

Патохимическая и патофизиологическая стадии.

Эти две стадии невозможно отделить друг от друга: патохимическая стадия представляет собой высвобождение, активация или синтез биологически активных веществ, а патофизиологическая стадия – это ответ реактивных структур на эти вещества. Из этих соображений их следует рассматривать вместе.

Патохимическая/патофизиологическая стадии запускается после повторного вдыхании того же сенсibilизирующего аллергена. Патохимическая стадия начинается с взаимодействия между аллергеном и антиген-специфическими IgE фиксированных на мембране мастоцитов, базофилов, макрофагов, эозинофилов и протекает в две фазы: ранняя, немедленная и поздняя, отложенная фаза.

Немедленная фаза патохимической фазы наступает через 1-30 минут после взаимодействия аллергена с мастоцитами, отмеченными IgE и приводит к дегрануляции мастоцитов, экзоцитозу гранул, загруженных предварительно синтезированными медиаторами (гистамин, гепарин, триптаза, хемотаксические факторы). Наряду с мастоцитами в ранней фазе участвуют и базофилы, эмигрировавшие из крови в бронхиальную стенку. Так как дегранулированные мастоциты требуют времени для ресинтеза медиаторов и в течение нескольких часов они рефрактерны к действию аллергена, то именно базофилы, иммигрировавшие из крови (клетки биохимически идентичные мастоцитам) поддерживают аллергическое воспаление в бронхиальной стенке.

Немедленная бронхоконстрикция при аллергической астме осуществляется мастоцитарными и базофильными медиаторами.

Гистамин, высвобождаемый при дегрануляции мастоцитов из бронхиального дерева, вызывает сокращение бронхиальных миоцитов действием на гистаминергические рецепторы H₁. Гистамин также провоцирует вазодилатацию, гиперпермеабиллизацию кровеносных сосудов, отек, стимулирует секрецию бронхиальных желез, обладает хемокинетическим эффектом для эозинофилов и нейтрофилов, которые эмигрируют из крови в бронхиальную стенку и вызывают позднюю фазу.

Триптаза - протеолитический фермент, расщепляет и активирует комплемент по альтернативному пути с образованием активных фрагментов C3a, C5a – анафилатоксины с бронхоконстрикторным, сосудорасширяющим эффектом, повышают проницаемость сосудов, обладают хемотаксическим действием для эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов. Анафилатоксины C3a, C5a вызывают дегрануляцию несенсибилизированных мастоцитов и базофилов и, тем самым, вовлекают в процесс большое количество клеток с развитием острой воспалительной реакции. Триптаза расщепляет плазменные кининогены на активные кинины (брадикинин) с сосудорасширяющим, пермеабиллизующим и бронхоконстрикторным эффектом. Одновременно мастоцитами синтезируются бронхоконстрикторные медиаторы (PGF₂, PGF₂-альфа, тромбоксан A₂, лейкотриены C₄, D₄, E₄, фактор активирующий тромбоциты).

Таким образом, патофизиологическая ранняя фаза астмы после высвобождения и синтеза мастоцитарных/базофильных медиаторов на уровне бронхов проявляется спазмом гладких бронхиальных и бронхиолярных мышц, гиперсекрецией бронхиальных желез, вазодилатацией и повышением проницаемости сосудов, отеком. Клинически немедленная фаза приводит к бронхообструктивному синдрому с экспираторной одышкой с коротким вдохом и форсированным длительным выдохом, острой легочной эмфиземой, кашлем с эозинофильной мокротой, гипоксией с гиперкапнией, чувством удушья и нехватки воздуха, страхом смерти.

Поздняя патофизиологическая фаза (спустя 4-6 часов после ранней фазы) – осуществляется миграцией воспалительных клеток из сосуда в бронхиальную стенку, взаимодействием с аллергеном и выделением эозинофильных, нейтрофильных, макрофагальных медиаторов и цитокинов:

- эозинофилы высвобождают главный основной белок, катионные белки, нейротоксин, лейкотриены, фактор активирующий тромбоциты, хемотаксические факторы, ферменты - арильсульфатазу (деградирует лейкотриены), гистаминазу (деградирует гистамин), глюкуронидазу, коллагеназы. Эозинофилы синтезируют и секретируют LTC₄, LTD₄, LTE₄ (медленно реагирующее вещество анафилаксии (*slow-reacting substance of anaphylaxis*, SRS-A) с бронхоспастическим эффектом, который превышает бронхоспастический эффект гистамина в сотни раз, тромбоксаны с агрегантным эффектом, свободные радикалы. Медиаторы эозинофилов вызывают гипертрофию и ремоделирование бронхов, высвобождают ацетилхолин из холинергических нервных окончаний, которые впоследствии дегранулируют мастоциты и базофилы;
- нейтрофильные лейкоциты высвобождают активные протеазы с разрушением бронхиальных и паренхимальных структур (деградируют элластазу) с эмфиземой и фиброзом, реактивные соединения кислорода с окислительным стрессом, цитокины (IL-8), хемокины;
- альвеолярные макрофаги при бронхиальной астме составляют около 90% клеточной популяции бронхиальной стенки; макрофаги обладают рецепторами к IgE, выделяют фактор роста фибробластов и участвуют в ремоделировании (фибротизации) бронхов. Окончательными эффектами макрофагов являются острое воспаление, бронхоспазм, отек, бронхиальная гиперсекреция, бронхобструкция, возбуждение холинергических нервных окончаний, изменение эпителия, бронхиолярное ремоделирование;
- тромбоциты обладают рецепторами для Fc IgE; при взаимодействии с сенсibiliзирующими аллергенами тромбоциты активизируются и выделяют аллергические медиаторы: серотонин, Pg, LT, FAT, лизоцим, β-лизины, лизосомные ферменты, хемотаксические и стимулирующие факторы фагоцитоза, активаторы кининной и коагулянтной систем; из α-гранул высвобождаются β-тромбоглобин, фактор роста миоцитов.

Результатом патофизиологической фазы является аллергическое воспаление воздухопроводящих путей с развитием бронхобструктивного синдрома.

Аллергическая бронхиальная астма характеризуется астматической триадой: хроническим аллергическим воспалением, бронхиальной обструкцией, бронхиальной гиперреактивностью, а клинически – астматической пентадой: свистящим дыханием, одышкой, чувством стеснения в груди, кашлем, мокротой с эозинофилами.

2. **Псевдоаллергический** обструктивный синдром (неиммунная, псевдоаллергическая бронхиальная астма). Псевдоаллергические (ложные) реакции имеют те же клинические проявления, что и истинные аллергические, только у них нет аллергена в качестве триггера, они не основаны на взаимодействии аллергена и антитела, иммунологическая фаза отсутствует. Псевдоаллергические реакции начинаются с патохимической фазы: под действием различных неаллергических агентов происходит неспецифическое высвобождение воспалительных/аллергических медиаторов, которые провоцируют типичные признаки аллергических реакций: воспаление, бронхоконстрикцию/обструкцию.

Варианты псевдоаллергических бронхообструктивных реакций:

- неспецифическая (антиген-независимая) дегрануляция мастоцитов под действием химических раздражителей (дым, загрязняющие вещества, диоксид серы и др.); при дегрануляции мастоцитов высвобождается и синтезируется мастоцитарные медиаторы: гистамин, ПГ, LT, триптаза, эозинофильные и нейтрофильные хемотаксические факторы с типичными эффектами (общими также для атопических аллергических реакций) - бронхоконстрикция, острое воспаление, повышенная проницаемость кровеносных сосудов, отек, эозинофильная инфильтрация;
- неспецифическая, антиген-независимая активация комплемента по альтернативному пути, например, при наследственных дефектах комплемента (отсутствие ингибитора C1q), контрастные йодистые препараты; в результате активации комплемента образуются активные фрагменты C3a, C5a - анафилактоксины с сосудорасширяющим эффектом, с гиперпермеабиллизацией сосудов, отеком, хемотаксическим эффектом, неспецифической дегрануляцией мастоцитов; впоследствии из активированных мастоцитов выделяется

триптаза, которая замыкает порочный патогенетический круг активируя комплемент по альтернативному пути;

- эйкозаноидный бронхообструктивный синдром (аспириновая бронхиальная астма).

Эйкозаноиды - простагландины, простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены - являются биологически активными веществами, синтезированными из арахидоновой кислоты из состава мембранных фосфолипидов. Высвобождение арахидоновой кислоты из состава мембранных фосфолипидов происходит под действием фосфолипазы А2. Впоследствии арахидоновая кислота катаболизируется двумя способами с помощью двух ферментов: а) циклооксигеназы с синтезом простагландинов (PGD₂, PGE₂, PGF₂), простаглицлинов с антиагрегантным эффектом и тромбоксанов с проагрегантным эффектом для тромбоцитов и б) 5-липоксигеназы с синтезом лейкотриенов C₄, D₄, E₄. Клеточными источниками эйкозаноидов являются мастоциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы. Два простагландина имеют взаимно антагонистическое воздействие на бронхиальные миоциты: PGE₂ обладает эффектом бронхолитика, защищает бронхи от гиперреактивности; PGD₂ обладает эффектом бронхоконстриктора. Лейкотриены - смесь LTC₄, LTD₄ и LTE₄ называемая медленное вещество анафилаксии - обладает мощным бронхоконстрикторным эффектом, который превышает по интенсивности и продолжительности гистамин - стандарт бронхоконстрикторного вещества.

Физиологически в организме существует баланс между этими двумя группами эйкозаноидов, который поддерживает оптимальный тонус и калибр бронхов. Дисбаланс между бронхоконстрикторами (лейкотриенами) и бронхолитиками (простагландинами) с преобладанием первых является патогенетическим механизмом бронхобструкции. Таким образом, люди с конституциональным преобладанием 5-липоксигеназного пути и избытком лейкотриенов склонны к бронхоконстрикции. Агентами, провоцирующими приступ бронхиальной астмы у этих лиц, являются нестероидные противовоспалительные препараты, салицилаты, аспирин, анальгетики, которые подавляют циклооксигеназный путь с преобладанием липоксигеназного пути и бронхоконстрикторных лейкотриенов. Эта форма бронхиальной астмы называется аспириновой и проявляется клинической триадой: астма, непереносимость аспирина и нестероидных противовоспалительных препаратов,

поллипозный полисинусит. Таким образом, астмогенный механизм аспирина заключается в ингибировании циклоксигеназного пути (синтез бронходилататора ПГ), а арахидоновая кислота метаболизируется преимущественно по липооксигеназному пути с генерацией лейкотриенов.

3. Неспецифический бронхобструктивный синдром (холодовая бронхиальная астма, астма физического напряжения). Синдром основан на первичном повышении реактивности бронхов к физическим нагрузкам, холодному воздуху, запахам, погодным условиям (влажность, атмосферное давление, ветер). При субмаксимальной физической нагрузке провоцирующими факторами являются легочная гипервентиляция; дыхание через рот, охлаждение бронхов холодным воздухом (температура в альвеолах опускается ниже 37°C); высушивание альвеолярного воздуха (относительная влажность альвеолярного воздуха опускается ниже 100%). Под действием этих факторов повышается осмолярность и вязкость бронхиальной секреции; происходит механическое раздражение вагусных рецепторов с бронхоконстрикцией. Неспецифические факторы дегранулируют мастоциты с высвобождением бронхоконстрикторных и провоспалительных мастоцитарных медиаторов. Приступ астмы при физическом напряжении длится около 15-20 минут, после чего медиаторы деградируют; впоследствии мастоциты истощаются и становятся рефрактерными к действию провоцирующих факторов – период рефрактерности мастоцитов до восстановления (до ресинтеза) медиаторов длится примерно 45 минут, а полное восстановление мастоцитов и бронхиальной гиперреактивности наступает в течение 3-4 часов.

Гиперреактивность бронхов к холоду связана с гиперреакцией терморецепторов бронхиального эпителия TRPM8 - термочувствительных ионных каналов, которые индуцируются геном секреции муцина. Гиперпроизводство специфичного муцина MUC5B и MUC5AC вызывает обезвоживание и повышенную вязкость слоя бронхового геля, затрудняет удаление слизи и *clearance* бронхо-цилиарного конвейера и, в сумме, возникает бронхиальная обструкция.

Таким образом, патогенез неспецифической бронхобструкции заключается в активации и неспецифической дегрануляции мастоцитов, высвобождении бронхоконстрикторных и провоспалительных медиаторов.

4. Инфекционный бронхобструктивный синдром (инфекционная бронхиальная астма) с выявлением инфекционного сенсibiliзирующего фактора. Инфекционная бронхиальная астма заключается в сенсibiliзации инфекционными аллергенами: бактериями, вирусами, грибами и развивается на фоне предрасположенности к воспалительным заболеваниям (в том числе воздухоносных путей) и, в то же время, предрасположенности к бронхиальной астме.

В организме существует оптимальный баланс между провоспалительными системами (провоспалительные генетические программы с естественными рецепторами для молекул DAMP и PAMP, ядерным фактором NF- κ B, провоспалительными генами) и противовоспалительной программой, представленной глюкокортикоидными гормонами (кортизол), рецепторами GCS-R, противовоспалительными генами. Дисбаланс этих двух систем с преобладанием провоспалительного потенциала является почвой, на которой может развиваться воспалительная бронхиальная астма. Так как молекулярные механизмы воспаления и аллергии едины, это создает совместную воспалительную / аллергическую предрасположенность .

Еще одной площадкой для развития инфекционной бронхиальной астмы являются первичные и вторичные иммунодефициты с предрасположенностью к вирусным, бактериальным, аутоиммунным реакциям.

Инфекция и воспаление вызывают прямое повреждение воздухопроводящих путей возбудителем и сенсibiliзацию инфекционными аллергенами, повреждение бронхиального β_2 -адренергического аппарата с гиперсенситизацией бронхов к бронхострикторным агентам. Инфекционная бронхиальная астма также включает в себя механизмы гиперчувствительности замедленного типа (тип IV) с Т-лимфоцитами и их медиаторами (хемиотатические факторы для нейтрофилов, эозинофилов, лимфотоксины, активатор тромбоцитов), инфильтрация бронхов воспалительными клетками (нейтрофилами, эозинофилами, моноцитами).

Инфекционная астма протекает на фоне обструктивного бронхита рефрактерного к адреномиметическим бронхолитикам, зависит от стероидной терапии, связана с легочными

осложнениями (хроническая эмфизема) и внелегочными осложнениями (легочное сердце). Исходом инфекционной астмы является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

5. Холинергический обструктивный синдром (холинергическая астма) основан на симпатическом/парасимпатическом вегетативном дисбалансе на центральном или местном, бронхиальном уровне.

Расстройство центральной вегетативной нервной системы проявляется различными конституционными генотипами – симпатикотонией либо ваготонией. Люди с преобладанием парасимпатических (вагальных) эффектов проявляют бронхоконстрикторные, провоспалительные эффекты и в большей степени склонны к бронхиальной астме, чем люди с преобладанием симпатических (адренергических) влияний - противовоспалительные, бронхолитические.

При вегетативной бронхиальной астме расстройство нервной системы проявляется преобладанием местной парасимпатической нервной системы как следствие либо генетических дефектов, либо локальными патологическими изменениями вегетативной иннервации.

Парасимпатический бронхиальный нервный аппарат бронхиального дерева представлен эфферентными волокнами блуждающего нерва с ацетилхолиновой медиацией, которые иннервируют кровеносные сосуды, бронхиальные мышцы, бронхиальные железы, субэпителиальные мастоциты. Холинорецепторы клеток-эффекторов представлены типами M1, M2 и M3.

Нейроны интрамуральных парасимпатических ганглиев оснащены рецепторами M1 со стимулирующим действием на эффекторы – сокращением бронхиальных мышц, стимуляцией бронхиальной секреции, вазодилатацией.

Стимуляция M3 - холинорецепторов на бронхиальных миоцитах (преимущественно большие бронхи) оказывают бронхоконстрикторный эффект - активирует гуанилатциклазу - увеличивает уровень внутриклеточного циклического гуанозина монофосфата (сGMP) –

увеличивает сцепление актина и миозина в актомиозине - происходит сокращение мускулатуры бронхов. Ацетилхолин в синаптической щели расщепляется ферментом ацетилхолинэстераза, который прекращает действие медиатора; соответственно, ингибиторы холинэстеразы продлевают жизнь и действие ацетилхолина и тем самым усиливают его эффекты.

Стимуляции M3 - холинорецепторов расположенных на мастоцитах вызывает их дегрануляцию и, тем самым, запускают острое воспаление; бронхиальные железы реагируют на возбуждение M3 рецепторов увеличением секреции бронхиальной слизи и бронхобструкцией; кровеносные сосуды расширяются с гиперемией, увеличением проницаемости, отеком.

M2 - ингибирующие холинорецепторы являются ауторецепторами – они иннервируют сами холинергические окончания приходящие к клеткам-эффекторам и подавляют холинергические бронхоконстрикторные эффекты, вызывают бронхорелаксацию. У здоровых людей селективная активация ауторецепторов холинергическими агонистами подавляет холинергический рефлекс бронхоконстрикции; у лиц с бронхиальной астмой этот ответ отсутствует, что указывает на то, что при бронхиальной астме возникает нарушение функции ауторецепторов M2.

Таким образом, гипертонус холинергической системы возможен посредством четырех механизмов: повышенная холинергическая активность, повышенная плотность холинорецепторов M3 на миоцитах, ингибирование ацетилхолинэстеразы, дефекты либо ингибирование рецепторов M2 на холинергических нервных окончаниях.

Резюмируя изложение холинергического бронхобструктивного синдрома отметим, что патогенезом этого варианта астмы является преобладание бронхотропного воздействия ацетилхолина над адренотропными эффектами с бронхоконструкцией, гиперсекрецией бронхиальной слизи и бронхообструкцией, дегрануляция мастоцитов с развитием острого воспаления.

6. Гипоадренергический обструктивный синдром (гипоадренергическая бронхиальная астма)

основан на дисбалансе центральной вегетативной нервной системы - снижение симпатического тонуса и адренергических эффектов на бронхи.

Симпатический нервный аппарат бронхиального дерева представлен эфферентными симпатическими волокнами, происходящие из симпатических ганглиев с постганглионарной норадреналиновой медиацией. Симпатические волокна непосредственно иннервируют кровеносные сосуды и бронхиальные железы, в то время как бронхиальные миоциты не имеют симпатической иннервации и не реагируют на нейро-рефлекторную адренергическую стимуляцию. В то же время, бронхиальные миоциты оснащены адренорецепторами β_1 -, β_2 - и α , которые реагируют на надпочечниковые катехоламины (преимущественно на адреналин) доставляемые кровью.

В бронхиальной мускулатуре преобладает β_2 - адренорецепторы – они превышают в 3 раза β_1 -адренорецепторы; альфа-1 адренергических рецепторов мало и практически не влияют на тонус бронхиальных миоцитов у здоровых особей. Стимуляция β_2 -адренорецепторов адреналином снижает реактивность бронхов, стимулирует аденилатциклазу, повышает внутриклеточную концентрацию циклического аденозин-монофосфата (сАМФ) - стимулирует Са, Mg-зависимую АТФ-азу - удаляет Са из гиалоплазмы - разъединяет актомиозин - происходит расслабление бронхиальных мышц с бронходилатацией. Стимуляция β_2 -адренорецепторов секреторных клеток уменьшает секрецию и, одновременно, увеличивают бронхиальный слизисто-цилиарный клиренс.

Примечательно, что β_2 - адренорецепторы не имеют существенного бронходилататорного эффекта у здоровых людей, но у лиц с бронхиальной астмой снижают реактивность бронхов и устраняет бронхоконстрикцию, что указывает на морфо-функциональные изменения бронхиального адренергического аппарата при бронхиальной астме. При бронхиальной астме также возникает нарушение соотношения между бета- и альфа-адренергическими рецепторами с преобладанием альфа-рецепторов с бронхоспастическим эффектом.

Причинами бронхиального адренергического гипотонуса являются наследственные дефекты, воспаление (разрушение бета-рецепторов), прямое поражение β_2 - адренорецепторов инфекционными факторами (напр., синцитиальный респираторный вирус - распространенная вирусная инфекция у маленьких детей с повреждением дистальных воздухоносных путей - бронхолит), аутоаллергия с антирецепторными аутоантелемами, гипоксемия и ацидоз, которые снижают чувствительность адренорецепторов к адреналину, передозировка симпатомиметиков, что приводит к адренергической десенситизации (уменьшение количества адренергических рецепторов через *feed-back*). Все перечисленное оправдывает использование агонистов β_2 - адренорецепторы в качестве терапевтического средства первой линии при бронхиальной астме.

Таким образом, патогенез бронхобструктивного синдрома при симпатическом адренергическом гипотонусе заключается в отсутствии бронхорасширяющего, бронхолитического, противообструктивного, противовоспалительного действия катехоламинов.

7. Пептидный бронхиальный синдром (пептидная бронхиальная астма). Помимо холинергического и адренергического бронхиального нервного аппарата, бронхи оснащены неадренергическим/нехолинергическим нервным аппаратом (НАНХ) с пептидной медиацией (пептидергическая система). Пептидергический аппарат бронхов представлен эфферентными пептидными нервными волокнами С, которые достигают легкие в составе блуждающего нерва. Нервные окончания биохимически неоднородны: одни синтезируют бронхолитические пептидные медиаторы (вазоактивный кишечный пептид, VIP), другие - бронхоконстрикторные медиаторы (тахикинин - вещество Р, нейрокинин А). Миоциты обладают рецепторами для обеих групп медиаторов (VIP, вещество Р, нейрокинин А), а конечный эффект будет зависеть от соотношения медиаторов – бронхоконстрикция либо бронходилатация.

Дисбаланс между провоспалительными/бронхоконстрикторными пептидами является основой патогенеза пептидного бронхообструктивного синдрома. Красноречивым фактом в пользу этой концепции является бронхолитический и бронхопротекторный эффект экзогенного вазоактивного кишечного пептида (VIP), вводимого пациентам с бронхиальной астмой.

Дисбаланс про- и противовоспалительных пептидов (вещество P, нейрокинин A/ VIP) в

пользу провоспалительных вызывает нейрогенное воспаление бронхов.

Патогенез нейрогенного воспаления состоит из следующих механизмов:

- дефекты ингибиторных систем с уменьшением бронходилататора (VIP), инактивация VIP пептидазами, антителами против VIP;
- избыток провоспалительных пептидов (вещество P, нейрокинин A);
- так как бронхиальные эпителиоциты разрушают пептиды, повреждение слизистой оболочки бронхов приводит к накоплению и усилению эффекта нейропептидов, высвобождаемых из нервных волокон.

Таким образом патогенез пептидного обструктивного синдрома включает в себя действие избыточного вещества P и нейрокина А с бронхоконстрикцией, гиперемией, увеличенной проницаемостью сосудов с отеком, гиперсекрецией слизи, привлечением воспалительных клеток с эффектами вторичных медиаторов.

8. Гипокортикоидный бронхобструктивный синдром (гипокортикостероидная бронхиальная астма).

Глюкокортикостероиды (кортизол), синтезированные сетчатой зоной коры надпочечников, поступают с кровью к бронхиальным миоцитам, которые обладают рецепторами для глюкокортикостероидов (GCS-R) - взаимодействие с GCS-R оказывает противовоспалительное действие и потенцируют симпатомиметические эффекты: расширяют бронхи, суживают бронхиальные сосуды, стимулируют синтез и увеличивают количество адренорецепторов на миоцитах, ингибируют ферменты деградирующие катехоламины - MAO и КОМТ. Окончательный эффект кортизола является противовоспалительным, противоаллергическим, бронхолитическим по следующим механизмам: спазм сосудов и уменьшение отека; подавление синтеза провоспалительных цитокинов, стабилизация мастоцитов, базофилов и уменьшение высвобождения провоспалительных медиаторов, подавление регенерации и иммиграции эозинофилов и нейтрофилов в бронхиальную стенку, подавление секреции эндотелина I с бронхоконстрикторным, провоспалительным и фиброгенетическим действием, подавление фосфолипазы A2, циклоксигеназы II

и синтеза нейтральной эндопептидазы, которая расщепляет ET-1 и брадикинин. Кортизол подавляет экспрессию ICAM-1, E-селектина; препятствует выработке провоспалительных интерлейкинов IL - 1b, 2,3, 4,5,6,8,13, TNF-альфа; стимулирует синтез противовоспалительного ИЛ-10, подавляет макрофаги и фибробласты и предотвращает воспаление и ремоделирование (фиброзирование) бронхов.

Патогенез бронхиальной астмы при недостаточности GCS состоит в большей выраженности воспалительной реакции, гиперактивности бронхов с бронхоспазмом и стероидной зависимости.

9. Дизовариальный бронхобструктивный синдром (дизовариальная, гиперэстрогенная бронхиальная астма).

Женские половые гормоны оказывают противоположное воздействие на бронхи: прогестерон стимулирует β 2-адренорецепторы и синтез PGE2 с бронхолитическим эффектом; эстрогены стимулируют холинергические окончания с бронхоспазмом, ингибируют ацетилхолинэстеразу, стимулируют секреторные клетки с бронхиальной гиперсекрецией и вызывают гипертрофию желез, стимулируют высвобождение гистамина из мастоцитов и базофилов, снижают активность β 2-адренорецепторов, стимулируют синтез PGF2-alfa (бронхоконстрикторный эффект). Расстройство эндокринной системы с преобладанием эстрогенов над прогестероном является основой патогенеза дизовариальной бронхиальной астмы. У женщин с этим типом бронхиальной астмы обострение заболевания происходит в конце месячного цикла, во время менструации и в период менопаузы; иногда бронхиальная астма у женщин начинается в климактерическом периоде.

Таким образом, патогенез дизовариального бронхообструктивного синдрома заключается в недостаточности прогестерона и избытке эстрогенов с антиадренергическими эффектами - бронхоспазм, бронхообструкция, воспаление бронхов.

10. Аутоиммунный бронхобструктивный синдром (аутоиммунная бронхиальная астма).

Аутоиммунный бронхообструктивный синдром представляет собой выработку антиядерных, противолегочных, противомиоцитарных, анти- β -адренорецепторных аутоантител. Аутоиммунная астма

составляет 0,5-1% всех случаев бронхиальной астмы, характеризуется тяжелым течением и устойчивостью к глюкокортикостероидам.

Патогенез аутоиммунного обструктивного синдрома основан на аутоаллергических реакциях III и IV типов.

В крови обнаружены противолегочные антитела и циркулирующие иммунные комплексы. Высокая концентрация иммунных комплексов истощает систему комплемента и превышает фагоцитарную способность макрофагов – в результате избыток иммунных комплексов пропитывает субэндотелиальный и субмукозальный слой бронхов, локально активируют комплемент по классическому пути с образованием активных анафилатоксических фрагментов C3a, C5a, которые дегранулируют тучные клетки и вызывают острое воспаление бронхов.

В варианте поздней аутоаллергической реакции IV типа легочные антигены сенсибилизируют T-цитотоксические лимфоциты, которые через специфические лимфокины (лимфотоксины, перфорины, гранзимы) вызывают диструкцию, воспаление, спазм и обструкцию бронхов.

В патогенезе аутоиммунной бронхиальной астмы, как и любой форме астмы, патогенетическое значение имеет также изменение легочного эпителия, который выделяет провоспалительные цитокины (IL-8, TNF-альфа), хемокины, которые привлекают из крови моноциты, T-лимфоциты, синтезируют эндотелин с бронхо- и сосудосуживающим эффектами. Физиологически легочный эпителий синтезирует окись азота (NO), которая стимулирует гуанилатциклазу, синтез cGMP с бронхо- и вазорелаксацией; однако, при бронхиальной астме оксид азота взаимодействует с кислородным супероксидом, генерируемым воспалительными клетками, с образованием пероксинитрита, который изменяет эпителий, белки, липиды, эндотелий, агрегирует тромбоциты, стимулирует воспаление; увеличение в выдыхаемом воздухе монооксида азота является маркером бронхиальной астмы.

Проявления бронхобструктивного синдрома.

Бронхобструктивный синдром любого происхождения имеет стереотипные проявления. До структурного ремоделирования бронхов бронхобструктивный синдром проявляется обратимыми

при лечении функциональными явлениями - воспалением, бронхоспазмом, отек, гиперсекрецией слизи, клеточной инфильтрацией. Основными проявлениями являются бронхоконстрикция/обструкция, сужение воздухопроводящих путей и их повышенное аэродинамическое сопротивление, вызванное следующими механизмами:

- спазм гладкой бронхиальной мускулатуры (по закону Пуазейля сопротивление бронхов увеличивается в четвертой степени по отношению к уменьшению радиуса бронхов);
- при форсированном выдохе происходит динамическое сжатие мелких бронхов (экспираторный коллапс), так как бронхиолы с диаметром 1-5 мм не имеют хрящевой подложки и спадаются, если внутригрудное давление превышает внутрибронхиальное давление;
- отек слизистой оболочки и утолщение бронхиальной стенки;
- гиперсекреция и гипервязкость бронхиальной слизи;
- недостаточность муко-цилиарной системы слизистой оболочки бронхов: слизистая оболочка представлена цилиарным эпителием, секреторными клетками и перилимфарной жидкостью. Хотя производство бронхиальной слизи происходит непрерывно в количестве около 100-150 мл / 24 часа, это не вызывает ни кашля, ни образования мокроты. Цилиарная эпителиальная клетка оснащена 200 ресничками, которые колеблются 15 раз в секунду, обеспечивая очистку воздухопроводящих путей от примесей. При бронхиальной астме происходит замена цилиарного эпителия на ацилиарные клетки одновременно с гиперсекрецией слизи, недостаточностью цилиарного аппарата с накоплением избыточной слизи в бронхах;
- образование в бронхиолах слизистых пробок, состоящих из слизи, слущенного эпителия, эозинофилов, кристаллов Шарко-Лейдена из эозинофильного белка Галектин-10 (Gal10); кристаллы Шарко-Лейдена присутствуют также в тканях у пациентов с эозинофильными расстройствами;

- воспаление и инфильтрация бронхиальной стенки эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами.

На поздних стадиях бронхиальной астмы, как следствие длительного воспаления происходит ремоделирование бронхов – необратимые структурные изменения с резистентностью к лечению.

Ремоделирование бронхов включают в себя следующие механизмы:

- полем для бронхиального ремоделирования представляют гены, которые определяют тяжесть и хронизацию бронхиальной астмы: ген альфа-цепи рецептора IL4 (IL-4RA) (ген IL-4Ra кодирует альфа-цепочку рецепторов для IL-4, что вызывает пролиферацию лимфоцитов и синтез IgE); этот ген, ответственен за развитие аллергических реакций; ген CC16 (*Clara Cells*) - были выявлены аллели гена CC16, которые у гомозиготов вызывают предрасположенность к бронхиальной астме (примерно 10% населения);
- гипертрофия секреторных клеток;
- гиперплазия бронхиальных желез;
- гипертрофия мышечного слоя бронхов;
- замена цилиарного эпителия (клетки Клары) ацилиарными клетками;
- фиброз бронхиальной стенки;
- утолщение ретикулярной базальной мембраны;
- ангиогенез;
- превращение фибробластов в миофибробласты с фиброзом и последующим ремоделированием альвеол;
- чрезмерный синтез внеклеточных матричных белков (коллаген, фундаментальное вещество).

Ремоделирование бронхов опосредовано факторами роста (основной - TGF-beta1), цитокинами, хемокинами, выделяемыми эпителиоцитами, воспалительными клетками, фибробластами, миофибробластами. Лимфоциты и паренхимальные клетки выделяют активин А – многофункциональный цитокин из суперсемьи ростовых трансформаторов β с ролью в гистогенезе и

репарации тканей. Мастоциты субэпителиального слоя производят активин А, что приводит к пролиферации гладких миоцитов.

Клинические проявления бронхиальной астмы развиваются по-этапно.

Первая фаза приступа, которая возникает при контакте с экзогенным аллергеном, при обострении респираторной инфекции, при физической нагрузке проявляется предвестниками (царапание в горле, чихание, кашель, слезотечение, тяжелое дыхание).

Вторая фаза – полное проявление – одышка, короткие вдохи, трудный, форсированный, долгий выдох с свистящими хрипами, удушьем, ощущением недостатка воздуха. Из-за бронхиальной обструкции и затрудненного выдоха, происходит задержка воздуха в альвеолах на выдохе - возникает острая эмфизема легких.

В фазе разрешения под действием бронхорелаксатной терапии уменьшается одышка, возникает кашель с вязкой, стеклянной мокротой, которая содержит конгломераты с «слепками» бронхов, в мокроте – кристаллы Шарко-Лейдена, эозинофилы.

Характеристика внешнего дыхания при бронхиальной астме:

- увеличивается аэродинамическое сопротивление бронхов;
- уменьшается легочная вентиляция – гиповентиляция;
- уменьшается соотношение вентиляция/перфузия;
- короткий вдох, форсированный, продолжительный выдох – экспираторная одышка;
- увеличивается энд-экспираторный объем легких;
- увеличивается остаточный объем, уменьшается жизненная емкость легких, уменьшается резерв выдоха;
- уменьшается минутный объем дыхания;
- снижается максимальная скорость выдоха;
- гиперфункция и чрезмерные усилия дыхательных мышц, участие в дыхании вспомогательных дыхательных мышц;

- кашель с вязкой эозинофильной мокротой,;
 - гиперэрация легких (острая или хроническая эмфизема);
 - свистящие хрипы, принудительное положение тела;
 - гипоксия с гиперкапнией, респираторный ацидоз;
- акроцианоз.

Нарушения кровообращения в малом круге:

- альвеолярная гипоксия вызывает рефлекторный спазм артериол малого круга с прекапиллярной легочной гипертензией;
- фиброз сосудов малого малого круга уменьшает емкость сосудов и увеличивает сосудистое сопротивление ;
- прекапиллярная гипертензия малого круга вызывает гиперфункцию сопротивлением правого желудочка, его гипертрофию с последующей недостаточностью;

При бронхиальной астме без ремоделирования бронхов обструкция носит функциональный характер, преходящий, обратима спонтанно либо под действием лечения; при хронической обструктивной болезни легких обструкция носит органический, стойкий характер и резистентна к терапии.

Терапевтические принципы:

Терапия бронхиальной астмы зависит от этио-патогенетической формы, но так как обструктивный синдром имеет общие патогенетические механизмы, некоторые терапевтические принципы применимы во всех случаях:

- устранение факторов риска - контакта с аллергенами, неспецифическими раздражителями, флогогенными факторами;
- экстренная терапия обструктивного приступа: β_2 - агонисты; холиноблокаторы (атровент); метилксантины (эуфиллин); местные и системные глюкокортикостероиды;

- поддерживающее лечение: β_2 -адреномиметики; стабилизаторы тучных клеток (кромоны); глюкокортикостероиды – местно или системно; антагонисты рецепторов лейкотриенов (монтелукаст); моноклональные антитела против цитокинов, интерлейкинов; моноклональные антитела против IgE (omalizumab - фиксация IgE в крови);
- аллерген-специфическая иммунотерапия (только под контролем врача в специально оборудованных кабинетах): гипосенсибилизация путем внутридермального введения специфического сенсибилизирующего аллергена, в плавно возрастающих дозах; в результате иммунологический баланс сдвигается в пользу Th1c уменьшением провоспалительных цитокинов и увеличением противовоспалительного ИЛ-10; уменьшается синтез IgE и синтезируются блокирующие IgG, которые связывают аллерген в крови и предотвращает взаимодействие с сенсибилизированными тучными клетками;
- бронхолитики – разжижают мокроту, облегчают отхаркивание и очищение бронхов;
- антибактериальная и противовоспалительная терапия.

IV. Патопатология пневмофиброза

Легочный фиброз является заключительной стадией многих легочных заболеваний и характеризуется избытком внеклеточной матрицы и уменьшением паренхимы, разрушением архитектуры легких и дыхательной недостаточностью.

Легочный фиброз является конечным исходом различных воспалительных заболеваний легких с заменой легочной паренхимы коллагеновыми волокнами. Фиброзная ткань вызывает уплотнение легких, снижает растяжимость и эластичность альвеол, уменьшает альвеолярное пространство с вентиляционной дыхательной недостаточностью, дезорганизует внеклеточную матрицу и затрудняет альвеоло-капиллярную диффузию с диффузионной недостаточностью. Фиброз альвеолярных капилляров уменьшает емкость легочного круга кровообращения, повышает сопротивление кровотоку, увеличивает давление в малом круге - возникает прекапиллярная легочная

гипертензия, чрезмерная нагрузка на правый желудочек, гипертрофия, фиброз правого желудочка, правая сердечная недостаточность (хроническое легочное сердце).

Смешанная дыхательная недостаточность (вентиляционная, диффузная, перфузионная) вместе с кардиогенной недостаточностью кровообращения приводит к фатальному исходу легочного фиброза.

С учетом этиологии выделяют две формы пневмофиброза: а) с установленной причиной и без точно установленной причины – идиопатический пневмофиброз.

Установленные причины легочного фиброза

Легочный фиброз является осложнением других заболеваний легких с определенной этиологией. Установленные причины легочного фиброза многочисленны:

1. лекарственные препараты - амиодарон (антиаритмический, антиангинальный); нитрофураны, цитостатики (метотрексат);
2. ионизирующее излучение - лучевая терапия опухолей с грудной локализацией;
3. корпускулярные атмосферные загрязнители - угольная пыль, металлы, силикаты, асбест - вызывают воспалительные легочные патологии с общим названием пневмокониоз;
4. ингаляционные аллергены (растительные, животные, бытовые, профессиональные) - вызывает хроническое аллергическое воспаление, бронхиальную астму;
5. табачный дым;
6. аутоиммунные заболевания - коллагенозы, склеродермия, красная волчанка, сахарный диабет и др.;
7. легочные инфекции - хронический интерстициальный альвеолит;
8. специфические заболевания легких (муковискодоз, саркоидоз, туберкулез).

Общим эффектом всех перечисленных этиологических факторов является способность повреждать легкие с последующим воспалением и аномальной, негемеостатической гиперрегенеративной репарацией с выработкой избыточной соединительной ткани (коллагена),

которая инфильтрирует (уплотняет) легкие, искажает архитектуру органа (патологическое ремоделирование), нарушает функции и приводит к функциональной недостаточности.

Общий патогенез фиброза легких

1. Физиологическим прототипом фиброзного процесса является репарация альвеолярного эпителия после повреждения, которая происходит в соответствии со структурой и физиологией легких. Альвеолярный эпителий состоит из специфических клеток – альвеолоцитов (альвеолярный эпителиоцит), базальной мембраны и внеклеточной матрицы, которая отделяет эпителий от кровеносных сосудов. Альвеолярный эпителий состоит из двух фенотипов эпителиоцитов - I и II типа. Альвеолоциты типа I – это дифференцированные клетки с функцией диффузии газов. Другие функции включают выработку природных факторов иммунитета. Эпителиоциты II типа являются недифференцированными клетками, предшественниками эпителиоцитов I – при повреждениях они дифференцируются в эпителиоциты I с ролью восстановления потерянного эпителия. Еще одной важной функцией эпителиоцитов II типа является синтез сурфактанта – именно, сурфактантных белков А,В,С и фосфолипидов.

Процесс регенерации альвеолярного эпителия следует по двум различным сценариям в зависимости от характера вредного фактора и продолжительности его действия - однократное действие, «один удар» или повторное действие, «многократные удары». Во всех случаях начало репарации проходит одинаково.

Начало репарации при однократном действии вредного фактора заключается в следующем. Вредный фактор одновременно изменяет эпителий и внеклеточную матрицу, и процесс регенерации заключается в восстановлении обеих структур. Вследствие повреждения альвеол эпителиоциты II типа размножаются и дифференцируются в эпителиоциты I типа и, тем самым, восстанавливают потерянные эпителиоциты и целостность альвеолярного эпителия.

Восстановление внеклеточной матрицы обеспечивается резидентными фибробластами. Регенерация внеклеточной матрицы проходит по универсальной генетической программе, которая имеет решающее значение в органогенезе в период эмбрионального развития, но также сохраняется в физиологических процессах восстановления в послеродовой период.

Источником регенерации межклеточной матрицы являются резидентные фибробласты. Фибробласты являются основными мезенхимальными клетками во внеклеточной матрице альвеолярного эпителия. Физиологически альвеолярные фибробласты находятся в состоянии относительного покоя, поддерживают количественный и качественный гомеостаз внеклеточной матрицы путем синтеза белков (преобладают коллагены разных типов - I, III, IV, эластин, фибронектин) и основного вещества (протеогликаны, глюкозаминогликаны). Клиренс матрицы регулируется фибробластами экспрессией ферментов синтеза элементов матрицы, деградирующих ферментов (металлопротеиназы) и ингибиторов металлопротеиназ. Баланс этих факторов поддерживает гомеостаз внеклеточной матрицы; дисбаланс с преобладанием синтеза и ингибированием деградации приводит к чрезмерному накоплению матрицы – фиброзу органа. При повреждении легких происходит активация покоящихся фибробластов и превращение в миофибробласты, которые осуществляют процесс репарации матрицы.

При повреждении легких включаются и другие репаративные процессы – генерация дополнительных фибробластов из альвеолоцитов и эндотелиоцитов. Эпителиально-мезенхимальная транзиция (ЭМТ) или транс-дифференциация – это превращение эпителиальных клеток в активные фибробласты (миофибробласты) продуцирующие элементы внеклеточной матрицы. Отметим, что это явление обратимо, двунаправленно – возможен мезенхимально-эпителиальный переход. В кровеносных сосудах происходит процесс транс-дифференциации эндотелиоцитов в фибробласты – эндотелиально-мезенхимальный переход (EndMT).

Эпителиально-мезенхимальная транзиция является проявлением пластичности эпителиальных и мезенхимальных клеток - способности преобразовываться друг в друга. Во

время трансформации эпителиальные клетки теряют эпителиальный фенотип и приобретают мезенхимальный фенотип и наоборот. Клетки с эпителиальным фенотипом обладают следующими свойствами: они взаимно прикрепляются боковыми поверхностями молекулами межклеточной адгезии (Е-кадерин, катенин, актин), образуя непрерывный слой и также прикрепляются к базальной мембране интегринами, образуя последовательный непрерывный трехмерный слой клеток – альвеоло-капиллярный барьер с избирательной проницаемостью. Еще одной характеристикой эпителиальных клеток является апикально-базальная полярность: различаются два клеточных полюса – апикальный полюс, который соприкасается с альвеолярным воздухом и базальный полюс, который через базальную мембрану контактирует с внеклеточным мезенхимально-стромальным пространством. При этом эпителиоциты архитектурно строго расположены, занимают стабильное фиксированное положение, без возможности передвижения и миграции.

Мезенхимальные клетки любого происхождения и в любых органах, в отличие от эпителиальных клеток, не имеют строго определенного положения в органе, не образуют межклеточных соединений, обладают подвижностью и способностью к передвижению - свободно перемещаются во внеклеточном пространстве и на расстоянии, мигрируя в другие органы. Мезенхимальные клетки неполярны – плазмолемма обладает однородными свойствами по всей поверхности.

Превращаясь в мезенхимальную клетку, эпителиоцит отсоединяется от других соседних клеток и от базальной мембраны, экспрессирует *альфа-SMA (Alpha-smooth muscle actin)*, становится мобильным, проникает и свободно перемещается в интерстициальном пространстве и удаленно в другие органы.

Стоит отметить общую биологическую значимость эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМТ) и патогенетическую роль этого процесса в инвазивном росте и метастазировании эпителиальных злокачественных новообразований. Злокачественность эпителиоцита также включает в себя ЭМТ – трансформацию фиксированной клетки в подвижную, способную отделяться от

эпителиального пласта, проникать в интерстициальное пространство, мигрировать в пределах органа (инвазивный рост) и эмигрировать на расстояние – метастазировать.

Особенности физиологической репарации и патологического фиброза.

Репаративный процесс индуцированный повреждением легких может завершиться восстановлением поврежденных структур либо фиброзом органа. Это зависит от многих условий.

1. При повреждении эпителия продукты распада клеток, гипоксия, ацидоз воздействуют на неповрежденные эпителиоциты и экспрессируют в них ген Snail1 (*Zinc finger protein SNAI1*) - транскрипционный белок, который способствует подавлению генов межклеточных молекул адгезии (Е-кадерины, катенины, актин); подавление этих генов приводит к отслоению эпителиоцита от соседних клеток и превращению в фибробласт. Новообразованный фибробласт теряет апикально-базальную полярность, изменяет цитоскелет и экспрессирует гладко-мышечный актин – альфа (*Alpha-smooth muscle actin*), в результате чего становится мобильным, а экспрессия матричных металлопротеиназ (ММР) разрушает базальную мембрану с миграцией клетки во внеклеточное пространство.

Во внеклеточном пространстве вновь образованный фибробласт превращается в активную форму – миофибробласт, который секретирует фибротические медиаторы, факторы роста, цитокины (TGF-бета, CTGF, PDGF, инсулиноподобный фактор роста, хемокины), которые имеют двойной эффект: способствуют транс-дифференциации покоящихся резидентных фибробластов и транс-дифференциации других эпителиоцитов из нетравмированных участков органа в активные миофибробласты.

Активные миофибробласты являются основными исполнителями репарации матрицы: они синтезируют матричные компоненты (коллаген, фундаментальное вещество). Замечательным эффектом факторов роста является стимуляция синтеза коллагена, поэтому они называются профибротическими факторами. Из наиболее мощных профибротических факторов роста выделяют

TGF-beta1 (*transforming growth factor beta 1*), который рассматривается и как наиболее важная мишень антифибротической терапии.

Специфические характеристики миофибробластов: экспрессия гладкомышечного актина-альфа (alpha-SMA), что делает их мобильными, активация синтетических коллагеновых процессов, переключение синтеза с коллагена III на коллаген I типа (толстые, жесткие волокна, резистентные к протеолитическим ферментам), которые пронизывают внеклеточную матрицу. Одновременно миофибробласты синтезируют факторы роста, цитокины, хемокины, которые паракринно активируют другие резидентные фибробласты во внеклеточной матрице, включая их в процесс регенерации с экспансией процесса, а аутокринно (миофибробласты обладают мембранными рецепторами для собственных медиаторов) самоактивируются – таким образом процесс становится аутокаталитичным, непрекращающимся в виде порочного круга, что может превратить процесс в неконтролируемый синтеза матрицы и фиброза органа. Одновременно, активируются и пролиферируют альвеолоциты II типа, из которых регенерирует альвеолярный эпителий. Таким образом, благодаря совместной активности эпителиоцитов и фибробластов происходит восстановление альвеолярного эпителия и внеклеточной матрицы.

С восстановлением целостности эпителия и матрицы через отрицательную обратную связь происходит апоптоз миофибробластов, а клеточный детрит и апоптотические тельца фагоцитируются резидентными макрофагами и моноцитами, рекрутированными хемокинами из крови. Так завершается физиологическая репарация без клинического воспаления и без фиброза органа.

2. Второй вариант развития репарации наблюдается при специфических хронических воспалениях (туберкулезе). В этом варианте инициация процесса происходит по сценарию, описанного в первом варианте, за исключением того, что присутствие живого возбудителя вызывает длительную, обильную секрецию хемокинов миофибробластами с активацией местных мезенхимальных клеток (мастоциты, макрофаги) и привлечением воспалительных

клеток из кровообращения (эозинофилы, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты) - происходит локальное хроническое воспаление с образованием туберкулезной грануломы или очагового рубца.

3. Третий вариант регенерации с исходом в фиброз возникает при длительном, повторном или непрерывном воздействии патогенных факторов (аэрогенных - пыли, волокон, аэрозолей, промышленного дыма, табачного дыма, токсичных веществ), которые одновременно поражают всю легочную паренхиму. В этих случаях физиологически инициированный процесс восстановления превращается в аномальный репаративный процесс – патологический фиброз легких. Непрерывное повреждение альвеолярных эпителиоцитов приводит к массовому преобразованию эпителиоцитов II типа в фибробласты с двумя основными патологическими последствиями. Первым последствием является активация и распространение по площади миофибробластов, чрезмерный синтез и диффузные коллагеновые отложения во внеклеточной матрице, резистентность коллагена к энзиматической деградации, ареактивность миофибробластов к апоптогенным стимулам, что делает процесс репарации непрерывным, «вечным». Чрезмерное накопление внеклеточной матрицы превращает процесс репарации в фиброз.

Второе последствие заключается в том, что длительная стимуляция и трансформация эпителиоцитов II приводит к истощению их популяции, что, параллельно с непрерывным повреждением эпителиоцитов типа I, образует дефект эпителия, который замещается соединительной тканью. Устанавливается легочный фиброз: уменьшение легочной паренхимы и избыток соединительной ткани.

Параллельно с разрушением паренхимы происходит и разрушение всех структур стромы: фиброз альвеолярных капилляров с уменьшением васкулатуры малого круга, повышенное сосудистое сопротивление в легких, прекапиллярная легочная гипертензия, гиперфункция правого желудочка напряжением, концентрическая гипертрофия,

кардиофиброз и недостаточность правого желудочка со всеми специфическими последствиями.

Можно сказать, что пневмофиброз при длительном действии на легкие вредных факторов представляет собой чрезмерную, аномальную и мал-адаптивную репарацию легочных повреждений.

Патогенез идиопатического легочного фиброза.

До сих пор нерешенной проблемой медицинской науки и практики остается (*idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF).

Пневмофиброз (ПФ) является одной из 200 клинических форм легочного фиброза, поражающие 1 из 200 взрослых старше 60 лет. В США около 200 000 человек живут с ПФ; ежегодно регистрируется около 50 000 новых случаев заболевания и ежегодно от легочного фиброза умирает около 40 000 американцев.

Идиопатический легочный фиброз является распространенной формой диффузного прогрессирующего фиброза, при этом 5-летняя выживаемость после постановки диагноза равна 20%, что свидетельствует об отсутствии эффективной терапии. В Великобритании более 3000 пациентов ежегодно умирают от ПФ, а заболеваемость ежегодно увеличивается на 11%.

Конкретная этиология идиопатического фиброза легких (ИФЛ) неизвестна – выделены только факторы риска с возможным участием в развитии заболевания.

Хотя идиопатический пневмофиброз является патологическим процессом без определенной установленной причины, все же следует отметить, что в последнее время стали известны некоторые механизмы, связанные с этой формой фиброза, которые делают его «менее» идиопатическим.

Патогенез идиопатического фиброза легких (ИФЛ) не раскрыт еще в полной мере. В настоящее время известны факторы риска фиброза, участвующие клетки, профибротические медиаторы, механизмы синтеза и накопления внеклеточной матрицы, структурные изменения и

функциональные нарушения фиброзированных легких. Незавершенной остается концепция всего процесса, причинно-следственные взаимосвязи, интегральная патогенетическая цепочка – все это препятствует разработке принципов патогенетической терапии и профилактики фиброзного процесса. Из-за этого идиопатический фиброз легких остается практически неизлечимой патологией – единственным методом профилактики является избегание контакта с триггерами, а целью терапии на данном этапе является не обратное развитие процесса фиброзирования, а приостановка или замедление прогрессирования.

Идиопатический пневмофиброз является возрастным заболеванием легких с генетической предрасположенностью, с необратимым прогрессированием. Известно, что идиопатический фиброз может быть вызван теми же этиологическими факторами общими для всех форм легочного фиброза, но есть лица с конституционной предрасположенностью и большей восприимчивостью к факторам риска по сравнению с лицами с неизменным генотипом.

Индивидуальная более высокая восприимчивость к процессу фиброза зависит от нескольких факторов:

а) старость; б) конституционно неадекватная, чрезмерная реакция на повреждения и воспаление; в) фибробласты с более выраженным профибротическим фенотипом; г) конституционная провоспалительная предрасположенность - воспаление не прекращается одновременно с устранением флогогенного агента; е) повышенная восприимчивость альвеолярных эпителиоцитов к действию вредных факторов и с преобразованием в фибробласты; ф) обильное накопление во внеклеточной матрице фибробластов/миофибробластов с чрезмерным производством внеклеточной матрицы; г) устойчивость фибробластов к отрицательной гомеостатической обратной связи (не отвечают на апоптогенные стимулы), что придает фиброзному процессу непрерывность; и) самоподдерживающийся характер фиброзного; и) необратимый характер фиброза с устойчивостью к антифибротической терапии глюкокортикостероидами.

В настоящее время считается, что ИФЛ является результатом генетической предрасположенности альвеолярного эпителия к действию экзогенного триггера– гипотеза множественных ударов (“*multiple hit hypothesis*”). Таким образом ИФЛ представляется результатом многочисленных повреждений легких предрасположенных к фиброзу процессу.

Факторы риска идиопатического легочного фиброза многочисленны.

1. Генетическая предрасположенность – генетические признаки, которые повышают восприимчивость легких к действию вредных факторов и фиброза. Семейный характер НПФ подтверждается, если фиброзом страдают два или более из членов семьи.

У людей с идиопатическим легочным фиброзом отмечаются генные и эпигенные изменения в геноме. Эпигенные отклонения представляют изменения в активности генов без изменения генетического кода. К эпигенным изменениям относятся метилирование ДНК и изменения гистонов. Табачный дым и возраст являются основными факторами эпигенных изменений с метилированием ДНК. Возраст – это эпигенная почва, которая повышает восприимчивость легких к вредным факторам с исходом в фиброз. (Заблеваемость ИФЛ растет в геометрической прогрессии у людей в возрасте старше 60 лет).

Генетическая предрасположенность к ИФЛ также связана с мутациями некоторых генов:

- мутация гена *ELMOD2 (engulfment and motility (ELMO) domain-containing proteins)* играет патогенетическую роль в легочном фиброзе тем, что этот ген обеспечивает противовирусный иммунитет - экспрессия *ELMOD2 mRNA* снижается в легких пациентов с ИФЛ по сравнению со здоровыми людьми, что снижает противовирусный иммунитет и предрасполагает к интерстициальному пневмониту и фиброзу;

- мутация гена *SP-C*, который кодирует синтез альвеолярного сурфактантного белка *C*: обычно идентифицируется у детей с тяжелой идиопатической пневмонией. Как у детей, так и у взрослых мутация гена *SP-C* связана с неспецифической интерстициальной пневмонией,

десквамирующей интерстициальной пневмонией и альвеолярным протеинозом с легочным фиброзом;

- мутации генов SP-A, кодирующих сурфактантный белок А, приводят к дисфункции альвеолярных клеток типа II; происходит неправильный фолдинг (малформация) вновь синтезированных клеточных белков, задержка белков в эндоплазмическом ретикулуме и неспособность их деградировать – наступает эндоплазматический стресс и гибель клетки;
- мутации гена MUC5 приводят гиперсекреция слизи и обструкция бронхов;
- мутации гена hTERT - обратной транскриптазы теломер человека (*human telomerase reverse transcriptase*) - ген регулирует восстановление теломер - эти мутации приводят к прогрессивному сокращению теломер, преждевременному старению и апоптозу клеток, что влияет на стабильность и долговечность альвеолярных эпителиальных клеток и нарушает гомеостаз альвеолярного эпителия - эпителий становится уязвимым для повреждений;
- генные мутации, которые влияют на регенеративную способность или вызывают альвеолярных эпителиальных клеток типа II, были выявлены у пациентов с ИФЛ. В процессе фиброза повреждения клеток типа II имеет решающее значение и обнаруживается у 70-80% пациентов с фиброзом легких. При наличии измененных клеток увеличивается дифференциация фибробластов и выработка коллагена.

Считается, что наследственная почва делает легкие более восприимчивыми к неспецифическим факторам риска и способствует преобразованию физиологического репаративного процесса в патологический процесс фиброза.

2. Старение. Заболеваемость ИФЛ увеличивается у людей старше 60 лет. Старение – это прогрессирование к смерти в результате потери функций и ослабления организма. Физиологическое старение происходит синхронно во всех клетках органов, включая альвеолярные эпителиоциты. Возрастные клеточные изменения в альвеолярных эпителиоцитах играют патогенетическую роль в развитии ИФЛ через следующие механизмы:

- параллельно со старением клеток возникает геномная нестабильность и восприимчивость к мутациям;
- сокращение и потеря защитной функции теломер;
- потеря клеточного протеостата - количественные и качественные нарушения синтезированных белков;
- митохондриальные дисфункции;
- сокращение популяции альвеолярных клеток типа II, служащих регенеративным источником альвеолярного эпителия;
- изменение межклеточных связей.

3. Патогенные факторы. На фоне более высокой восприимчивости многочисленные болезнетворные факторы вызывают легочный фиброз.

Вирусная инфекция. Наиболее распространенной ассоциацией ИФЛ выявлена с вирусом Эпштейна-Барра (EBV), вирусом герпеса человека 7 и 8, цитомегаловирусом, вирусом гепатита С, вирусом простого герпеса, парвовирусом В19 и др. Вирусы вызывают интерстициальный пневмонит с эволюцией в фиброз.

Гастроэзофагальный рефлюкс выявляется у 90% пациентов с ИФЛ. Потенциально патогенную роль имеет хроническая аспирация микрокапель желудочного содержимого с агрессивными соединениями (соляной кислотой, пепсином), которые постоянно повреждают альвеолярный эпителий и вызывают воспаление, хронический репаративный ответ с исходом в фиброз. Использование ингибиторов протонного насоса, которые подавляют секрецию желудка и кислотность, повышает выживаемость пациентов с ИФЛ.

Табачный дым. На эпителиоцитах типа 1 расположены мембранные рецепторы RAGE (*receptor for advanced glycation end products*), которые воспринимают продукты табачного дыма и участвуют в патогенезе фиброза и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Флогенные факторы. Все установленные факторы фиброза вызывают воспаление с провоспалительными цитокинами, хемокинами и факторами роста, секретируемыми провоспалительными клетками являются патогенетическими факторами фиброза. Ключевыми профибротическими цитокинами являются TGF- β , TNF- α , моноцитарный хемотаксический белок (*monocyte chemotactic protein*, MCP)1/CCL2, *macrophage inhibitory protein* (MIP)1 α /CCL3, T-helper (Th)2-chemokine - sCCL17 CCL18 и CCL22.

TNF- α играет центральную роль в стимулировании воспалительной и фибротической реакций.

Трансформирующий фактор роста TGF- β является самым мощным профибротическим медиатором: привлекает и активирует моноциты и фибробласты, индуцирует выработку внеклеточной матрицы, вызывает дифференциацию фибробластов в миофибробласты, трансдифференциацию эпителиоцитов и эндотелиоцитов в миофибробласты. TGF- β способствует транскрипции гена, производящего элементы внеклеточной матрицы: коллагена, фибронектина, протеогликанов, глюкозаминогликанов, подавляет активность матричных металлопротеиназ, активатора плазминогена и эластазы, что приводит к ингибированию деградации коллагена.

TGF- β 1 является наиболее важным медиатором, участвующим в патогенезе ИФЛ.

Альвеолоциты II типа (AEC2s) производят TGF- β 1 в результате стресса эндоплазмического ретикулума и в ответ на синтез аномальных белков (*unfolded protein response*, UPR). TGF β 1 способствует апоптозу эпителиальных клеток, эпителиально-мезенхимальной трансформации, миграции эпителиальных клеток, выработке других профибротических медиаторов, привлечению циркулирующих моноцитов, активации, пролиферации и превращению фибробластов в

миофибробласты, производству VEGF (*Vascular endothelial growth factor*), CTGF (*connective-tissue growth factor*).

Общим свойством всех перечисленных факторов риска и вызывающих факторов, которые приводят к ИФЛ, является то, что они запускают аномальный репаративный процесс и приводят к непрекращающемуся, самоподдерживающемуся процессу фиброзированию.

В итоге, процесс фиброзированию включает следующие патогенетические процессы:

- a. хроническое и повторное действие вредных факторов с чередованием процессов повреждение/репарация;
- b. повторяющиеся и стойкие повреждения, вызывающие воспаление –воспалительные клетки секретируют в избытке провоспалительные цитокины (IL-1,6, TNF- α), факторы роста, которые вызывают постоянно интенсивный синтез коллагена, чрезмерные отложения внеклеточной матрицы и ремоделирование тканей;
- c. секреция профибротических медиаторов в интерстициальное пространство активирует паракринно и удаленно фибробласты в неповрежденных областях – процесс приобретает диффузный характер с участием всего легкого;
- d. аутокринная самоактивация миофибробластов собственными медиаторами через мембранные ауторецепторы;
- e. конституционная восприимчивость фибробластов к профибротическим факторам у лиц с предрасположенностью к фиброзу;
- f. эндоплазмический стресс – высокая клеточная активность приводит к гиперпроизводству белков, что требует высокой активности эндоплазмического ретикула для фолдинга новосинтезированных белков и протеолизу аномальных белков, что приводит к клеточному стрессу - активация реакции на аномальные белки (*unfolded protein response*, UPR). Активация UPR имеет несколько последствий: активация внутреннего

апоптогенного пути, выработка профибротических медиаторов (TGF- β 1, PDGF, хемокинов.

Клинические проявления легочного фиброза

Легочный фиброз приводит к снижению растяжимости и эластичности легочной паренхимы с расстройствами вентиляции, утолщению внеклеточной матрицы с альвеоло-капиллярным с диффузионными расстройствами, редукции легочной васкулатуры с нарушением перфузии, повышением сосудистого сопротивления малого круга, прекапиллярной легочной гипертензии, хроническим легочным сердцем – как следствие, устанавливается дыхательная и кардиогенная недостаточность кровообращения.

Основные клинические проявления легочного фиброза:

1. смешанная респираторная гипоксия;
2. синдром прекапиллярной легочной гипертензии;
3. синдром хронического легочного сердца с правосердечной недостаточностью;
4. астенический синдром.

Принципы патогенетической терапии легочного фиброза

1. Специфической терапии не существует
2. Лечение первичных заболеваний с исходом в легочный фиброз
3. Предупреждение действия вредных факторов-триггеров
4. Кислородная терапия
5. Пересадка легкого

Антифибротическая терапия:

- пирфенидон (пиридин) - комбинированный противовоспалительный, антиоксидантный и антифиброзный эффект - регулирует экспрессию TGF- β , подавляет фибробласты и синтез коллагена;

- нинтеданиб (nintedanib) - ингибитор рецепторов тирозин-киназы, участвующих в фиброзе, в том числе рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGF), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и рецепторов фактора роста фибробластов (FGF); в эксперименте продемонстрировал способность предотвратить развитие фиброза;
- глюкокортикостероиды – ингибирует воспаление и регенерацию соединительной ткани.

Профилактика фиброза

- исключение контакта с аэрогенными вредными факторами
- лечение воспалительных заболеваний легких
- прекращение курения
- мониторинг пациентов, принимающих антиаритмогенные препараты.

V. Патофизиология цирроза печени

Цирроз печени - из греческого *kirrhos* – «оранжевый». Впервые термин цирроз печени был введен в медицинский лексикон французским врачом *T. H. Laenec* (1819).

В современной концепции цирроз печени рассматривается как хроническое полиэтиологическое заболевание, заключительной стадией многих патологий печени (*end stage liver disease*), которая включает в себя несколько последовательных процессов: повреждение паренхимы печени и интерстициальной ткани (некроз, дистрофия), воспаление, обратимый диффузный фиброз интерстициального пространства, очаговая регенерация гепатоцитов и цирроз печени - необратимый узловой фиброз с заменой печеночной паренхимы соединительной тканью и дезорганизацией архитектуры печени, которая заканчивается портальной гипертензией и гепато-клеточной недостаточностью. Последовательная эволюция процесса от фиброза к циррозу подчеркивает разницу между этими патологическими процессами: фиброз печени представляет собой диффузное разрастание соединительной ткани в интерстициальных пространствах (перисинусоидальные пространства *Disse*), но с сохранением нормальной лобулярной структуры печени; цирроз представляет собой фиброз плюс ремоделирование печени, узловую (псевдолобулярную)

трансформацию паренхимы печени на фоне постоянного некроза, воспаления и регенерации с исходгом в портальную гипертензию, гепатоцеллюлярную недостаточность и полиорганную дисфункцию.

Согласно рекомендациям ВОЗ цирроз печени представляет собой заключительную стадию хронического повреждения печени, но в практической медицине термин используется в качестве самостоятельной нозологической единицы.

Эпидемиология

По результатам некропсии цирроз печени обнаруживается у 7-10% трупов людей старше 40 лет; заболеваемость циррозом печени у мужчин превышает в 2 раза заболеваемость циррозом у женщин. В развитых странах цирроз печени включен в список шести причин смерти населения в возрасте 35-60 лет.

Учитывая, что цирроз печени является конечной необратимой и неизлечимой стадией многочисленных патологий печени (радикальное средство – трансплантация печени), необходимо выявлять и лечить заболевания печени на ранних обратимых стадиях.

Болезни печени с эволюцией в цирроз:

1) вирусный гепатит (В,С,Д,Г); 2) алкогольная болезнь печени; 3) неалкогольные заболевания печени; 4) наследственные заболевания печени; 5) токсические и лекарственные поражения печени; 6) внутри- и внепеченочная обструкция желчного тракта; холангиопатии; 7) недостаточность кровообращения по правому типу; 8) аутоиммунный гепатит.

Общий патогенез цирроза печени.

Патогенетическая цепь цирроза печени включает в себя следующие патологические процессы в последовательной эволюции:

- а. первичное полиэтиологическое поражение гепатоцитов и желчной системы (клеточные повреждения, дистрофия, некроз);

- b. воспаление печеночной паренхимы;
- c. интерстициальный диффузный фиброз (обратимый);
- d. неорганизованная архитектурная регенерация гепатоцитов;
- e. цирроз печени - образование фиброзных перемычек в лобулярной паренхиме; образование фиброзных узелков (печеночные псевдодольки);
- f. изменение формы лобулярной гемоциркуляторной системы – капилляризация синусоидов, формирование внутripеченочных сосудистых шунтов (артерио-портальные, порто-кавальные, порто-центральные); неоангиогенетические артерио-центральные шунты;
- g. формирование внепеченочных сосудистых шунтов (порто-кавальные) с портальной гипертензией и шунтовой печеночной недостаточностью;
- h. прогрессивное вторичное повреждение гепатоцитов с гепатоклеточной недостаточностью.

А. Патогенез повреждения и воспаления изменения печени.

Повреждение гепатоцитов является специфическим процессом в эволюции цирроза печени, который зависит от особенностей первичного патогенного фактора (этиологического) и носит нозологический характер; последующие процессы - воспаление, регенерация, фиброз, цирроз печени - являются стереотипными процессами, которые развиваются в соответствии с собственными закономерностями независимо от этиологического фактора и носят характер синдромов.

Первичные повреждения специфичны для первичного этиологического фактора.

Инттоксикация этанолом. Алкогольный цирроз печени.

Алкогольный цирроз печени составляет от 40 до 80% случаев от общего числа цирроза печени. Люди, злоупотребляющие алкоголем около 15 лет, заболевают циррозом печени в 7 раз чаще, чем люди, употребляющие алкоголь в умеренных дозах.

Понятия умеренного потребления и злоупотребления алкоголя являются условными. По данным американских исследователей умеренное потребление считается 30 г чистого алкоголя ежедневно для мужчин и 15 г для женщин. У большинства пациентов цирроз печени развился у мужчин,

которые потребляли 60 мл чистого алкоголя ежедневно, и у женщин, которые потребляли 20 мл чистого алкоголя. Гепатотоксическая доза алкоголя равна 40-80 г чистого алкоголя/24 часа.

Злоупотребление алкоголем вызывает алкогольные заболевания печени, которые развиваются поэтапно: печеночный стеатоз, алкогольный гепатит, цирроз печени.

Гепатотоксичность этанола включает в себя два механизма: этанол-опосредованная и токсичность опосредованная продуктом деградации этанола в печени - ацетальдегидом.

Собственная токсичность этанола включает в себя несколько механизмов: индукцию цитохрома P-450 (CYP2E1), который производит реактивные формы кислорода и окислительный стресс и повышенное соотношение NADH/NAD, которое подавляет бета-окисление жирных кислот – возникает гиперлипидемия со свободными жирными кислотами и последующий стеатоз печени.

Ацетальдегид превосходит токсичность этанола следующими механизмами: вызывает перекисное окисление липидов, нарушение транспорта электронов в митохондриях, ингибирование репарации ДНК, стимуляция синтеза коллагена.

Этанол, как и ацетальдегид, приводит к синтезу в эндоплазмическом ретикулуме алкогольного гиалина (комплекс из белков, фосфолипидов и полисахаридов) с аутоантигенными свойствами; следует синтез аутоантител и аутоиммунные реакции.

Наиболее выраженная степень повреждений обнаруживается в гепатоцитах расположенных в в периферических областях долики печени (хуже снабжаются кислородом в дистальных сегментах синусоида), где также возникает периферический фиброз (склерозирующий гиалиновый фиброз или перивенулярный фиброз). Маркером этанольного поражения печени являются тельца Mallory в гепатоцитах (белковая дистрофия).

Провоспалительные цитокины и свободные радикалы, выделяемые пораженными гепатоцитами, вызывают воспалительную реакцию и активируют звездчатые клетки Ito, которые превращаются в миофибробласты, пролиферируют и синтезируют белки и волокна внеклеточной матрицы – это является ключевым механизмом патогенеза цирроза печени.

Вирусная инфекция. Вирусный цирроз печени.

Вирусный гепатит В,С,D,G приводит к вирусному циррозу в 30-40% случаев.

Основным механизмом поражения гепатоцитов при вирусном гепатите является иммунокilling, выполняемый лимфоцитами CD8, лимфоцитами CD45R0, макрофагами CD68. Последствиями киллинга являются апоптоз и цитолиз гепатоцитов.

Существует два способа иммунокilling: антител - зависимый и независимый от антител.

Различные виды вирусов проявляют определенные особенности в патогенезе гепатита.

Вирус гепатита В (HBV) попадает в гепатоцит через мембранный рецептор NTCP (*sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP*) путем эндоцитоза. NTCP является гепатоспецифическим транспортером желчных кислот, но в то же время и клеточным рецептором для HBV и HDV. Вирус В не является цитопатогенным: лизис гепатоцитов, устранение вируса и разрешение гепатита зависит от иммунной реакции хозяина.

При острой форме гепатита В активная репликация вируса приводит к синтезу вирусных белков. Основным вирусным антигеном является HbcAg, который накапливается на гепатоцитарной мембране, стимулирует синтез IL-1b и интерферона, что приводит к накоплению Т-цитотоксических лимфоцитов, НК – таким образом иммунная система устраняет гепатоциты, инфицированные вирусом.

При хронической форме гепатита В отсутствует адекватный иммунный ответ на репликацию вируса - возможно, из-за недостаточного производства интерферона или из-за ингибирования клеточного иммунного ответа на интерферон, или потому, что Т-цитотоксические лимфоциты неэффективны - в результате происходит непрерывная репликация вируса. В то же время под воздействием иммунного прессинга вирус генерирует мутировавшие формы генома с ускользанием от иммунологического надзора и не удаляется из организма – происходит непрерывная репликация вируса, воспаление и разрушение печени продолжается.

Изменение печени при гепатите В имеет два механизма. У одной группы пациентов поражение печени опосредовано гиперчувствительностью IV типа (цитотоксические лимфоциты) в комплексе с гиперчувствительностью III типа (иммунные комплексы) с эволюцией в острый и хронический гепатит. Одновременно поражаются и другие органы - артрит и миозит, миокардит, альвеолит, панкреатит, тубуло-интерстициальный нефрит. У другой группы пациентов поражение печени происходит преимущественно иммунными комплексами, содержащими HBV: возникают очень разнообразные экстрапеченочные патологии, преимущественно васкулиты, сывороточная болезнь, болезнь *Reinaud*, узловой периартерит, полинейропатия, хронический гломерулонефрит, гематологические патологии (цитопения, аутоиммунный гемолиз, лейкопения).

Вирус гепатита С (HCV) является основной причиной диффузных заболеваний печени с быстрым прогрессированием к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. HCV оказывает прямое цитопатогенное действие на гепатоциты. Вирус сохраняется в течение длительного времени в организме с хронизацией в 50-80% случаев. Противовирусные антитела являются весьма специфическими, поэтому не могут удалить новые мутировавшие варианты вируса (иммунологическое уклонение), что позволяет повторное заражение новыми штаммами.

Вирус гепатита D обладает прямым цитопатогенным действием на гепатоциты, а также цитопатогенностью, опосредуемой иммунитетом. Антитела против HDV обнаружены у всех инфицированных пациентов, но это не вызывает иммунитет.

Поражение гепатоцитов, вызванное вирусом вызывает воспаление, активирует звездчатые клетки печени Ito с преобразованием в миофибробласты – гепатит эволюционирует в цирроз печени.

Холестаз. Желчный цирроз печени.

Застой желчи во внутри- и экстрапеченочных протоках вызывает первичный и вторичный желчный цирроз.

Первичный желчный цирроз является аутоиммунным заболеванием с длительным прогрессированием, встречается преимущественно у женщин в возрасте 40-50 лет. В 95% случаев патогенез является аутоиммунным и состоит в аутоиммунной реакции на аутоантигены - пируватдегидрогеназа, кетоглутаратдегидрогеназа, расположенных на внутренней митохондриальной матрице эпителиоцитов желчных протоков. Антиядерные антитела обнаруживаются примерно у 50% пациентов, иногда у пациентов, у которых нет антимитохондриальных антител. Аутоиммунный процесс заканчивается самоуничтожением внутриспеченочных желчных протоков, блоком протоков и регургитацией желчи в печеночный интерстиций и в кровь. Цитопатогенность желчи связана с детергентным свойством желчных кислот на мембраны гепатоцитов и антиоксидантным эффектом билирубина на клеточные метаболические процессы. В результате возникает лизис гепатоцитов, воспаление с разрешением в цирроз печени. Маркером первичного желчного цирроза являются антимитохондриальные антитела.

Вторичный желчный цирроз включает холестаз в внутри- и внепеченочных желчных протоках ненаследственного характера (механический блок желчи – камень, рубцы, опухоль и т.д.). Блок желчных протоков и непрерывная выработка желчи печенью приводят к накоплению желчи в протоках, ретроградное повышение давления желчи в желчных протоках вплоть до капилляров с выходом желчи в интерстициальное пространство и в кровь и с цитопатогенным действием желчных кислот и билирубина. Таким образом, цитопатогенный эффект желчи заключается в лизисе гепатоцитов, воспалении с последующим развитием цирроза печени. Общими проявлениями блока желчи является холемия и ахолия.

Венозная гиперемия в печени. Циркуляторный, застойный цирроз печени.

Застойный цирроз печени возникает при хронической сердечной недостаточности, правожелудочковой сердечной недостаточности, сдавливающим перикардите. Венозный застой в печени приводит к гипоксии центральных участков печеночных долек, гипозенергогенезу,

метаболическому ацидозу, генерации свободных радикалов, что приводит к некрозу гепатоцитов, воспалению и стимуляции звездчатых клеток Ito, коллагеногенезу с фиброзом и циррозом.

Медикаментозный цирроз печени – побочная реакция на медикаменты.

Гепатотоксичность лекарственных средств выявляется примерно у 5 из 100 тысяч пациентов. В настоящее время упоминается около 1000 препаратов с гепатотоксическими свойствами – антибиотики, антимикотики, противотуберкулезные, слабительные средства, метотрексат, стероиды, эстрогены, нестероидные противовоспалительные, противосудорожные препараты, анестетики, психотропные, антидепрессанты, противовирусные препараты. Риск гепатотоксичности возрастает на фоне инфицирования вирусом гепатита В и С.

Липофильные лекарственные вещества устраниются исключительно печенью. Процесс включает в себя ассоциацию препаратов с белками плазмы, транспортировку в печень, захват гепатоцитами, биотрансформацию в водорастворимые соединения, экскреция. В гладком эндоплазмическом ретикулуме гепатоцита при участии цитохром-С-редуктазы, монооксигеназ, цитохрома Р-450 происходит гидроксилирование и окисление лекарственных средств и биотрансформация в токсичные метаболиты (I фаза). Впоследствии происходит биотрансформация токсичных метаболитов путем сопряжения с эндогенными молекулами (глутатион, глюкуроновая кислота, сульфаты и др.) - фаза II. Следующий этап включает трансцитозольную активную транспортировку и выделение веществ из гепатоцитов с помощью белковых транспортеров, насосов и ферментов к базолатеральному и каналикулярному полюсу и выделением в желчь (фаза III). Чрезмерная нагрузка печени лекарственными препаратами приводит к накоплению токсичных метаболитов первой фазы, повреждение гепатоцитов, воспаление и последующий фиброз / цирроз печени.

Токсический цирроз печени, вызванный гепатотропными токсичными веществами.

Четыреххлористый углерод (CCl_4), который преобразуется в печени в хлороформ (CCl_3) – мощный генератор свободных радикалов и окислительного стресса. Гепатотропным эффектом обладают

токсины из грибов - вызывают некроз гепатоцитов, воспаление с последующей эволюцией в фиброз и цирроз печени.

Наследственные дисметаболизмы. Дисметаболический цирроз печени.

Галактоземия – наследственное отсутствие галактозо-1-фосфатидилтрансферазы, которая преобразует пищевую галактозу (из состава молочной лактозы), поступившую в печень через воротную вену в глюкозу. Нетрансформированная в печени галактоза проникает в системную циркуляцию, проникает в ткани и, будучи неассимилируемым веществом, приводит к дезорганизации структур многих органов, в том числе макронодулярному циррозу печени.

Гликогеноз – наследственные заболевания, отсутствие фермента глюкозо-6-фосфатазы, инициирующего гликогенолиза; гликогеноз IV типа вызывает цирроз печени у младенцев.

Гемохроматоз – наследственное отсутствие гепсидина – регулирующий фактор метаболизма железа; отсутствие гепсидина приводит к неконтролируемому всасыванию железа из кишечника и обильному высвобождению железа из эндогенных запасов с гиперферемией, окислительному стрессу и дегенерацией жизненно важных органов, включая цирроз печени.

Таким образом, альтеративные процессы в гепатоцитах через серию последовательных процессов (гипоксия, гипоэнергогенез, окислительный стресс и перекисное окисление липидов, внутриклеточные протеолитические ферменты, иммунные реакции) приводят к дистрофии и некрозу гепатоцитов, а впоследствии к циррозу печени.

В. Патогенез фиброза печени.

Следующим патогенетическим процессом после повреждения и воспаления является фиброз печени.

Фиброз печени представляет собой обильный рост соединительной ткани во внеклеточных пространствах органа (околосинусоидное пространство (Disse), гипертрофию внеклеточной

матрицы. Физиологически в печени происходит постоянное обновление компонентов внеклеточной матрицы (коллагеновых волокон, фибронектина, эластина, фундаментального вещества) и поддержание количественного гомеостаза соединительной ткани через баланс двух процессов: синтез компонентов внеклеточной матрицы, выполняемый синтазами коллагена и их деградация матричными металлопротеиназами; важная роль в поддержании матричного гомеостаза имеют ингибиторы металлопротеиназ, которые препятствуют деградации матрицы. Таким образом, баланс синтеза и распада коллагена обеспечивается соотношением синтаз плюс ингибиторы металлопротеиназ, с одной стороны, и металлопротеиназ - с другой. В печени функции синтеза и распада внеклеточной матрицы осуществляют клетки Ito.

Клетки Ito (звездчатые клетки печени, липоциты) являются специализированными клетками, расположенными субэндотелиально (перисинусоидально) в интерстициальном пространстве Disse. Клетки Ito обладают длинными отростками, с помощью которых они обволакивают синусоиды как сфинктером, и обладая сократимостью регулируют кровоток в дольке печени. В нормальной печени клетки Ito накапливают липиды, витамин А (отсюда и название липоциты) и находятся в состоянии покоя.

Процесс фиброза является результатом активации и преобразования клеток Ito в миофибробласты с синтезом и чрезмерным накоплением внеклеточных матричных компонентов (в основном, коллагенов), что приводит к утолщению интерстициальных пространств, зарастанию межэндотелиальных пространств печеночных синусоидов, образованием капиллярной базальной мембраны – таким образом синусоиды превращаются в висцеральные капилляры с изменением диффузионных характеристик, что нарушает обмен веществ между кровью и гепатоцитом.

Патогенетическим фактором фиброгенеза является повреждение гепатоцитов и активация клеток Ito. Повреждение гепатоцитов приводит к высвобождению продуктов распада, свободных радикалов, к окислительному стрессу и образованию перекисей липидов, синтезу провоспалительных цитокинов (TNF- α), факторов роста (трансформирующий фактор роста, TGF- β 1, фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста), которые активируют клетки Ito и вызывают их трансдифференциацию в миофибробласты со следующими свойствами:

- миофибробласты экспрессируют альфа-SMA (*Alpha-smooth muscle actin*), D-актин и миозиновые гены – клетки Ito становятся контрактильными; сокращение миофибробласта приводит к сжатию и сужению синусоидов с возникновением функциональной портальной гипертензии; более того, клетки Ito становятся мобильными и могут мигрировать в пространство Disse с накоплением в непораженных областях;
 - экспрессируют на мембране рецепторы для провоспалительных цитокинов и факторов роста, которые стимулируют пролиферацию и фиброгенез;
-
- секретируют факторы роста - TGF-beta1 и фактор роста соединительной ткани (CTGF), которые паракринно активируют другие клетки Ito, а аутокринно поддерживают миофибробласты в активном состоянии; таким образом, процесс фиброгенеза самоподдерживается и становится самопрогрессирующим;
 - синтезируют белки внеклеточной матрицы - коллаген типа I, III, IV, что приводит к 10-кратному увеличению матричных компонентов в пространствах Disse. Накопление матрицы в пространствах Disse приводит к ее утолщению, образованию базальных мембран синусоидов, нарушению синусоидально-гепатоцитарного обмена; создается прямой анастомоз между синусоидальными капиллярами и центральной веной печеночной дольки; повышается сопротивление кровотоку в синусоидах, что приводит к портальной гипертензии;
 - экспрессируют ген и синтезируют ингибиторы матричных металлопротеиназ (TIMPs), что угнетает коллагенолиз и приводит к накоплению коллагена и фиброгенезу;
 - экспрессируют хемокины с привлечением из крови и инфильтрацией дольки печени иммунными и воспалительными клетками.

При однократном действии повреждающего фактора и незначительной альтерации возникает обратимый фиброз - при прекращении действия повреждающего фактора и воспаления, устранении и отсутствии воспалительных медиаторов и факторов роста клетки Ito переходят в состояние покоя, синтезируют антифибротические факторы, волокнистая ткань реабсорбируется с уменьшением её

количества пространства Disse, а паренхима регенерирует. Таким образом, фиброз на ранних стадиях обратим.

При многократном либо непрерывном действии повреждающего фактора с поддержанием повреждения, воспаления, медиаторов воспаления и факторов роста происходит прогрессирующая, необратимая фибротизация. Прогрессирование фиброгенеза приводит к накоплению соединительной ткани в пространствах Disse, образуется базальная мембрана на синусоидальных капиллярах, что нарушает поток плазмы крови через межэндотелиальные пространства из синусоидов к гепатоцитам, что нарушает питание гепатоцитов и метаболические отношения печень - организм. Нормальные синусоиды (с прерывистым эндотелием, отсутствием базальной мембраны в центральных сегментах) позволяют трансвазацию плазмы крови в пространства Disse и прямой контакт с гепатоцитами плазменных белков, несущих гормоны, витамины, микроэлементы, липопротеины. В то же время синусоиды позволяют выход в системную циркуляцию продуктов, синтезированных гепатоцитами (белки, липопротеины, факторы коагулянтной системы, белков системы комплемента, белков острой фазы воспаления и др.). Это вызывает общие эффекты, которые являются частью картины печеночной недостаточности.

С. Патогенез цирроза печени.

Следующим этапом углубления фибротизации является цирроз печени. В классическом определении цирроз печени является фиброз с нарушением структуры классической печеночной дольки и деформацией органа.

Классическая долька печени. Печеночная паренхима состоит из гепатоцитов, расположенных в ряды, называемые трабекулами. Гемоциркуляция дольки уникальна: кровь в дольку печени поступает из двух источников – из ветви портальной вены, несущей венозную кровь и из артериолы печеночной артерии, несущей артериальную кровь. Оба сосуда вливаются в общий капилляр - лобулярной синусоид. Синусоид имеет структуру, отличную от структуры соматических и висцеральных капилляров: эндотелий прерывистый, образуя межэндотелиальные пространства (фенестры), базальная мембрана пористая, с повышенной проницаемостью, а в центральном

сегменте синусоид лишен базальной мембраны. Это определяет высокую проницаемость синусоидов, через которые в обоих направлениях (из крови в интерстициальное пространства и обратно) переходят вещества с высокой молекулярной массой: из крови в интерстициальные пространства практически проходит плазма крови с растворенными и взвешенными веществами (макромолекулярные белки, липопротеины, транспортные белки с гормонами, витаминами, микроэлементами, билирубином и т.д.), которые будут метаболизированы гепатоцитами. Обратное – из интерстициальных пространств в синусоид – переходят вещества (в том числе макромолекулярные), синтезированные гепатоцитами и предназначенные для всех органов: плазменные белки (кроме гамма-глобулинов), компоненты коагулянтной системы, комплемент, острофазовые белки, липопротеины, секреторные ферменты. Дистальный сегмент синусоида вливается в центральную дольковую вену, которая впоследствии направляет кровь в печеночные вены, а затем в нижнюю полую вену.

На латеральных поверхностях гепатоцитов, в месте контакта двух клеток образуются желчные капилляры, в которые гепатоциты выделяют несколько веществ: конъюгированный билирубин, желчные кислоты, холестерин и т.д. Капилляры образуют последовательно желчные протоки, внутрипеченочные протоки и через внепеченочные желчные протоки выделяют желчь в двенадцатиперстную кишку.

Реструктуризация печеночной дольки при циррозе

Суть цирроза состоит в ремоделировании (деформации) классической дольки печени путем массивного фиброза с дезорганизацией структуры, нарушением циркуляции крови в печеночной дольке и нарушением функций печени. Цирроз включает несколько процессов.

Капилляризация синусоидов

Активация и пролиферацию клеток Ito, их превращение в миофибробласты приводит к увеличению синтеза и чрезмерному накоплению в интерстициальных пространствах Disse коллагеновых волокон и к образованию базальной мембраны синусоида. Таким образом, синусоиды

превращаются в висцеральные капилляры с низкой проницаемостью, что препятствует обмену между кровью и печенью в обоих направлениях. Кроме того, пролиферация и активация клеток Ito сжимает синусоиды, что уменьшает перфузию дольки печени и увеличивает сосудистое сопротивление с функциональной портальной гипертензией. Таким образом, капилляризация синусоидов имеет двойные последствия: местные и общие метаболические и гемодинамические расстройства; в результате ишемии дольки нарушается питание гепатоцитов, что приводит к вторичным повреждениям – апоптозу, некрозу, поддержанию воспаления и прогрессированию фиброза.

Формирование волокнистых перемычек и псевдодолек.

Поддержание повреждения и некроза гепатоцитов, хроническое воспаление поддерживают фиброгенез с образованием полосок волокнистой ткани (септы, перемычки) между портальным трактом и центральной веной, которые окружают и изолируют популяции гепатоцитов – образуются так называемые узелки, содержащие изолированные популяции гепатоцитов, но без «инфраструктуры» присущей нормальной дольки – отсутствуют характерные триады (вена, артериола, желчный капилляр). Регенерация гепатоцитов внутри узелков без гистологической инфраструктуры (кровеносные сосуды, желчные капилляры) образует псевдодольки без структуры и правильной функции классической дольки. Кроме того, ангиогенез внутри псевдодольки образует прямые анастомозы между печеночной артерией и центральной веной дольки, таким образом, артериальная кровь обходит гепатоциты, что способствует последующей альтерации печеночной паренхимы.

Варианты узелков в зависимости от локализации:

венозные и перивенулярные узелки – образуются в центре классической дольки вокруг центральной вены (при хроническом алкогольном гепатите);

periцеллюлярные узелки - вокруг группы гепатоцитов (при алкогольном и вирусном гепатите);

портальный и перипортальный узелок - вокруг ветвей воротной вены (вирусный, алкогольный, аутоиммунный гепатит);

перидуктальные узелки - вокруг желчных протоков (склерозирующий холангит).

Реструктуризация внутрилобулярной гемодинамики.

Новообразованные узелки питаются из печеночной артерии и капилляров сформированных в результате ангиогенеза и которые проходят прямо в центральную вену. Так происходит «обкрадывание» крови от гепатоцитов, которые подвержены ишемии.

На этом этапе замыкается порочный круг патологических процессов: первичный этиологический фактор - первичное повреждение гепатоцитов - фиброз и неоангиогенез - ишемия гепатоцитов - вторичное повреждение гепатоцитов и т.д. по замкнутой цепочке. Этот процесс становится самоподдерживающимся и необратимым.

Сжатие терминальных ветвей воротной вены регенеративными циррозными узелками является основной причиной внутрипеченочной портальной гипертензии. Портальная кровь обходит печень через порто-кавальные анастомозы – возникает эндотоксинемия, бактериемия, снижение функции детоксикации печени, уменьшается клиренс лекарственных препаратов.

Таким образом цирроз печени приводит к внепеченочным патологическим процессам: портальная гипертензия, асцит, спленомегалия и гиперспленизм, внепеченочные порто-кавальные анастомозы, шунтовая печеночная недостаточность.

Д. Внепеченочные проявления цирроза печени.

Портальная гипертензия.

Портальная гипертензия – это повышение артериального давления в бассейне воротной вены. Воротная вена собирает кровь от непарных органов брюшной полости: желудка, тонкой кишки (верхняя мезентериальная вена), толстой кишки (нижняя мезентериальная вена), поджелудочной железы и селезенки. Портальная венозная кровь достигает дольки печени через терминальные капиллярные ветви, которые соединяются с артериальными капиллярами печеночной артерии, образуя лобулярные капиллярные синусоиды, которые входят затем в центральные лобулярные вены и последовательно в вены печени, нижнюю полую вену. Нормальная перфузия печени составляет

около 1 л венозной крови и 0,5 л артериальной крови (из печеночной артерии) в минуту.

Нормальное давление в портальной вене равно 5-10 мм рт. ст.

При циррозе портальная гипертензия имеет внутripеченочное происхождение - изменение печени, нарушение гемоциркуляции в дольке печени, сжатие капилляроов и уменьшение лобулярных синусоидов с повышением внутripеченочного сосудистого сопротивления. При циррозе печени давление в бассейне порты увеличивается до 25-30 мм рт. ст.

Следствием портальной гипертензии является спленомегалия и гиперспленизм. При циррозе приток в печень артериальной крови снижается, а к селезенке - увеличивается, что, одновременно с ограничением венозного оттока от селезенки приводит к спленомегалии и накоплению в органе около 1000 мл крови (нормально - 50 мл). Кроме того, высокое давление в воротной вене препятствует оттоку венозной крови из кишечника, желудка и поджелудочной железы – устанавливается венозная гиперемия, отек, органно-специфические функциональные расстройства. Застой в селезенке снижает скорость транзита крови через орган, клетки крови задерживаются в капиллярах селезенки и подвергаются лизису, что приводит к эритроцитопении и тромбоцитопении.

Портальная гипертензия открывает существующие, но нефункционирующие анастомозы между воротной и нижней поллой веной - порто-кавальные анастомозы четырех типов: через желудочно-кишечные вены; через вены передней брюшной стенки ("голова медузы Горгона"); через коло-ректальные вены; через ретроперитонеальные вены. Варикозное расширение вен в сочетании с пониженной свертываемостью крови вызывает массивные, часто смертельные кровотечения из пищеводных вен. Портальная гипертензия также имеет гемодинамические последствия: накопление большого количества крови в бассейне воротной вены уменьшает объем крови в системном кровообращении (гиповолемия путем перераспределения) с специфическими реакциями - централизация гемоциркуляции, гипоперфузия почек, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с гипернатриемией, сердечные компенсаторные реакции (гиперфункция).

Порто-кавальные анастомозы (внутри- и внепеченочные), прямое шунтирование мезентериального кровотока с системным кровообращением в обход печени имеет фатальные последствия для течения заболевания: портальная кровь попадает в системную циркуляцию не очищенной гепатоцитами - происходит аутоинтоксикация с исходом в энцефалопатию и печеночную кому. Порто-кавальное шунтирование с отключением печени от мезентериального кровообращения приводит и к метаболическим последствиям: углеводные, липидные, белковые дисметаболизмы, нарушения метаболизма витаминов, гормонов и т.д.

Асцит.

Асцит представляет собой накопление транссудата в брюшной полости и является постоянным процессом сопровождающим цирроз печени. Патогенез асцита при циррозе печени является многофакторным процессом. Патогенетические факторы асцита: а) портальная гипертензия; б) гипоалбуминемия и гипоонкия плазмы крови; с) активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон; г) гиперальдостеронизм и гиперосмолярность тканей; е) вторичная недостаточность кровообращения из-за гиперкинеза гемоциркуляции; ф) повышенный лимфогенез и лимфостаз.

- а) Портальная гипертензия и повышенное давление в мезентериальных капиллярах выше 25 мм рт. ст. увеличивает фильтрационное давление, уменьшает резорбцию трансвазата из интерстиция – происходит накопление жидкости в брюшной полости (асцит).
- б) Повышенное кровяное давление во внутрпеченочных капиллярах увеличивает лимфогенез с 8 L/24 часа в норме до 20 L/24 часа; лимфатическая система печени не может обеспечить дренаж и транзит повышенного объема лимфы – в результате лимфа выходит через печеночную капсулу печени в брюшную полость («печень плачет») и дополняет асцит.

- с) Гипоальбуминемия - здоровая печень поддерживает общую протеинемию на уровне 75 g/L с нормальным содержанием альбумина около 65% от тотальных протеинов плазмы, который обеспечивает онкотическое давление плазмы около 25 мм Нг и нормальный капилярно-интерстициальный обмен жидкости; снижение белково-синтетической функции печени и потеря белков плазмы с лимфой в брюшную полость снижает содержание альбуминов в плазме (наиболее активная онкотическая фракция) – это приводит к внутриперитонеальной трансвазации жидкости.
- d) Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАА): застой крови в бассейне портальной вены приводит к гиповолемии и гипоперфузии почек, что вызывает секрецию ренина и последовательные процессы: превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, превращение ангиотензина I в ангиотензин II, секрецию альдостерона, реабсорбцию натрия с гиперосмией (первичный гиперальдостеронизм).
- e) Вторичный гиперальдостеронизм - недостаточная деградация альдостерона печенью - впоследствии возникает гипернатриемия, гиперосмия, задержка жидкости в тканях и брюшной полости.

Состав асцитической жидкости отличается от состава обычного транссудата более высоким содержанием белка: лимфа в печени формируется из экстравазации плазмы крови из синусоидов в пространства Disse и содержит около 6% белка (в плазме около 7,5%), а в лимфе образующейся в других органах всего 3%.

Синдром печеночной недостаточности включает в себя общие дисметаболизмы, снижение функции детоксикации - хроническую порто-системную (шунтовую) и гепато-клеточную печеночную недостаточность, печеночную энцефалопатию, печеночную кому.

Углеводные дисметаболизмы при циррозе печени имеет несколько причин.

1. Прямой переход мезентериальной крови в системное кровообращение в обход печени приводит к множественным нарушениям обмена веществ и эндогенной интоксикации кишечными

продуктами. В системную кровь проникают продукты кишечного пищеварения, которые физиологически должны были быть преобразованы в вещества, усваиваемые клетками организма: галактоза – вызывает галактоземию, фруктоза – вызывает фруктоземию;

2. Постпрандиальная гипергликемия и, в конечном счете, глюкозурия связаны со снижением гликогенсинтетической функции печени; межпрандиальная гипогликемия связана с истощением запасов гликогена в печени из-за снижения функции глюконеогенеза печени. Клинические проявления зависят от углеводного голодания головного мозга, а при критической гипогликемии наступает гипогликемическая кома.

Липидные дисметаболизмы при циррозе печени.

- 1) Стеатоз гепатоцитов связан с уменьшением катаболических и анаболических функций гепатоцитов: снижение активности внутриклеточной липазы, уменьшение синтеза фосфолипидов и апопротеинов, что приводит к дефициту липопротеинов и отложению неиспользованных липидов в гепатоцитах.
- 2) Снижение синтеза желчных кислот из холестерина и внутрипеченочный холестаз приводит к гипохолемии, нарушению усвоения липидов, в том числе ненасыщенных жирных кислот, жирорастворимых витаминов с конкретными последствиями.
- 3) Снижение синтеза липопротеинов и холестерина проявляется гипохолестеринемией.

Белковые дисметаболизмы являются следствием снижения протеосинтетической функции гепатоцитов:

- 1) гипоальбуминемия, снижение соотношения альбумина/глобулина в плазме крови (норма - 1,5), гипоонкия плазмы крови с отеками и асцитом;
- 2) дефицит факторов свертывающей системы крови (гипотромбинемия, гипофибриногенемия, снижение проакцелерина, проконвертина), что приводит к геморрагическому синдрому;
- 3) уменьшение церуллоплазмينا в плазме крови (церудлоплазмин является плазматическим переносчиком меди), избыток свободной меди с прооксидантным действием, блоком тиоловых групп SH-ферментов, уменьшением восстановленного глутатиона, что способствует некрозу гепатоцитов, фиброзу, циррозу;

- 4) уменьшение активности холинэстеразы в крови (потенцирует холинергические эффекты);
- 5) снижение синтеза гепсидина приводит к гиперферемии – возникает гемохроматоз с прооксидантными эффектами - дистрофия, некроз, фиброз жизненно важных органов, включая печень;
- 6) уменьшение транскобаламина II (плазменный переносчик цианкобаламина), что, одновременно с уменьшением запасов цианкобаламина в пораженной печени, приводит к мегалобластной анемии;
- 7) уменьшение транскортина (плазменный транспортер кортизола), что приводит к увеличению доли биологически активного свободного кортизола с эффектами гиперкортизолизма;
- 8) снижение функции трансаминаз нарушает переаминирование аминокислот, что приводит к нарушению синтеза белка, а неиспользованные аминокислоты накапливаются в крови – возникает гипераминоацидемия ароматизированными аминокислотами, аминоацидурия и отрицательный баланс азота;
- 9) нарушение функции дезамирирования биогенных аминов, образовавшихся в пищеварительном тракте, приводит к чрезмерному накоплению гистамина (вызывает зуд, гиперсекрецию желудка и язву слизистой), избыток серотонина, накопление полиаминов с токсическим эффектом;
- 10) нарушение уреосинтетической функции приводит к чрезмерному накоплению аммиака с метаболическим алкалозом, токсическим действием на центральную нервную систему,
- 11) гормональный дисметаболизм проявляется нарушением деградации и накоплением эстрогенов и альдостерона – соответственно устанавливается гиперэстрогения с специфическими проявлениями у мужчин и женщин, вторичный гиперальдостеронизм.

Холестатический синдром.

Образование фиброзных псевдодолек нарушает нормальный ток желчи из печени – возникает внутрипеченочный блок желчи - холестаза. Застой желчи приводит к двум явлениям: а) холемия:

гипербилирубинемия конъюгированным билирубином и холалемия (выход в кровь токсичных желчных кислот); б) ахолия - отсутствие желчи в кишечнике с малдигестией и малабсорбцией липидных веществ, липорастворимых витаминов, сапонификация и нарушение всасывания кальция с гипокальциемией.

Аутоинтоксикация.

Аутоинтоксикация является результатом порто-системного шунтирования и проникновения в кровь кишечных токсинов - аммиака, фенолов, скатола, путресцина, кадаверина, короткоцепочечных жирных кислот (уксусная, малоновая, пропионовая), меркаптанов, полиаминов.

Синдром повреждения гепатоцитов являются следствием нарушения целостности цитоплазматической мембраны и выхода клеточного содержимого в кровь:

- ферментемия - выход клеточных ферментов из гепатоцита в интерстициальные пространства и в кровоток (ALAT, ASAT, альдолазы, глутаматдегидрогеназы, ЛДГ и изоэнзимов (LDH-4 и LDH-5);
- синдром желтухи – гипербилирубинемия конъюгированным билирубином;
- увеличение в крови витамина В12 и железа, высвобождаемого из поврежденных гепатоцитов;
- увеличение в крови щелочной фосфатазы из поврежденных эпителиоцитов желчных протоков;
- гиперхолестеринемия, присутствие в крови желчных кислот, бета-липопротеидов.

Энцефалопатия и печеночная кома является заключительным эпизодом в эволюции цирроза печени. Патогенез печеночной энцефалопатии является многофакторным процессом (накопление ГАМК, образование ложных нейротрансмиттеров, избыток марганца, дефицит цинка, нарушения гемато-энцефалического барьера) и объясняется несколькими гипотезами:

- а) гипотеза псевдомедиаторов - метаболиты ароматизированных кислот (тирозина, триптофана) могут «подменить» моноамины (катехоламины, серотонин) в синапсах мозга - скорость передачи нервных импульсов снижается в 50 раз;

- b) гипометаболическая гипотеза – неспецифическая активация АТФ-аз, истощение энергетических запасов, энергодефицит нейронов;
- c) нейротоксическая гипотеза – энтеральные токсины, проникшие через порто-кавальные анастомозы (ароматизированные аминокислоты, полиамины, фенолы и др.) вызывают отек астроглии, повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера, активируют ионные каналы с конечной энцефалопатией.

Проявления печеночные энцефалопатии и комы: последовательное ингибирование структур головного мозга, ослабление и потеря сухожильных рефлексов, мышечная гипотония, периодическое дыхание (дыхание Куссмауля), потеря условных рефлексов, потеря сознания, смерть.

VI. Патопатология панкреатита

Панкреатит (lat. *pancreatitis*, гр. *πάγκρεας*) - в классическом определении - воспаление поджелудочной железы. Классифицируют на острый и хронический панкреатит.

При острой форме панкреатита возникает стерильное, диффузное некро-воспаление поджелудочной железы и экстраглангулярные септические осложнения, с тяжелым экстрапанкреатическим токсико-септико-ферментативным воздействием, которое клинически преобладает над воспалением железы и определяет стратегию лечения и серьезные последствия, высокую летальность.

Хронический панкреатит характеризуется преимущественно внутрипанкреатическими процессами: воспаление, очага некроза, активация звездчатых клеток, фиброз, кальцификация. Это ставит на передний план внутрипанкреатические процессы с развитием экзокринной и эндокринной недостаточности железы.

При дифференциации острого и хронического панкреатита возникают клинические и морфологические коллизии. Так как в случае острого панкреатита изначальный патологический процесс в поджелудочной железе является некроз с последующим развитием воспаления, то сам термин панкреатит становится двусмысленным. Термин воспаление в истинном смысле соответствует хроническому панкреатиту, который характеризуется поражениями поджелудочной паренхимы любой этиологии, запуском воспалительной реакции по классическому сценарию с основной ролью иммунных/воспалительных клеток, с

последующей активацией звездчатых клеток, фиброзом и кальцификацией с нарушением специфических функций органа вплоть до экзокринной и эндокринной недостаточности.

Для подчеркивания первичной роли некроза (ферментативного аутолиза) в патогенезе острого панкреатита эта форма определяется как некро-воспалительный процесс с преобладанием явлений аутолиза поджелудочной железы и токсемии с системными функциональными нарушениями и полиорганной недостаточностью. Напротив, при хроническом панкреатите на передний план выносятся изолированное воспаление и фиброз с экзо- и эндокринной недостаточностью поджелудочной железы.

В клиническом аспекте отношения между острым и хроническим панкреатитом являются взаимными: острый панкреатит с умеренными анатомическими изменениями в течение 6 месяцев может перерасти в хронический панкреатит; с другой стороны, на фоне хронического панкреатита провоцирующие факторы могут вызвать эпизоды обострения – некро-воспаление с типичными последствиями для острого панкреатита.

Патофизиология острого панкреатита

Острый панкреатит - острое асептическое воспаление поджелудочной железы демаркационного типа, которое имеет в основе ферментативный лизис с некрозом железы с вторичной ассоциацией гнойной инфекции; начальный процесс локализован в железе с последующей парапанкреатической экспансией, с ферментемией, токсемией, септициемией, токсико-септическим шоком и острой поливисцеральной недостаточностью.

Термин панкреатит не совсем соответствует сущности процесса, так как помимо воспаления в поджелудочной железе наблюдается некроз и интрагландулярные кровоизлияния.

Клинические формы острого панкреатита:

I. отечный панкреатит (интерстициальный)

II. стерильный панкреонекроз

III. септический панкреонекроз.

Этиология. В 70% случаев заболевание вызвано злоупотреблением алкоголем - острый алкогольный панкреатит; патология желчных протоков (включая холелитиаз) вызывает панкреатит в 25-30% случаев; в 4-9% панкреатит вызывается острыми хирургическими заболеваниями абдоминальных органов; редко панкреатит вызывается отравлением, вирусами, травмами и др.

Общий патогенез острого панкреатита включает в себя следующие патологические процессы в последовательной эволюции:

- I. Повреждение железы. Факторы - *триггер* (провоцирующие) острого панкреатита вызывают повреждение ацинарных клеток поджелудочной железы и выход неактивных пищеварительных ферментов из секреторных клеток в межклеточные пространства.

Причины и механизмы повреждения секреторных клеток:

- a) обильное белковое и липидное питание – вызывает гиперстимуляцию экзокринной секреции поджелудочной железы, а гиперсекреция вызывает переполнение протоков с ретроградной интрадуктальной гипертензией вплоть до терминальных канальцев; дополнительно происходит проникновение из крови в ацинусы хиломикронов и липопротеинов – результатом является механическое повреждение канальцев с выходом ферментов в интерстициальные пространства; затем следует активация ферментов с некрозом и воспалением;
- b) злоупотребление алкоголем имеет несколько патогенных эффектов: алкоголь стимулирует экзокринную секрецию поджелудочной железы напрямую, а также через стимуляцию секреции желудочного сока и секретина; алкоголь изменяет состав секрета поджелудочной железы, повышает его вязкость с образованием белковых пробок с обтурацией внутрипанкреатических микроканальцев; алкоголь повышает тонус сфинктера Одди с застоем секрета и повышением интрадуктального давления; конечный результат - разрыв внутрипанкреатических протоков, выход и активация ферментов с некрозом и воспалением;

- с) камень в общей части общего желчного и панкреатического протоков, опухоль, рубцы и сужение двенадцатиперстной кишки с дуоденостазом - любой из этих факторов ретроградно увеличивает давление в терминальных протоках поджелудочной железы с проникновением желчи - происходит поражение паренхимы поджелудочной железы цитолитическими ферментами из 12-перстной кишки и компонентами желчи, а именно, желчные кислоты разрушают путем эмульгирования мембраны клеток, а билирубин подавляет окислительные процессы с некрозом клетки - в результате возникает некроз и воспаление железы;
- д) нарушения кровообращения в поджелудочной железе (ишемия, тромбоз) с некрозом паренхимы;
- е) инфекционные и аллергические процессы с разрушением паренхимы.

За разрушением паренхимы следует энзиматический лизис железы.

II. Внутрижелезистая активация панкреатических ферментов происходит под действием нескольких факторов:

- а) цитокиназы поджелудочной железы: повреждение ацинарных клеток вызывает высвобождение внутриклеточной цитокиназы, которая активирует трипсиноген, а последний активирует другие ферменты поджелудочной железы (химотрипсиноген, проэластазы, проколлагеназы); липаза и амилаза выделяется в активном состоянии); протеолитические ферменты разрушают белковые структуры железы (межклеточную матрицу, базальную мембрану сосудов и др.);
- б) фосфолипаза и липаза поджелудочной железы: хотя липаза выделяется в активном состоянии, она не повреждает здоровые клетки; первоначально клетки подвергаются действию фосфолипазы, которая переваривает клеточные мембраны, что способствует проникновению в клетку липазы с разрушением внутриклеточных липидов. Фосфолипазы разрушают мембраны внутриклеточных органелл с высвобождением лизосомных ферментов.

Фосфолипаза А2 высвобождает из мембранных фосфолипидов лизолецитин и лизоцефалин с цитотоксическим действием на поджелудочную железу;

в) активная эластаза расщепляет эластин межлобулярных перегородок с внутрижелезистой экспансией процесса аутопереваривания и некроза;

г) эластаза также расщепляет эластин кровеносных сосудов железы с экссудацией и кровоизлиянием в железу и кровотечением;

д) эластаза расщепляет эластин капсулы поджелудочной железы с экспансией некроза и воспаления в ретроперитонеальное пространство – происходит стеатонекроз (некроз забрюшинной жировой ткани), парапанкреатическое, паранефральное воспаление; перитонит, парез кишечника, плеврит, перикардит – возникает полисерозит;

Конечный результат активации ферментов – аутолиз (некроз) железистой паренхимы; некроз, в свою очередь, запускает асептическое воспаление поджелудочной железы.

III. Асептическое воспаление поджелудочной железы. Повреждение паренхимальных клеток приводит к высвобождению из них провоспалительных цитокинов, хемокинов с инфильтрацией паренхимы полиморфонуклеарными лейкоцитами, макрофагами, лимфоцитами. Эндотелиальные клетки также выделяют хемотаксический фактор моноцитов (MCP1) с эмиграцией моноцитов в воспалительные очаги. Макрофаги и полиморфонуклеары выделяют цитокины, провоспалительные медиаторы, протеолитические ферменты, которые продолжают процесс лизиса поджелудочной железы и поддерживают воспаление. Первоначально воспаление является асептическим (стерильным); впоследствии ассоциируется микрофлора – воспаление становится септическим, гнойным. Экспансия гнойного воспаления вовлекает в процесс всю железу, парагандулярное ретроперитонеальное пространство с последующей септициемией. Результатом аутолиза и воспаления являются сосудистые реакции: гиперемия,

гиперпермеабиллизация, отек, разрушение кровеносных сосудов, внутрижелудочные кровоизлияния.

- IV. Ферментемия. Как следствие повреждения межклеточной матрицы поджелудочной железы и кровеносных сосудов происходит выход активированных ферментов в системное кровообращение – возникает ферментемия трипсином, липазой, амилазой, эластазой:
- a) эластаза разрушает эластин кровеносных сосудов – возникает панваскулит с парезом сосудов: системная гипотензия, относительная гиповолемия, повышается проницаемость сосудов с массивным отеком, кровоизлияниями, энзиматические повреждения жизненно-важных органов;
 - b) активные протеолитические ферменты поджелудочной железы расщепляют белки свертывающей системы с тромботическим синдромом, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови (ДВС- синдром), каликреин-кининовый синдром с образованием вазоактивных кининов (брадикинина), активация фактора Хагемана (коагулянтные, фибринолитические эффекты и образование кининов) – все эти биологически активные вещества вызывают гиперпермеабиллизацию сосудов, вазоплегию – возникает панкреатогенный шок.).
- V. Токсемия, вызванная продуктами энзиматического гистолиза поджелудочной железы и других органов, энтеральными и бактериальными токсинами.
- VI. Септицемия и септические осложнения – присоединение вторичной микрофлоры вызывает образование абсцессов, гнойных кист в поджелудочной железе, жировой ткани.

На этой стадии острый панкреатит провоцирует системные генерализованные процессы, которые определяют высокую летальность панкреатита.

1. Панкреатогенный шок при стерильном (асептическом) некрозе поджелудочной железы имеет следующий патогенез. Под действием циркулирующего активного трипсина в крови происходит активация плазменных ферментных систем (каликреин-кининовой, фибринолитической, коагулянтной) с образованием активного кинина с сосудорасширяющими и пермебилизирующими

эффектами, что приводит к генерализованной вазоплегии, гипотензии, микроциркуляторного блока с прекращением перфузии жизненно важных органов, ишемией, ацидозом и поливисцеральной недостаточностью.

2. Септический шок (токсико-инфекционный) при септическом панкреонекрозе вызывается токсинами грамм-отрицательной и грамм-положительной микрофлоры кишечника; септицемия приводит к гнойным очагам в органах.

3. Синдром системного воспаления вызван массивным выбросом и циркуляцией в крови провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, 6, TNF-альфа с вазогенными, катаболическими, пирогенными эффектами.

4. Поливисцеральная недостаточность является комплексным результатом системных нарушений. Патогенетические факторы недостаточности жизненно важных органов: ферментемия, токсемия, васкулопатия, шок, системное воспаление, снижение перфузии, тромбоз.

Дыхательная недостаточность обнаруживается примерно у 30% пациентов с панкреонекрозом; проявляется одышкой, акроцианозом, респираторным алкалозом, гипоксемией, отеком легких, панкреатогенными пневмонитами, уменьшением сурфактанта за счет активации фосфолипазы А2 и плазматической лецитиназы.

Печеночная недостаточность диагностируется у 18-65% пациентов: она проявляется печеночной дистрофией, печеночной метаболической недостаточностью, аутоинтоксикацией энтеральными токсинами.

Почечная недостаточность регистрируется у 12-17% пациентов: она вызвана расстройством почечной перфузии, токсемией, септицемией.

Биохимическая диагностика. Биохимические тесты, указывающие на острый панкреатит:

амилаза – повышается активность в крови и моче; повышенная активность трансаминаз в зависимости от пораженных органов (печень, желчная система, миокард).

Патогенетические биохимические тесты: активность липазы, трипсина и фосфосипазы А2 в плазме указывает на степень тяжести, включая изменение легких; плазматическая РНК-аза указывает на степень разрушения поджелудочной железы; активность щелочной фосфатазы, трансаминаз и билирубина указывает на стаз желчи в желчных протоках.

Общая летальность при остром панкреатите составляет 7-15%; летальность при деструктивных формах - 40-70%.

Причины летальности при остром панкреатите: панкреатогенный шок; синдром системного воспаления; поливисцеральная недостаточность; септический шок.

Патогенетические принципы терапии острого панкреатита.

Консервативное лечение (антиэнзимы - контрикал - не используется из-за неподтвержденной эффективности):

1. голодание - снижение секреции поджелудочной железы;
2. соматостатин – подавляет секрецию поджелудочной железы, снижает частоту осложнений и летальности, улучшает перфузию почек и гломерулярную фильтрацию;
3. ингибирование желудочной и поджелудочной секреции - антациды, блокаторы протонного насоса;
4. детоксикация (лимфо-, плазмасорбция) - выводит токсины из крови и уменьшает общее токсическое воздействие;

5. спазмолитики - расслабляют сфинктеры панкреатических протоков, обеспечивает отток секрета и снижает интрадуктальное давление, предотвращает рефлюкс секрета в поджелудочную железу;
6. декомпрессия желудка и двенадцатиперстной кишки назо-гастральным зондом – предотвращает рефлюкс из двенадцатиперстной кишки в поджелудочную железу;
7. цитостатики-ингибиторы синтеза ферментов поджелудочной железы (5-фторурацил).

Патофизиология хронического панкреатита

Хронический панкреатит является типичным воспалительным процессом: это воспалительное заболевание поджелудочной железы с медленным развитием, с фазовым течением - относительно спокойные периоды ремиссии чередуются эпизодами обострения. Морфологически характеризуется очаговым некрозом железы, воспалением, фиброзом, кальцификацией и прогрессирующей недостаточностью экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы; после начала заболевания прогрессирует даже в отсутствие этиологического фактора (самопрогрессирующий процесс). Условно хроническим считается процесс, который длится более 6 месяцев.

Для практической медицины очень важно дифференцировать острый и хронический панкреатит, потому что тактика мониторинга этих пациентов отличается. Кроме того, острый панкреатит примерно в 10% случаев переходит в хроническую форму, а обострение хронического панкреатита напоминает его острую форму. Биохимическим маркером острого панкреатита является энзимемия с повышенной активностью амилазы крови более чем в 4 раза; маркером хронического панкреатита является снижение активности эластазы в кишечнике (фермент специфичен для поджелудочной железы), в то время как активность амилазы крови увеличиваются лишь примерно на 30%.

Форма патологий	Острый панкреатит	Хронический панкреатит
Начало	Острое	Постепенное
Эволюция	Бурная	Медленная, с обострением
Осложнения	Алкоголь, обильное питание	Алкоголь
Морфология	Некроз, стерильное воспаление, гнойные осложнения; экспансия	Воспаление, фиброз, кальцификация
Клинически	Ферментемия, токсемия, септицемия, шок, поливисцеральная недостаточность	Экзокринная недостаточность: диспепсия
Лабораторные признаки	Амилаземия (+ 400%), липаземия, протеаземия	Амилаземия (+ 30%); снижение эластазы
Принципы лечения	Коррекция общих расстройств: антисептики; коррекция недостаточности органов;	Диета, заместительная терапия ферментами

В глобальном масштабе за последние 30 лет заболеваемость панкреатитом (острым и хроническим) увеличилась примерно в 2 раза; в России заболеваемость панкреатитом среди взрослого населения увеличилась в 3 раза, а среди подростков – в 4 раза, что объясняется ростом потребления алкоголя, в том числе низкого качества. Увеличилась также заболеваемость среди женщин.

Классификация хронического панкреатита (*Marseille-Roma, 1988*).

1. Хронический кальцифицирующий (алкогольный) панкреатит - образование белковых пробок или кальцификатов в небольших протоках поджелудочной железы; обнаруживается в 49-95% случаев в двух субвариантах - с кристаллическими конгломератами (алкогольная форма) или R-неконтрастными конгломератами (наследственная форма). В результате воспаления и повреждения структуры мельчайших протоков поджелудочной железы происходит концентрация секрета и образование пробок из белков и кальция; важную патогенетическую роль играет снижение концентрации литостатина в секрете (белок, который стабилизирует соли кальция в растворе и предотвращает образование камней). Хронический кальцифицирующий (алкогольный) панкреатит является наиболее распространенной клинической формой.

2. Хронический обструктивный панкреатит - обструкция или сужение протока поджелудочной железы или дуоденального сосочка камнем, опухолью, врожденными анатомическими дефектами; встречается реже, чем кальцифицирующая форма.

3. Хронический фибро-индуративный или воспалительный панкреатит – воспаление поджелудочной железы с мононуклеарной инфильтрацией, фиброзом и атрофией паренхимы; встречается редко.

4. Кистозный панкреатит (хронические кисты или псевдокисты).

Осложнения хронического панкреатита: холестаз, портальная гипертензия, воспалительные процессы (холангит, кисты, парапанкреатит, энзиматический холецистит, эрозивный эзофагит), гастро-дуоденальные кровотечения, пневмония, дистресс-синдром, паранефрит, острая почечная недостаточность, экзокринные и эндокринные расстройства.

Основные причины хронического панкреатита.

1) Злоупотребление алкоголем - алкогольный панкреатит – панкреотоксическая доза 20-80 г алкоголя/24 часа в течение 10 лет и курение - составляет 40-80% всех случаев;

2) Холелитиаз - желчный панкреатит - составляет до 50% случаев хронического панкреатита.

Анатомические особенности поджелудочной железы создают условия для развития патологических процессов. Все протоки поджелудочной железы, которые проводят секрет из ацинусов сливаются в единый общий канал, так называемый канал Wirsung, который в области головки поджелудочной железы соединяется с желчным протоком и вместе входят в двенадцатиперстную кишку через большой сосочек двенадцатиперстной кишки. Прохождение общего секрета желчи и сока поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку регулируется сфинктер Oddi с двойной функцией - позволяет току секрета в двенадцатиперстную кишку и предотвращает дуодено-панкреатический рефлюкс. Эти анатомические особенности имеют большое значение в патогенезе заболеваний поджелудочной железы. Секреция поджелудочной железы обеспечивает более высокое давление в общем канале по сравнению с давлением в желчном протоке, поэтому в физиологических условиях желчь не забрасывается в панкреатический проток. Только при обструкции общего протока, при спазме сфинктера Одди или при интрадуоденальной гипертензии возникает ретроградный ток поджелудочного сока и желчи до ацинусов поджелудочной железы, происходит внутргландулярная активация собственных энзимов желчными кислотами или активными энзимами из двенадцатиперстной кишки с аутолизом железы.

Причины желчного панкреатита: обтурация или сужение общего сегмента протоков поджелудочной железы и желчных протоков (камень, рубец, опухоль) делает возможным желчный панкреатический рефлюкс - регургитация желчи через проток поджелудочной железы вплоть до мельчайших протоков с их разрывом и проникновением в ацинусы железы с аутолизом паренхимы.

3. Патология сфинктера Oddi (стеноз, воспаление, опухоль); атония сфинктера Oddi в сочетании с интрадуоденальной гипертензией (дуоденостаз) приводит к дуодено-панкреатическому рефлюксу – содержимое двенадцатиперстной кишки, включая активированные ферменты, забрасываются в систему протоков поджелудочной железы вплоть до микроканалцев, проникает в ацинус и вызывает их аутолиз.

4. Язва двенадцатиперстной кишки, дуоденит играют патогенетическую роль в генезисе хронического панкреатита посредством следующих механизмов: а) воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, отек и стеноз сосочка (папилит) приводят к обструкции протока поджелудочной железы с внутридуктальной гипертензией и регургитацией сока и желчи в поджелудочную железу; б) гиперацидность желудка и подкисление содержимого двенадцатиперстной кишки приводит к чрезмерной секреторной стимуляции поджелудочной железы с внутридуктальной гипертензией; в) дуоденостаз увеличивает давление в двенадцатиперстной кишке с дуодено-панкреатическим рефлюксом и активации ферментов в железе.

5. Гиперлипидемия (алиментарная гиперхиломикронемия) - гипертриглицеридемия более 500 мг/дл проявляет токсическое воздействие на поджелудочную железу; вредное сочетание злоупотребления алкоголем с обилием жирной пищи является распространенной причиной панкреатита.

Таким образом, патогенез хронического панкреатита включает в себя основной патогенетический фактор – внутриацинарную активацию ферментов поджелудочной железы с аутолизом паренхимы. Аутолиз (некроз) паренхимы приводит к воспалению с фиброзом и последующей кальцификацией. Механизмы преждевременной активации ферментов поджелудочной железы (проксимальнее двенадцатиперстной кишки) различны в зависимости от этиологического фактора, а конечный эффект одинаков – аутолиз, воспаление, кальцификация, фиброз железы.

Патофизиология хронического алкогольного панкреатита

Хроническое алкогольное воспаление является наиболее распространенной патологией поджелудочной железы как во всем мире, так и в Республике Молдова.

Заболеваемость хроническим алкогольным панкреатитом составляет от 40 до 95% всех форм панкреатита. Поджелудочная железа более чувствительна к алкоголю, чем печень – токсическая доза для поджелудочной железы равна 2/3 токсической дозы алкоголя для печени. Клинические формы хронического алкогольного панкреатита развиваются у женщин после 10-12 лет, а у мужчин - после 17-18 лет систематического злоупотребления алкоголем. Фактором риска является курение – у курильщиков алкогольный панкреатит развивается в 2 раза чаще, чем у некурящих.

Патогенетические стадии алкогольного панкреатита

1. Воспалительная стадия - изменение эпителиальных клеток протоков поджелудочной железы, очаговая инфильтрация паренхимы иммунными и воспалительными клетками, воспаление паренхимы.
2. Стадия фиброза и кальциноза – очаговый фиброз и кальциноз в паренхиме железы, фиброз и обтурация протоков, формирование конкрементов в протоках.

Панкреопатогенные механизмы алкоголя:

1. Первым патогенетическим механизмом хронического алкогольного панкреатита является первичное повреждение паренхимы поджелудочной железы (ацинуса), которое осуществляется несколькими способами:
 - a) этанол вызывает дисфункцию сфинктера Oddi – уменьшает амплитуду сокращений, вызывает ретроградные перистальтические волны с дуодено-панкреатическим рефлюксом – содержимое двенадцатиперстной кишки с активированными ферментами под давлением разрывает каналы, активирует внутриклеточные ферменты и вызывает аутолиз (некроз) железы;
 - b) изначально этанол стимулирует секрецию поджелудочной железы, секрецию гастрина, панкреозимина, что приводит к переполнению протоков поджелудочной железы с внутридуктальной гипертензией, разрывом канальцев, активацией ферментов внутри железы, аутолизом (некрозом) паренхимы железы;
 - c) при длительном действии этанол разобщает секрецию компонентов сока поджелудочной железы: уменьшает секрецию воды и бикарбонатов с сохранением секреции ферментов, что повышает концентрацию белков и вызывает образование белковых осадков, которые затем пропитываются карбонатом кальция (кальцитом); кальцит закупоривает протоки с их механическим разрушением;
 - d) этанол изменяет белковый состав сока поджелудочной железы – наряду с ферментами поджелудочная железа выделяет два важных белка - литостатин и белок GP2. Нормальный

литостатин стабилизирует соли кальция в растворе и подавляет осаждение кальция из сока поджелудочной железы – таким образом, уменьшение нормального литостатина под воздействием этанола приводит к образованию камней в протоках. Кроме того, под действием этанола нормальный литостатин преобразуется в литостатин SI, который спонтанно откладывается на стенках протоков с образованием белковых пробок, которые закупоривают протоки;

- e) вредное сочетание алкоголя с пищевыми липидами: этанол стимулирует секрецию поджелудочной железы, приводит к разрыву зимогенных гранул, которые содержат проэнзимы, а жирные кислоты дестабилизируют лизосомы, высвобождают протеазы, в том числе катепсин В, который активирует трипсиноген - впоследствии трипсин активизирует другие проэнзимы поджелудочной железы - происходит аутолиз железы;
- f) этанол в поджелудочной железе (как и в печени) метаболизируется цитохромом P450 2E1 в ацетальдегид с токсическим воздействием на поджелудочную железу.

2. Вторым патогенетическим механизмом хронического алкогольного панкреатита является внутриацинарная активация ферментов поджелудочной железы. Трипсин, наиболее активный фермент, активизирует другие проэнзимы поджелудочной железы, в том числе эластазу, которая разрушает эластин внутрижелезистых перегородок с экспансией аутолиза внутри железы. Следует отметить, что липаза, хотя и выделяется в активном состоянии, не разрушает цитоплазмические мембраны, так как не обладает фосфолиполитическим эффектом; только фосфолипаза разрушает цитоплазмическую мембрану и позволяет липазе проникать в клетку с внутриклеточным липолитическим эффектом.

3. Третьим патогенетическим механизмом хронического алкогольного панкреатита является воспаление. Поврежденные клетки поджелудочной железы, воспалительные клетки, тромбоциты секретируют хемокины, провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF), которые инициируют воспаление поджелудочной железы;

4. Четвертым патогенетическим механизмом хронического алкогольного панкреатита является активация звездчатых клеток и последующий фиброз, осуществляемый звездчатыми клетками поджелудочной железы, активированными изначально алкоголем, а в последующем факторами роста (*transforming growth factor*, TGF-beta1, *platelet derived growth factor*, PDGF, *fibroblast growth factor*, beta-FGF).

Звездчатые клетки поджелудочной железы идентичны звездчатым клеткам печени, легких, почек. В поджелудочной железе звездчатые клетки составляют около 4% популяции клеток, расположены в периацинарных пространствах и окружают ацинусы длинными отростками. Они локализованы перидуктально и периваскулярно, содержат липидные капли и витамин А. Звездчатые клетки в покое синтезируют молекулы внеклеточной матрицы (коллаген, фибронектин), ферменты, которые разрушают матричные белки (металлопротеиназы MMP-2, MMP-9, MMP-13), но также и ингибиторы металлопротеиназ - таким образом, звездчатые клетки поддерживают гомеостаз внеклеточной матрицы.

В случае повреждения или воспаления поджелудочной железы звездчатые клетки активизируются и превращаются в миофибробласты, которые пролиферируют, мигрируют и в избытке синтезируют белки внеклеточной матрицы - коллаген I, фибронектин. Одновременно активированные звездчатые клетки уменьшают секрецию металлопротеиназ, которые расщепляют матричные белки – в результате нарушается баланс между фиброгенезом и фибролизом – происходит несбалансированная интенсификация фиброгенеза с фиброзом поджелудочной железы.

Активация звездчатых клеток происходит по двум сценариям. В случае, когда повреждения и воспаление незначительны и непродолжительны, после завершения воспаления и восстановления поврежденных структур миофибробласты подвергаются апоптозу, что останавливает процесс фибротизации. Серьезные повреждения и постоянное воспаление поддерживают непрерывную активацию звездчатых клеток с прогрессированием фиброза.

Умеренная гипертрофия межклеточной матрицы при воспалительных процессах носит защитный, репаративный характер, но при хроническом, постоянном воспалении, при хроническом

потреблении алкоголя устанавливается необратимый фиброз и нарушение функций поджелудочной железы.

Сами звездчатые клетки являются источниками активационных факторов - TGF- β 1, активина A и IL-1, которые через механизм аутокринной регуляции поддерживают непрерывную активацию звездчатых клеток и прогрессирование фиброза.

Стимуляция звездчатых клеток алкоголем приводит к их превращению в миофибробласты, которые совместно с макрофагами, гранулоцитами секретируют цитокины (фактор роста - β 1 (TGF- β 1, TNF, IL-6, фактор роста тромбоцитов), которые стимулируют рост соединительной ткани. Цитокины, секретируемые звездчатыми клетками, оказывают аутокринный эффект – происходит самостимуляция звездчатых клеток, самоподдержание и самопрогрессирование фиброгенеза при отсутствии этиологического фактора.

Алкоголь как таковой и его метаболиты (ацетальдегид), факторы роста, провоспалительные цитокины активируют звездчатые клетки поджелудочной железы, которые вызывают фиброз железы, и способны сами выделять факторы роста и провоспалительные цитокины с паракринным эффектом (для других клеток), но и аутокринным аутостимуляторным эффектом, поддерживают воспаление и процесс фиброза в виде цепной реакции даже при отсутствии этиологического фактора.

Важный патогенетический момент в нарушении функций поджелудочной железы заключается в том, что фиброз при алкогольном панкреатите возникает не только в некротических очагах, но и в периваскулярных и перидуктальных пространствах – это нарушает гемоциркуляцию в железе, эвакуацию секрета и, наконец, эндокринную и экзокринную функции.

Клинические проявления хронического панкреатита

1. Воспалительно-деструктивный синдром включает: воспаление, склерозирование, образование кист, сдавление протоков, интрадуктальную гипертензию, ахолию и механическую желтуху (гипербилирубинемия). Воспалительный синдром проявляется также системными функциональными и биохимическими изменениями: общей интоксикацией, астенией, потерей аппетита, артериальной

гипотензией, тахикардией, лихорадкой, лейкоцитозом, ускорением СОЭ, диспротеинемией, белками острой фазы воспаления.

2. Болевой синдром. Боли сохраняются как в период обострения, так и в ремиссии. Боль обусловлена застоем секрета в протоках поджелудочной железы, внутридуктальной гипертензией, перивисцеральным перитонитом, парапанкреатическими фиброзными спайками.

3. Ферментный синдром носит специфические признаки панкреатита и может служить критерием для дифференциальной диагностики. Активность ферментов поджелудочной железы в крови является специфической чертой для патологии поджелудочной железы с разрушением паренхимы, интрагландулярной активацией ферментов и их проникновением в кровь.

- Амилаземия в период ремиссии хронического панкреатита находится на нормальном уровне; в период обострения происходит умеренное увеличение (примерно на 30%); увеличение более чем в 4 раза указывает на острый панкреатит. Амилаземия, трипсинемия, липаземия, одновременно со снижением активности ингибитора трипсина являются чувствительными и специфическими признаками острого, но менее выражены при хроническом панкреатите во время ремиссии.
- Эластаза 1 - повышение активности этого фермента в крови является наиболее чувствительным маркером хронического панкреатита, а снижение активности эластазы 1 в фекалиях является наиболее достоверным признаком экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Эластаза 1 поджелудочной железы выделяется ацинарными клетками в неактивном виде - трипсин-активированной проэластазы; специфична только для поджелудочной железы; проникает в кровь только при патологии поджелудочной железы; у здоровых людей она не обнаруживается в крови; имеет патогенетическую роль при остром панкреатите и обострении хронического панкреатита. Концентрация эластазы 1 увеличивается в крови уже через 6 часов после начала воспаления, в субклинический период, когда другие ферменты не обнаруживаются в крови, и в течение 48 часов достигает максимального уровня. Эластаза обладает более длительным периодом полураспада, чем другие ферменты, поэтому

сохраняется до 10 дней после затихания воспалительного процесса. Снижение эластазы 1 в фекалиях является патогномичным признаком хронического панкреатита с экзокринной недостаточностью - считается золотым диагностическим стандартом экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Важно, что фермент абсолютно специфичен для поджелудочной железы, не деградирует в пищеварительном тракте, не меняется под влиянием заместительной терапии экзогенными ферментами. Снижение активности эластазы 1 в фекалиях ниже 200 мкг/г указывает на экзокринную недостаточность поджелудочной железы.

4. Синдром экзокринной недостаточности: обусловлен разрушением ацинусов поджелудочной железы и уменьшением секреции ферментов, обструкцией протоков и задержкой секрета.

Экзокринная недостаточность проявляется снижением секреции пищеварительных ферментов в двенадцатиперстную кишку, уменьшением секреции бикарбонатов с подкислением среды в двенадцатиперстной кишке (ниже pH 4.0) - в результате происходит инактивация и деградация пищеварительных ферментов, осаждение желчных кислот. Поджелудочная железа имеет очень большие компенсаторные резервы - так, только потеря 90% секреторных способностей приводит к мальдигестии и кишечной малабсорбции со следующими проявлениями:

- снижение концентрации эластазы 1 в фекалиях; диарея, стеаторея, амилорея и креаторея - наличие в фекалиях липидов, крахмала и непереваренных мышечных волокон; малнутриция с потерей веса, тошнота и эпизодическая рвота; обильное развитие кишечной флоры с метеоризмом, гиповитаминоз;
 - диспепсия: гипорексия/анорексия, отвращение к жирной пище, сиалорея, метеоризм, диарея, чередующаяся с запорами.

5. Синдром эндокринной недостаточности: возникает примерно у 1/3 пациентов; основан на разрушении островков поджелудочной железы с совместным дефицитом инсулина и глюкагона – панкреатический диабет с определенными особенностями: гипогликемия, низкие потребности в инсулине; кетоацидоз и другие осложнения, характерные для классического диабета редко встречаются. Следует отметить, что при типичном диабете I типа возникает сочетание

гипоинсулинизма плюс гиперглюкагонемия. Гипосекреция инсулина при хроническом панкреатите проявляется толерантностью к глюкозе, гипоглюкагонемией с гипогликемией, недостаточностью инсулина, ксеростомией, полидипсией, но без кетоацидоза; диагностическим тестом является определение концентрации инсулина или С-пептида в крови и толерантности к глюкозе.

6. Гематологический синдром: - гемограмма в периоды обострения: лейкоцитоз, ускорение СОЭ, анемия;

- гипопроteinемия: снижение концентрации альбуминов, транстиретина (транспортирует гормоны щитовидной железы), трансферина (транспортирует железо), ферритина; является следствием мальдигестии, малабсорбции и малнутриции;

- диспротеинемия: снижение коэффициента альбумин/глобулины, увеличение глобулинов;

- повышенная активность трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы;

- гипербилирубинемия с прямым билирубином, гиперхолестеринемия, повышенная активность щелочной фосфатазы - следствие холестаза;

- гипокальциемия - наличие липидов в фекалиях приводит к сапонификации кальция и выведения кальция с фекалиями.

Патогенетические принципы лечения

Цели лечения:

- устранение этиологического фактора;

- уменьшение болевого синдрома анальгетиками и спазмолитиками;

- ингибирование секреции желудка и поджелудочной железы (ингибиторы протонного насоса, H₂ - блокаторы; антациды, алюминиевые препараты);

- ингибиторы пептидов поджелудочной железы - холецистокинин, секретин;

- ингибиторы секреции поджелудочной железы: соматостатин и октреотид (синтетическое соединение соматостатина); помимо ингибирования секреции, соматотропин подавляет секрецию пищеварительных гормонов: гастрин, холецистокинина, глюкагона, секретина, полипептида поджелудочной железы, vasoактивного кишечного пептида; снижает секрецию поджелудочной железы;
- коррекция экзокринной поджелудочной недостаточности - заместительная терапия пищеварительными ферментами поджелудочной железы;
- коррекция эндокринной недостаточности низкими дозами инсулина в соответствии с гликемическим профилем;
- диета («покой» для поджелудочной железы) - исключение алкоголя, острой пищи и специй, которые стимулируют секрецию желудка, поджелудочной железы и желчи; ограничение жиров;
- коррекция малабсорбции (жирорастворимые витамины - А,Е,D,К);
- прекращение активации и пролиферации миофибробластов: ингибирование рецепторов PDGF, TGF- β и ангиотензина; ингибиторы протеаз сыворотки, ингибиторы аденин-динуклеотидфосфата;
- камостат мезилат (пероральный ингибитор протеаз), который используется при лечении хронического панкреатита, подавляет пролиферацию и выработку MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) звездчатыми клетками. Камостат рекомендуется в Японии для лечения хронического панкреатита.

VII. Патопфизиология фиброза поджелудочной железы

Фиброз поджелудочной железы – замена ацинарной и островковой паренхимы соединительной тканью, что проявляется экзокринной и эндокринной недостаточностью железы. Фиброз поджелудочной железы не является самостоятельной нозологической единицей - чаще всего это следствие прогрессирования и заключительная стадия хронического панкреатита - процесс фиброза становится необратимым и неизлечимым, возможна малигнизация процесса.

Заболеваемость фиброзом поджелудочной железы увеличивается параллельно с увеличением заболеваемости острым и хроническим панкреатитом – болезнь выявляется примерно у 40% пациентов с патологиями поджелудочной железы.

Этиология. Так как фиброз является исходом хронического панкреатита, эти патологии имеют общие причины:

- возраст старше 70 лет – фиброз поджелудочной железы с возрастом является онтогенетическим физиологическим явлением;
- систематическое злоупотребление алкоголем - доказанная причина хронического панкреатита, приводит к полному фиброзу поджелудочной железы в течение 15-20 лет;
- обильное липидное питание – в эпизодических случаях приводит к острому панкреатиту, а постоянное переедание – к хроническому панкреатиту и фиброзу;
- холестаз - блок ампулы Vater, в которой сходятся общий желчный проток и проток поджелудочной железы (холелитиаз, рак) - ретроградно желчь активирует ферменты поджелудочной железы и вызывает панкреатит;
- блок протока Wirsung и внутрипанкреатических протоков (опухоль, конкременты) - вызывает внутридуктальную гипертензию с внутрижелезистой активацией ферментов;
- гиперлипидемия, метаболический синдром;
- курение является фактором риска панкреатита и фиброза поджелудочной железы;
- инфекции;
- муковисцидоз;
- лекарственные препараты (гипотиазид, ацетилсалициловая кислота).

Патогенез фиброза поджелудочной железы.

Фиброз поджелудочной железы является последовательной эволюцией и исходом хронического панкреатита.

Основную патогенетическую роль в фиброзе поджелудочной железы играют звездчатые клетки поджелудочной железы (*pancreatic stellate cells*, PSCs), клетки идентичные звездчатым клеткам печени (клетки Ито) – ключевой фактор фиброза печени. Оба типа звездчатых клеток - печени и поджелудочной железы - имеют общее происхождение - 99,9% РНК идентичны в обоих типах клеток.

Проводником и эффектором фиброзного процесса во всех органах (поджелудочная железа, миокард, печень, легкие, почки) являются фибробласты и миофибробласты происшедшие из активированных звездчатых клеток.

Звездчатые клетки (ЗК) поджелудочной железы расположены в периацинарных, перидуктальных и периваскулярных областях. В здоровой поджелудочной железе ЗК составляют около 4-7% клеточной популяции и находятся в состоянии покоя – они содержат капли витамина А, экспрессируют специфические маркеры – десмин и глиальный кислотный фибриллярный белок (GFAP). В нормальной поджелудочной железе ЗК формирует специфическую архитектуру железы и обновляют внеклеточную матрицу путем синтеза матричных белков (коллагеновые волокна, фундаментальное вещество), ферментов деградирующих матрицу (матричные металлопротеиназы, MMP) и ингибиторов металлопротеиназ (TIMP). Недавно было установлено, что ЗК выделяет ацетилхолин в качестве медиатора экзокринной секреции железы.

В ответ на травму паранхимы поджелудочной железы (ферментативный аутолиз, алкоголь, окислительный стресс, воспаление, рак поджелудочной железы) ЗК секретируют факторы роста (*transforming growth factor*, TGF-beta 1, *platelet derived growth factor*, PDGF, *connective tissue growth factor*, CTGF, *vascular endothelial growth factor*, VEGF, *heparin-binding EGF-like growth factor*, HB-EGF), цитокины (TNF-alfa, IL- 1,6,8,10), *extracellular matrix metalloproteinase inducer* (EMMPRIN, CD147), эндотелин - ET-1, ангиотензин I, галектин -3. Эти биологически активные вещества, также

называемые профибротическими медиаторами, активируют покоящиеся ЗК и превращают их в активный фенотип - миофибробласты. Клеточными источниками активаторов ЗК, помимо поврежденных ацинарных клеток поджелудочной железы, являются тромбоциты, макрофаги. Важным источником фибробластов являются эпителиоциты и эндотелиоциты воспаленной поджелудочной железы посредством универсального биологического механизма эпителиально-мезенхимальной и эндотелиально-мезенхимальной транс-дифференциации. ЗК также могут быть активированы патогенными молекулами PAMP через TLR2 (распознают PAMP Gram-положительных бактерий), TLR-4 (распознают липополисахариды Грамм-отрицательных бактерий), TLR-3 (распознают вирусную РНК), TLR-5 (распознают флагелин). Звездчатые клетки также могут быть активированы молекулами повреждения собственных клеток поджелудочной железы (DAMP).

ЗК обладают фагоцитарным потенциалом сравнимым с печеночными клетками Купфер – они фагоцитируют ксенобионты, клеточный детрит и при этом активизируются.

Активация и транс-дифференциация звездчатых клеток в миофибробласты приводит к приобретению необходимых свойств для инициации и прогрессирования фиброзного процесса:

- экспрессируют цитоскелетный белок альфа-гладкомышечный актин (*smooth muscle actin, α -SMA*), в результате чего клетки становятся подвижными, мигрируют в очаг повреждения; сокращение звездчатых клеток спазмирует протоки поджелудочной железы с застоем секрета; спазмируют кровеносные сосуды с ишемией, которая становится дополнительным патогенетическим фактором панкреатита;
- увеличивается пролиферативная способность - происходит чрезмерное накопление активных миофибробластов;
- синтезируют в избытке белки внеклеточной матрицы (коллаген, фибронектин, ламинин), металлопротеиназы и ингибиторы металлопротеиназ;

- выделяют факторы роста (TGF-бета 1, CTGF, PDGF, ET-1), которые паракринно активируют окружающие звездчатые клетки, что приводит к экспансии процесса фиброза, и аутокринно самоактивируются и, таким образом, поддерживают непрерывный процесс фиброзирования;
- TGF- β является одним из основных профибротических факторов в различных органах, включая поджелудочную железу; трансгенные мыши с суперэкспрессией TGF-бета развивают фиброз в экзокринной части поджелудочной железы, а ингибирование TGF-бета специфическими антителами снижает выработку внеклеточной матрицы;
- миофибробласты секретируют провоспалительные цитокины IL-1,6, TNF-альфа и провоспалительные медиаторы путем активации циклоксигеназы 2 (COX-2); таким образом происходит вторичное воспаление, которое поддерживает процесс фиброза;
- миофибробласты секретируют хемокины, которые привлекают воспалительные клетки из крови и также поддерживают воспалительный и фиброзный процесс.

В патогенезе воспаления и фиброза поджелудочной железы, кроме звездчатых клеток, участвуют и другие клетки. Так, звездчатые клетки выделяют индуцибельные факторы, которые активируют макрофаги альтернативным путем (*alternatively activated macrophages*, AAMs, M2). В отличие от классически активированных макрофагов M1, индуцированных γ ИФН или липополисахаридами, ААМ индуцируются ИЛ-4 или ИЛ-13 и играют важную роль в фиброгенезе и канцерогенезе.

Другим механизмом фиброза, косвенно вызванного миофибробластами, является секреция цитокинов и медиаторов, которые дегранулируют мастоциты - ИЛ-13, триптаза и, таким образом, вызывают острое воспаление.

Конечный результат активации звездчатых клеток – воспаление, фиброз, апоптоз ацинарных и островковых клеток, а на последней стадии (*end-stage disease*) – экзокринная и эндокринная недостаточность поджелудочной железы.

Внутриклеточные сигнальные пути, через которые профибротические медиаторы вызывают транс-дифференциацию звездчатых клеток в миофибробласты, являются общими для всех органов:

- *mitogen activated protein kinases (MAPK)*;
- *extracellular signal regulated kinase (ERK)*
- *phosphatidylinositol kinase (PI3K)*;
- *protein kinase C (PKC)*;
- *peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ)*;
- *JAK-STAT pathway*;
- *transcription factors nuclear factor-kappa B (NF- κ B) and activator protein-1 (AP-1)*.
- *mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway*.

Особенностью патогенеза алкогольного фиброза поджелудочной железы является способность звездчатых клеток метаболизировать этанол в ацетальдегид под действием присутствующим в этих клетках ферментом алкоголь-дегидрогеназа, а ацетальдегид, в свою очередь, активирует и преобразует звездчатые клетки в миофибробласты с последующим фиброзом.

Проявления панкреофиброза

Морфологически фиброз поджелудочной железы представляет собой скопление соединительной ткани в перитубулярных, периваскулярных, межлобулярных, внутрилобулярных пространствах поджелудочной железы.

Варианты фиброза поджелудочной железы:

1. Муковисцидоз – секреция поджелудочной железой сока с высокой концентрацией и вязкостью, который блокирует протоки.
2. Диффузный фиброз – диффузные отложения внеклеточной матрицы по всему органу.
3. Нодулярный фиброз (очаговый) - замена изолированной части панкреаса соединительной тканью.

Фиброз поражает протоки поджелудочной железы с их расширением, застоем секрета и образованием конкрементов. Обтурация протоков поджелудочной железы вызывает обострение хронического панкреатита с некротическими последствиями. Общая популяция клеток поджелудочной железы уменьшается на 30%, а ацинарных клеток - на 90% по сравнению с нормой. Поскольку хронический панкреатит и фиброз имеют общие клинические проявления, дифференциация этих патологий может быть проведена только путем биопсии поджелудочной железы - золотого диагностического стандарта фиброза поджелудочной железы.

Проявления фиброза поджелудочной железы:

- фиброз ацинарной ткани приводит к экзокринной недостаточности – секреция поджелудочной железы снижается на 90% от нормы с мальдигестией и малабсорбцией, диспептическим синдромом (диарея, стеаторея); белковое голодание, гиповитаминоз (особенно жирорастворимых витаминов); гипокальциемия;
- фиброз островков приводит к гипоинсулинизму и глюкагонной недостаточности.

Принципы терапии фиброза поджелудочной железы включают три стратегии:

A. лечение панкреатита

B. Антифибротическое/ противовоспалительное лечение – так как звездчатые клетки

поджелудочной железы являются промоутерами фиброза, они являются мишенью для лечения воспаления и фиброза, которое включает:

- 1) ингибирование активных звездчатых клеток;
- 3) антицитокины и противовоспалительные средства;
- 4) индукция апоптоза или возвращение миофибробластов в состояние покоя;
- 5) устранение факторов, которые поддерживают активацию звездчатых клеток (воспаление, алкоголь и т.д.).

Список антифибротических агентов:

- блокаторы рецепторов ангиотензина;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- антиоксиданты: полифенолы, ингибиторы серин-протеаз; ингибиторы оксидазы NADPH;
- diphenyleneiodonium – ингибитор PDGF, IL-1 β , ингибитор экспрессии α -SMA и синтеза коллагена в звездчатых клетках;
- *camostat mesylate* – ингибитор протеаз;
- ATRA, 9-RA, 15d-PGJ2, troglitazon, витамин D – блокирует процесс активации звездчатых клеток.

VIII. Патофизиология фиброза почек

Более 100 лет назад немецкий патологоанатом *Karl Theodor Fahr* ввел в нозологию термин «нефросклероз» для обозначения «почечной индурации», которая сопровождала системную артериальную гипертонию. Впоследствии возникла дилемма: является ли почка виновником или жертвой гипертонии и нефросклероза. На самом деле оба утверждения верны - установлено, что первичная гипертония приводит к поражениям почек и гломерулосклерозу, а первичные почечные поражения (гломерулонефрит и гломерулосклероз) приводят к гипертонии. «Старые» почки также демонстрируют аналогичные изменения нефросклероза при отсутствии первичной гипертензии.

Почечный фиброз (нефросклероз) является исходом хронических заболеваний почек, патологическое состояние, следствие потери нефронов и замены почечной паренхимы соединительной тканью с прогрессирующей почечной недостаточностью.

Фиброзные патологические процессы в почках возникают в последовательном порядке: первичная патология почек носит специфические нозологические признаки причины и поврежденной почечной структуры – нозологическая фаза; впоследствии, при вовлечении в процесс всего нефрона, исчезают специфические признаки заболевания – возникает синдром - хроническое

заболевание почек (engl., *chronic kidney disease*, СКД). В то же время происходит фиброз почек (гломерулосклероз и тубуло-интерстициальный склероз), который неизбежно заканчивается заключительной стадией заболевания почек (engl., *end-stage renal disease*, ESRD)- почечной недостаточностью и смертельным исходом.

Хроническое заболевание почек определяется как повреждение почек любой этиологии с нарушением функций почек, оцениваемой снижением скорости гломерулярной фильтрации (*Estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ниже 60 мл/мин/1,73 м², которая сохраняется в течение 3 или более месяцев независимо от причины.

Заключительная стадия хронического заболевания почек с почечной недостаточностью регистрируется при скорости фильтрации почек ниже 15 мл/мин/1,73 м² (норма для молодых людей составляет 125 мл/мин/1,73 м²).

Хроническое заболевание почек с пониженной гломерулярной фильтрацией и альбуминурией встречается у 47% людей старше 70 лет и только у 4% в возрасте 20-39 лет.

Гистоморфологическая картина хронических заболеваний почек характеризуется гломерулосклерозом, канальцевой атрофией, тубуло-интерстициальным фиброзом и атеросклерозом сосудов почки – комплекс изменений, который обычно называют нефросклерозом.

Таким образом, почечный фиброз неизбежен и необратим при хронической болезни почек - единственным средством для пациента на последней стадии болезни остается пересадка почки. Это требует от врача эффективного лечения заболеваний почек на начальном этапе для профилактики заключительной стадии с неизлечимым почечным фиброзом.

Заболеваемость почечным фиброзом в европейских странах составляет около 600 случаев на 1 млн населения (0,06%), из которых 10-20% пациентов нуждаются в периодическом гемодиализе, а летальность составляет около 22%.

Почечный фиброз имеет общие особенности с фиброзом других органов, но присутствуют и специфические особенности.

Специфика фиброза почек по сравнению с фиброзом других органов определяется следующими морфо-физиологическими особенностями органа:

1. сложная гистологическая структура - почка состоит из 20 типов клеток со сниженной или отсутствующей способностью к пролиферации и регенерации;
2. при многих заболеваниях почек процесс начинается с воспаления и фиброза гломерула, с повышенной проницаемостью гломерулярных капилляров и протеинурией с вредными последствиями для почечных канальцев: происходит реабсорбционная перегрузка эпителиоцитов канальцев, что приводит к дистрофии эпителиоцитов, воспалению и тубулярно-интерстициальному фиброзу, клинически проявляющемуся нефротическим синдромом; таким образом патологический процесс начатый в клубочке охватывает весь нефрон;
3. поражение клубочков и снижение фильтрации приводит к задержке в крови катаболитов, которые являются фиброгенетическими для почечных канальцев; устанавливается порочный круг с прогрессированием процесса фиброза; уремическая сыворотка крови содержит около 50 токсинов (простых веществ, белков средней массы и т.д.) с фиброгенетическим действием на все органы;
4. почка обильно кровоснабжается и очень чувствительна к кислороду - почка потребляет около 25% от общего количества кислорода; гипоксия почки воспринимается индуцибельным фактором гипоксии (engl., *hypoxia-inducible factor*, HIF-2), который, активируясь, инициирует фиброз; устанавливается новый порочный круг: первичная гипоксия - HIF-2 - склероз почечных сосудов - прогрессирование гипоксии;
5. первичная гипертензия является механическим стрессом с разрушительным воздействием на гломерулярные капилляры, который вызывает фиброз гломерул; гломерулярные дисфункции вовлекают в патологический процесс почечные канальцы;

6. почки являются триггером активации ренин-ангиотезин-альдостероновой системы (РАА); ангиотензин II и альдостерон являются фиброгенетическими факторами; устанавливается порочный круг: гипоперфузия гломерула - Анг II, альдостерон - гломерулосклероз - гипоперфузия;

7. в патогенезе почечного фиброза важна конституционная восприимчивость к фиброзным заболеваниям - полиморфизм генов и эпигенетические модификации, расовые и этнические особенности, возраст.

Причины почечного фиброза.

Условно все причины почечного фиброза могут быть систематизированы в экстраренальные и интратрениальные.

Экстраренальные причины:

- наследственная предрасположенность: конституционная восприимчивость к фиброзным заболеваниям - полиморфизм генов и эпигенная модификация;
- факторы риска: старость, этническая принадлежность (негроидная раса), низкая масса тела при рождении;
- первичная артериальная гипертензия (гломерулосклероз *Fahr*);
- системные заболевания: системная красная волчанка; амилоидоз;
- метаболические болезни: сахарный диабет; метаболический синдром; дислипидемии; подагра;
- сердечно-сосудистые заболевания с недостаточностью кровообращения и хронической венозной гиперемией почек;
- атеросклероз, тромбоз и эмболия почечных артерий;
- обструкция мочевыводящих путей (мочеточников, уретры) с блоком мочи.

Интратрениальные причины:

- патологии почек: гломерулонефрит, пиелонефрит, туберкулез, уролитиаз;

- прямое повреждение почек: токсины и лекарства, курение, ионизирующие излучения, нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики, тяжелые металлы (свинец, ртуть);
- циркулирующие пермеабилзирующие факторы: растворимые урокиназные рецепторы (*soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR*); cardiotropin-like cytokine-1, CLC-1).

- **Общий патогенез почечного фиброза.**

Выделены две гистопатологические формы фиброза нефрона: клубочковый склероз (гломерулосклероз) и склероз почечных канальцев (тубуло-интерстициальный фиброз). В большинстве случаев процесс идет последовательно в проксимо-дистальном направлении: первоначально происходит фиброз клубочка, затем фиброз канальцев в причинно-следственной последовательности.

Фиброз почек является сложным, многоэтапным явлением, с вовлечением всех гистологических структур органа, который включает в себя несколько патогенетических процессов:

1. повреждение нефрона;
2. воспалительная реакция на повреждение;
3. секреция медиаторов репаративной реакции в ответ на повреждение и воспаление;
4. постоянная активация фиброгенетических клеток – миофибробластов;
5. суперпроизводство и накопление внеклеточных матричных белков - ремоделирование почечной архитектуры;
6. нарушение функций почек: заключительная стадия хронической болезни почек – почечная недостаточность.

1. Повреждение нефрона.

Факторы риска и причины повреждения нефрона;

а) наследственная восприимчивость почек к повреждениям и предрасположенность к воспалительным/фиброзным процессам. Генетические дефекты были выявлены в 8% случаев очагово-сегментарного гломерулосклероза (FSGS). Измененные гены, обнаруженные в этой патологии, кодируют важные белки цитоскелета гломерулярных подоцитов, которые определяют

проницаемость гломерулярного фильтра: 1) нефрин - трансмембранный белок и важная структура диафрагмы подоцитов – регулирует структуру и проницаемость почечного фильтра; 2) подоцин – направляет продвижение нефрина на место расположения в диафрагме почечного фильтра; 3) α -актинин-4 – белок - регулирует обмен актина и поддерживает нормальную морфологию и функцию подоцитов; 4) фосфолипаза C (PLC ϵ 1) - фактор роста и дифференциации подоцитов; 5) миозин 1^E - молекулярный двигатель для транслокации белков по актиновым нитям; важен для миграции подоцитов и стабилизации цитоскелета.

Большинство генов с установленным полиморфизмом при гломерулосклерозе имеют отношение к регуляции структуры щелевой диафрагмы подоцитов (*slit diaphragm*), которая регулирует проницаемость почечного фильтра, цитоскелет подоцитов и фиксацию подоцитов к эпителиальной базальной мембраны. Мутации этих генов приводит к структурным изменениям гломерула, важными в патогенезе почечного фиброза. Нарушаются свойства и функции подоцитов: увеличивается проницаемость почечного фильтра с обильной фильтрацией белков; протеинурия приводит к нефротическому синдрому; происходит отслоение подоцитов от базальной мембраны, изменяется направление гломерулярной фильтрация в перигломерулярное пространство; происходит расчленение (ампутация) нефрона – образуются агломерулярные нефроны с исходом в гломерулосклероз;

в) факторы риска хронических заболеваний почек включают общую массу нефронов, пол, уровень кальцидиола (кальцидиол - 25(OH)D₃, прогормон, вырабатываемый печенью и преобразованный почками в кальцитриол (1.25-(OH)₂D₃) – активная форма витамина D), симпатическая гиперактивность, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАА), ожирение, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, эпигенные изменения.

с) старость - человек теряет около 4500 нефронов в год в каждой почке, а скорость клубочковой фильтрации уменьшается на 10 мл/мин каждое десятилетие - таким образом, возраст является естественным фактором сокращения почечной паренхимы и почечного фиброза. Возраст нарушает

структуру и нормальную функцию почек посредством нескольких механизмов: сокращение теломер в клетках почек с сокращением продолжительности жизни клетки, старение клеток, абберация и метилирование ДНК, истощение популяции стволовых клеток в почках, замедление пролиферации канальцевого эпителия. Параллельно с возрастом происходит нарушение энергетических клеточных сенсоров – наступает окислительный стресс, митохондриальная дисфункция.

У пожилых пациентов нефроклероз развивается даже в условиях артериальной нормотензии. В стареющих почках возрастной гиалиноз гломерулярных артериол обнаруживается в двух вариантах: с обструкцией и без обструкции просвета артериол. Гиалинизированные артериолы без обструкции имеют просвет в два раза больше, чем артериолы без отложения гиалина.

Гиалинизированные артериолы теряют сократимость и ауторегуляторную способность к сужению в ответ на повышение артериального давления и постоянно остаются в расширенном состоянии, что приводит к прямой передаче повышенного системного артериального давления непосредственно на гломерулярные капилляры – возникает гидродинамический шок гломерулярных капилляров, гиперфльтрация с гипертрофией и склерозом гломерула. Высокое давление в гломерулярных капиллярах приводит к боковому отслоению подоцитов друг от друга, отслоению подоцитов от базальной мембраны, повышенной проницаемости почечного фильтра, фильтрации плазмы крови в перигломерулярное пространство, дезорганизации нефрона, гломерулосклерозу.

Второй вариант гиалинизации гломерулярных артериол с обструкцией просвета приводит к ишемии, некрозу и склерозу нефрона.

в) Системная гипертензия является распространенной причиной нефросклероза. Патогенез почечных повреждений, вызванной системной гипертензией, зависит не только от степени гипертонии, но и от ауторегуляторной способности афферентных артериол предотвращать передачу высокого системного давления на гломерулярные капилляры и от локальной восприимчивости структур к баротравме.

Физиологически, повышение системного артериального давления, эпизодическое или стойкое, сглаживается в гломерулярных капиллярах путем саморегуляции тонуса афферентных артериол. В результате давление в интратенальных сосудах в определенном диапазоне системного артериального давления поддерживается на относительно постоянном уровне. Этот саморегулирующий механизм представляет собой первую линию защиты почек от повышенного давления. До тех пор, пока давление в гломерулярных капиллярах остается в физиологическом диапазоне развивается доброкачественный нефросклероз (без расстройства функций почек). В случае превышения интракапиллярного давления или нарушения саморегулирующей способности афферентных артериол в гломеруле возникают острые деструктивные повреждения - злокачественный нефросклероз с нарушением функций почек. Как только возникают гломерулярные повреждения, это приводит к вторичному нарушению саморегуляторных механизмов с усилением баротравмы, а нарушение гломерулярных функций приводит впоследствии к поражению почечных канальцев – процесс охватывает весь нефрон.

Снижение фильтрации в пораженных гломерулах приводит к задержке и накоплению катаболитов в крови – возникает уремический синдром. Впоследствии плазматические уремические факторы (мочевина, креатинин, мочевая кислота) фильтруемые в гломерулах вызывают повреждение, воспаление и фиброз канальцев.

г) Гипоксия нефрона. Гипоксия является важным фактором в патогенезе почечного фиброза и прогрессирования хронических заболеваний почек. Причины почечной гипоксии многочисленны: системная артериальная гипотензия, атеросклероз, тромбоз, эмболия почечной артерии, артериолосклероз, венозная гиперемия и т. д. Хотя кровоток в почках обилен, все же есть участки с низким давлением кислорода – около 10 мм рт. ст. параллельно с большими потребностями клеток в кислороде. Это предрасполагает почку к гипоксии и склерозу.

Фиброгенетические механизмы гипоксии многочисленны: 1) гипоксия непосредственно приводит к фиброзу через экспрессию генов, кодирующих синтез матричных белков (коллаген I) и

уменьшение синтеза металлопротеиназ; 2) гипоксия экспрессирует внутриклеточный сигнальный путь фиброгенеза TGF- β 1/Smad; 3) гипоксия вызывает переход эпителиальных и эндотелиальных клеток в мезенхимальные клетки (*transition epithelial-mezenchimal, EMT* ; *tranzition endothelial-mezenchimai, EndMT*) путем стимулирования HIF-1; 4) окончательным эффектом гипоксии является накопление миофибробластов - основных фиброгенетически активных клеток, производящих коллаген, что приводит к фиброзу.

Клеточная реакция на гипоксию запускается специфическими датчиками гипоксии – индуцируемый фактор гипоксии (*Hypoxia-Inducible Factors, HIF1, 2*), который регулирует компенсаторные реакции на гипоксию: передачу кислорода из крови, ангиогенез, секрецию эритропоэтина, анаэробный гликолиз. Хотя HIF способствует выживанию клеток в условиях гипоксии, он также способствует процессу фиброза.

е. Воспалительные повреждения. Воспалительные процессы в гломерулах - гломерулонефрит – провоцируют гломерулосклероз посредством провоспалительных фиброгенетических цитокинов.

ж) Почечный фиброз при нефрообструктивных процессах. Блок мочевыводящих путей (лоханки, мочеточники), препятствующий непрерывному выведению мочи, приводит к ретроградному повышению давления мочи вплоть до почечных канальцев и капсулы Боумена. Гидродинамические силы вызывают расширение почечных канальцев, секрецию NF- κ B и TGF- β -1, что приводит к воспалению и склерозу – происходит тубуло-интерстициальный фиброз.

з) протеинурия: потеря плазматических протеинов, гипопротеинемия стимулирует компенсаторный синтез белков печенью, в том числе и липопротеинов – возникает нефротический синдром с гиперлипидемией с VLDL и LDL, которые также фильтруются и вызывают жировую дистрофию канальцевых эпителиоцитов с апоптозом.

и) Сопутствующие заболевания и вредности приводящие к нефроклерозу: ожирение, атеросклероз, дислипидемии, гипергликемия, гиперурикемия, курение. Триггерными механизмами нефросклероза при этих состояниях являются окислительный стресс, воспаление, прямое повреждение нефрона.

2. Воспаление. Вторым событием в процессе развития фиброза является воспалительная реакция на повреждение. Повреждение нефрона приводит к высвобождению из измененных клеток флогенных молекул повреждения (DAMP), провоспалительных медиаторов, хемокинов, факторов роста. Воспалительные клетки играют важную роль в обоих процессах: в физиологической репарации (заживление органа) и в фиброзе почек. Воспалительные реакции в почках инициируются резидентными клетками (дендритные клетки, мастоциты, макрофаги, лимфоциты) и воспалительными клетками, привлеченные хемокинами, выделяемыми воспалительными клетками (моноциты, полиморфонуклеары, лимфоциты). Степень инфильтрации почек воспалительными клетками коррелирует с тяжестью дисфункции почек и является предиктором прогрессирования хронического заболевания почек.

В свою очередь, привлеченные клетки - нейтрофилы, эозинофилы и базофилы выделяют собственные провоспалительные и фиброгенетические медиаторы, с помощью которых они участвуют в поддержании воспаления и фиброзного процесса. Во многом лимфо-моноцитарная инфильтрация почек характерна для прогрессирования хронического заболевания почек.

Разрешение повреждения и воспаления почки зависит от баланса между репаративным и фибротическим процессом, что определяет дальнейшую эволюцию процесса; восстановление первоначальной структуры и функции почек либо замена паренхимы соединительной тканью со снижением функций.

Процесс репарации в почках может проходить по двум сценариям.

При средней степени тяжести и непродолжительном повреждении репарация происходит без воспаления или с субклиническим воспалением. В зависимости от регенеративной (пролиферативной) способности клеток органов, репарация приводит к восстановлению дефекта аналогичными клетками. В почках некоторые типы клеток обладают пониженным регенеративным

потенциалом или вообще не пролиферируют: при таких условиях дефект замещается соединительной тканью. Одновременно с восстановлением структуры или с замещением дефекта соединительной тканью процесс воспаления и фиброза прекращается апоптозом воспалительных и фиброгенетических клеток (миофибробластов) и деградацией избыточного коллагена.

Хронические, повторяющиеся, стойкие повреждения поддерживают хронический воспалительный процесс, постоянную секрецию провоспалительных и профибротических медиаторов, поддерживают в состоянии постоянной активации фиброгенетические клетки (миофибробласты) и синтез неразлагаемой внеклеточной матрицы. Процесс репарации становится фиброзным, аутокаталитическим, непрекращающимся и необратимым.

3. Переход регенеративного процесса в фиброзный процесс стимулируется фиброгенетическими медиаторами. Предыдущие процессы (травма нефрона, воспаление) приводят к секреции и накоплению провоспалительных цитокинов, факторов роста, хемокинов, профибротических факторов, которые играют ключевую роль в фиброзном процессе. Выявлено около 10 фиброгенетических факторов, но наиболее активным является фактор роста TGF-бета (*transforming growth factor*) и сигнальный путь Smad (*small Mothers Against Decapentaplegic*).

TGF-β признан ключевым патогенетическим фактором в фиброзе жизненно важных органов (миокарда, печени, легких, поджелудочной железы), в том числе и почек.

Сигналы TGF-β передаются внутриклеточно через мембранные серин/трионин киназные рецепторы типа I и II. Активированные рецепторы фосфорилируют и активируют внутриклеточные сигнальные пути Smad2 и Smad3, которые, будучи фосфорилированы, связываются с общим партнером Smad4, а затем транслоцируются в ядро, где они контролируют экспрессию генов для синтеза матричных белков (коллагена, эластина, фибронектина).

В нормальной почке сигнальный путь Smad строго регулируется (ингибируется) супрессивными белками семейства Smad - SnoN, Ski, TGIF. С помощью различных механизмов антагонисты Smad ограничивают транскрипцию генов и защищают ткани от несанкционированной реакции TGF-бета.

В фиброзной почке есть несколько механизмов, которые гиперактивируют сигнальный путь TGF- β /Smad. Окончательные эффекты TGF-бета являются накопление популяции миофибробластов, синтез матричных белков (коллаген I, III), гломерулосклероз, атрофия канальцев, тубуло-интерстициальный фиброз.

Двойные профибротические и противовоспалительные свойства TGF- β ставят дилемму терапевтического применения TGF-бета для ингибирования фиброза: в эксперименте TGF-бета ингибирует и прекращает фиброгенез, однако одновременное устранение противовоспалительных эффектов TGF-бета вызывает системное воспаление. Кроме того, у животных с отсутствием гена TGF-бета фиброз не развивается, однако животные умирают от системного воспаления.

Кроме TGF- β фиброгенетическими свойствами обладают следующие факторы:

- фактор роста соединительной ткани (*connective tissue growth factor*, CTGF) - важный профибротический фактор, который способствует почечному фиброзу и транс-дифференциации канальцевого эпителия путем активации сигнального пути TGF- β /Smad;
- фактор роста, производный из тромбоцитов (*platelet-derived growth factor*, PDGF);
- эндотелин 1 (*endothelin-1*, ET-1) выделяется в избытке эндотелиоцитами, обладает сосудосуживающими, провоспалительными и профибротическими свойствами;
- фактор некроза опухоли (*tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) и интерлейкин 1 (IL-1) - провоспалительные цитокины с профибротическими свойствами;
- ангиотензин II, оксид азота, альдостерон.

Наряду с профибротическими факторами в организме существуют также естественные эндогенные антифибротические факторы, которые уравнивают профибротическую активность и поддерживают процесс фиброгенеза в гомеостатическом диапазоне.

Антифибротические факторы включают:

- фактор роста гепатоцитов (*hepatocyte growth factor*, HGF) - способствует пролиферации гепатоцитов и регенерации поврежденной печени; также доказан антифибротический эффект HGF в процессе регенерации почечных канальцев; HGF эффективно подавляет активацию фибробластов и миофибробластов в гломерулярном мезангии, блокирует транс-дифференциацию канальцевых эпителиоцитов в миофибробласты. HGF блокирует сигнальный путь ядерной транскрипции Smad2/3 в интерстициальных фибробластах и вызывает экспрессию SnoN в канальцевых эпителиоцитах. Таким образом, сигналы HGF сходятся к общему пути сигнала Smad. Важно отметить, что введение экзогенных HGF угнетает почечный фиброз и сохраняет функции почек в экспериментальных моделях хронических заболеваний почек (обструктивная нефропатия, единственная почка после односторонней нефрэктомии, диабетическая нефропатия, пересаженная почка).

- морфогенетический костный белок (*bone morphogenetic protein-7*, BMP-7) - известный как остеогенетический белок-1, ключевой фактор эмбриогенеза и морфогенеза; было показано, что BMP-7 влияет на процесс почечного фиброза через антагонизм с TGF-бета;

- гамма-интерферон (IFN- γ) и инсулиноподобный фактор роста (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) также имеют антифибротические свойства.

Таким образом, патогенез почечного фиброза заключается в преобладании профибротических факторов над антифибротическими, а терапевтическая стратегия почечного фиброза заключается в ингибировании профибротического воздействия TGF- β /Smad сигнализации и стимуляции антифибротических путей.

Эффекты профибротических медиаторов (TGF-бета и др.) :

1. стимулируют пролиферацию гломерулярного мезангия с гиперклеточностью, интерстициальной инфильтрацией и коллапсом гломерула;
2. инициируют апоптоз гломерулярных подоцитов (подоцитопения);
3. ингибируют ангиогенез с уменьшением васкулатуры почки;
4. активируют резидентные фибробласты с транс-дифференциацией в активные клетки – миофибробласты;

5. инициируют эпителиально-мезенхимальный переход (*epithelial-mezenchimal tranzition*, EMT) с транс-дифференциацией канальцевых эпителиоцитов в миофибробласты;
6. инициируют эндотелиально-мезенхимальный переход (*endothelial -mezenchimal tranzition*, EndMT) с транс-дифференциацией эндотелиоцитов в миофибробласты.

Окончательный эффект профибротических медиаторов заключается в активации и накопления фибробластов с транс-дифференциацией в миофибробласты - клетки-эффекторы фиброза.

4. Функции миофибробластов. Финальным процессом предыдущих событий (повреждение, воспаление) является накопление фиброгенетических клеток – миофибробластов. Существенной характеристикой миофибробластов является экспрессия альфа-актина гладкой мускулатуры (*α-smooth muscle actine*), который придает миофибробластам сократимость, подвижность с миграцией в интерстиций, суперпроизводство коллагена I и III и фибронектина и секрецию профибротических медиаторов с паракринными и аутокринными эффектами.

Аномальное накопление внеклеточных матричных белков является заключительной стадией почечного фиброгенеза. Внеклеточная матрица (*extracellular matrix*, ECM) состоит из коллагена, эластина, ламинина, фибронектина, гликопротеинов.

Накопление ECM приводит не только к замене нормальной почечной ткани матрицей, но и приводит к потере паренхимальных почечных клеток в результате ингибирования внеклеточных матричных сигналов на паренхимальные клетки при посредничестве интегринов (*downregulation of integrin-mediated survival signals from normal matrix*). Физиологически взаимосвязь между паренхимальными клетками и коллагеновыми волокнами внеклеточной матрицы имеет жизненно важное значение и регулирует различные функции: рост клеток, дифференциацию, миграцию и выживание клеток. Большинство клеток требуют адгезии к внеклеточной матрице для выживания; отсутствие или нарушенная связь паренхимальных клеток с внеклеточной матрицей вызывает апоптоз - это явление известно как анойкис (Anoikis является одной из форм запрограммированной смерти клетки при отсоединении от внеклеточной матрицы). Этот апоптотический механизм имеет решающее значение для поддержания гомеостаза, организации и архитектуры эпителия, а нарушение

клеточной связи с матрицей приводит к отслоению, эмиграции клеток (как это происходит в процессе метастазирования опухолей). Присоединение клеток к матрице опосредовано интегринами, которые осуществляют внутриклеточные соединения с цитоскелетом. Изоляция клеток от ЕСМ блокирует механизмы выживания клетки и изменяет цитоскелет с высвобождением про-апоптотических факторов.

Фиброгенетические сигналы стимулируют внутриклеточные сигнальные пути с активацией транскрипции матричных белков (коллагена, фибронектина). В составе матрицы происходят количественные, но и качественные изменения: при тубуло-интерстициальном фиброзе накапливается коллаген I, III, IV, а при гломерулосклерозе – III типа.

5. Прогрессирование фиброзного процесса. Существенным патогенетическим моментом фиброза является непрерывное прогрессирование процесса до необратимой стадии, что приводит к заключительной стадии заболевания почек с почечной недостаточностью. При хронических повреждениях и постоянном действии вредных факторов процесс фиброза становится самоподдерживающимся. Механизмы прогрессирования фиброзного процесса следующие:

1. низкая регенеративная способность клеток нефрона - клеточные потери не могут быть восстановлены аналогичными клетками – создается дефицит структуры и процесс заживления приводит к замене паренхимы соединительной тканью;
2. поврежденные клетки являются источниками факторов роста (TGF-beta1), которые активируют фибробласты - таким образом, фиброз будет продолжаться на протяжении всего периода сохранения повреждений;
3. хронические повреждения вызывают хронический воспалительный процесс, а воспалительные клетки являются источниками факторов роста - таким образом, фиброз будет продолжаться на протяжении всего периода сохранения воспаления;
4. активированные фибробласты превращаются в миофибробласты, которые непрерывно восполняют популяцию миофибробластов через EMT и EndMT - в почках создаются неисчерпаемые источники миофибробластов;

5. фиброгенетические факторы, выделяемые миофибробластами аутокринным путем поддерживают миофибробласты в состоянии непрерывной активации;
6. активные миофибробласты рефрактерны к апоптогенным стимулам, которые в условиях физиологической репарации приостанавливают процесс фиброгенеза;
7. перекрестные связи волокон (*cross-linking*) изменяет свойства коллагена – придают им рефрактерность к фибролитическим природным ферментам – таким образом, исключаются естественные пути восстановления гомеостаза внеклеточной матрицы и сохраняется избыток коллагена.

Обобщенная схема патогенеза почечного фиброза представляет собой следующую цепочку причинно-следственных процессов:

повреждение нефрона - воспаление - активация фиброгенетических клеток - образование миофибробластов – ремоделирование нефрона - фиброз почек (гломерулосклероз и тубуло-интерстициальный фиброз) - снижение почечных функций - почечная недостаточность.

Клинические признаки гломерулосклероза с нефротическим синдромом следующие:

- снижение скорости клубочковой фильтрации
- протеинурия (>3,5 г/день) и потери белка
- гипоальбуминемия (<3,5 г/дл)
- гиперхолестеринемия с VLDL и LDL
- задержка воды, отек
- уремический синдром
- восприимчивость к инфекциям (потеря иммуноглобулинов)

Терапевтические принципы при почечном фиброзе.

Тактика подтвержденная в клинике:

- контроль артериального давления и ангиотензина II;
- противовоспалительное и антибактериальное лечение;
- снижение гиперлипидемии
- уменьшение гипергликемии;
- *pentoxifilin* - ингибитор фосфодиэстеразы, пролиферации клеток и эпителиально-мезенхимальной транзиции;
- *pirfenidone* - подавляет накопление внеклеточной матрицы; уменьшает фиброз путем деградации коллагена.

Тактики в стадии разработки:

- ингибирование профибротических факторов и удаление матричных фибробластов
- ингибиторы рецепторов TGF- β ; дилемма использования этой группы возможных лекарств заключается в том, что TGF-бета является противовоспалительным цитокином – поэтому использование ингибиторов TGF-бета может спровоцировать воспаление как побочную реакцию
- естественные ингибиторы TGF- β 1.
- средства анти-PDGF(*anti-platelet derived growth factor*, PDGF);
- моноклональные анти-PDGF антитела (*monoclonal antibody targeting PDGF*);
- *Anti-epidermal growth factor* (EGF);
- Rho kinase inhibition*;
- антагонисты рецепторов 2 вазопрессина;
- антагонисты эндотелина.

IX. Патофизиология кишечного фиброза

Интестинальный фиброз - обильный рост и избыточное накопление соединительной ткани во внеклеточной матрице стенки кишечника - является заключительной стадией воспалительных заболеваний кишечника.

Воспалительные заболевания кишечника (engl., *Inflammatory bowel disease*, IBD) являются общей нозологической единицей, которая включает в себя хроническое воспаление различных структур и включают следующие патологии:

- язвенный колит - воспаление и изъязвление толстой и прямой кишки;
- болезнь Крона (*Crohn's*) - воспаление пищеварительного тракта от полости рта до прямой кишки;
- радиационная энтеропатия;
- реакция «трансплантат против хозяина»;
- коллагенозный колит;
- эозинофильная энтеропатия;
- лекарственная энтеропатия;
- муковисцидоз;
- фиброзные перитонеальные спайки;
- опухоли желудочно-кишечного тракта со стенозом и кишечной непроходимостью.

По данным *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), около 3 миллионов человек в США страдают от IBD, которой они заболели в возрасте до 30 лет.

Этиология. Конкретные причины IBD не известны. Факторы риска:

- возраст – в большинстве случаев болезнь была выявлена в возрасте до 30 лет, но начало заболевания также возможно в возрасте 50-60 лет;
- семейная предрасположенность – более высокая заболеваемость наблюдается в семьях с больными родителями, братьями и сестрами;

- курение – это самый важный контролируемый фактор фиброза; отказ от курения улучшает состояние не только при фиброзе, но и при других болезнях пищеварительного тракта;
- нестероидные противовоспалительные препараты – усугубляют эволюцию фиброза.

Клинические проявления IBD неспецифичны:

- диаррея
- усталость
- боли в животе и кишечные колики
- наличие крови в экскрементах
- потеря аппетита
- потеря веса.

Осложнения IBD:

- кишечный фиброз
- рак толстой кишки
- воспаление кожи, глаз, суставов
- первичный склерозирующий холангит
- тромбоз
- кишечная непроходимость
- мальдигестия, малабсорбция, малнутриция
- перфорация кишечника
- токсичный мегаколон (*Toxic megacolon*) - острая форма расширения толстой кишки сопровождаемая лихорадкой, болью в животе или даже шоком

Кишечный фиброз

Фиброз кишечника является распространенным следствием воспалительных заболеваний кишечника (энтеропатий).

Кишечный фиброз определяется как чрезмерное отложение коллагена во внеклеточной матрице вследствие хронического воспаления и аномального процесса заживления повреждений; это серьезное осложнение воспалительных заболеваний кишечника с серьезными клиническими последствиями. Вовлечение в процесс слизистой кишечника и субмукозального слоя приводит к истончению мышечного слоя и накоплению внеклеточной матрицы. Примерно у 1/3 пациентов развивается фибро-стенозный тип болезни Крона – прогрессирующее сужение просвета кишечника с потенциальной обструкцией. Около 1/2 из этих пациентов требуют хирургического вмешательства. За последние три десятилетия заболеваемость кишечными стриктурами существенно не снизилась, что указывает на неэффективность существующей терапии фиброза кишечника. Резекция пораженного участка кишечника и пластическая коррекция кишечных стриктур остаются основными вмешательствами в лечении осложнений фиброза кишечника.

В настоящее время фиброз кишечника рассматривается как необратимое состояние, заключительная стадия хронического воспаления кишечника.

Патогенез кишечного фиброза.

Процесс фиброза зависит от равновесия между провоспалительными и противовоспалительными факторами, от выработки и деградации внеклеточных матричных белков.

В патогенезе фиброза важны следующие патогенные факторы:

- a) инфекция;
- b) физические факторы (ионизирующие излучения);
- c) естественный и адаптивный иммунный ответ;
- d) коменсальная микрофлора кишечника с провоспалительными и профибротическими свойствами;
- e) пищевые ингредиенты с провоспалительными и профиброзными свойствами.

Патогенные факторы вызывают воспаление кишечника, активацию фибробластов и их трансдифференциацию в миофибробласты с обильным производством коллагена с измененной структурой, стимуляцией ферментов синтеза коллагена (матричные металлопротеиназы, ММР) и подавлением синтеза ингибиторов металлопротеиназ (ТИМР).

В процессе фиброза устанавливается порочный круг - большая толщина волокнистой ткани способствует прогрессированию фиброза путем активации и трансдифференциации фибробластов в миофибробласты, а коллагеновые волокна через мембранные интегрины фибробластов стимулируют синтез коллагена. Таким образом толщина внеклеточной матрицы является не только результатом, но и причиной прогрессирования фиброза.

В настоящее время концепция фиброза кишечника меняется от статической и необратимой модели к обратимой динамической модели – концепция, также действительная для фиброза в других органах (коже, почках, легких, миокарде, печени).

Кишечный фиброз включает в себя ряд последовательно развивающихся патогенетических процессов.

1. Повреждение энтероцитов и кишечных миоцитов, вызванные несколькими причинами: бактерии, в том числе кишечная симбионтная микрофлора, пищевые аллергены, аутоаллергены, радиация, химические факторы и т.д.

2. Воспаление. Повреждение энтероцитов и кишечных миоцитов любой этиологии вызывает воспаление слизистой оболочки. Поврежденные кишечные структуры высвобождают молекулы повреждения (DAMP), а попутная микрофлора высвобождает патогенные молекулы (PAMP), которые через канонические провоспалительные пути (NF- κ B) вызывают секрецию цитокинов, провоспалительных медиаторов и воспаление кишечника.

Первоначальный воспалительный процесс возникший в эпителии вовлекает в процесс и мышечный слой кишечника. Воспалительные стимулы и иммунные клетки (Th1, Th2, Th17) влияют

на функцию и структуру миоцитов, а факторы роста, выделяемые мезенхимальными клетками, оказывают фибротическое действие. Трансформирующий фактор роста (TGF- β 1) является основным эффектором фиброза, а инсулиноподобный фактор роста (IGF) является стимулятором роста гладких миоцитов. Так, при фибростенотической болезни Крона TGF- β 1 индуцирует выработку IGF-I и механического фактора роста (*mechano-growth factor*, MGF) в кишечных миоцитах, что вызывает гиперплазию и гипертрофию мышечного слоя кишечника и выработку коллагена I, что способствует формированию кишечных стриктур. Это указывает на важную роль не только энтероцитов, но и миоцитов в развитии фибростеноза при болезни Крона.

3. Активация и накопление фибробластов в зонах повреждения/воспаления.

Накопление фибробластов в зонах повреждения и воспаления осуществляется несколькими путями:

а) пролиферация резидентных фибробластов в стенке кишечника является ключевым механизмом фиброза и состоит в размножении и росте популяции фибробластов. Процесс пролиферации стимулируется факторами роста: TGF- β 1, IGF-I (*insuline-like growth factor*), bFGF (*basic fibroblast growth factor*), EGF (*epithelial growth factor*), CTGF (*connective tissue growth factor*), PDGF (*platelet derived growth factor*), провоспалительными цитокинами (IL-1 β , IL-6). TGF- β 1 является ключевым медиатором фиброза во всех органах, в том числе, в кишечнике. В дополнение к активным молекулам, рост фибробластов также может стимулироваться при прямом контакте с мастоцитами, эозинофилами, Т-лимфоцитами присутствующими в воспаленном кишечнике;

б) миграция фибробластов – транслокация из крови в межклеточные пространства - является составным механизмом кишечного фиброза; под действием хемокинетических факторов фибробласты перемещаются и накапливаются в зонах повреждения/воспаления в слизистой оболочке и подслизистом слое. Фибронектин, синтезированный фибробластами, считается аутокринным фактором миграции фибробластов. Иммигрировавшие фибробласты удерживаются в воспалительных очагах TNF-альфа и IFN- γ , которые иммобилизуют их на месте;

в) звездчатые клетки в кишечной стенке имеют существенный вклад в патогенезе фиброза (по аналогии с печеночными, панкреатическими звездчатыми клетками). Звездчатые клетки являются мезенхимальными клетками с митогенной активностью и ролью в метаболизме ретиноевой кислоты – они накапливают витамин А. Активизируясь, звездчатые клетки дифференцируются в фибробласты, синтезируют матричные белки и регулируют их оборот - синтез и расщепление. Звездчатые клетки расположены в подслизистом слое кишечника. При болезни Крона и язвенном колите звездчатые клетки дифференцируются в фибробласты;

г) привлечение в стенку кишечника дополнительных фибробластов осуществляется хемокинами, секретируемые поврежденными клетками кишечника и воспалительными клетками. Было установлено, что гематopoэтические стволовые клетки могут также дифференцироваться в негематopoэтические клетки: фибробласты, гепатоциты, эндотелиальные клетки, миоциты; эта клеточная пластичность более выражена в поврежденных тканях. Так, красный костный мозг имплантированный в стенку кишечника, способствует восстановлению повреждений.

Циркулирующие в крови костно-мозговые клетки одновременно экспрессируют гематopoэтические и мезенхимальные маркеры, в том числе CD34 стволовых клеток, общий лейкоцитарный антиген CD45, моноцитарный маркер CD 14 и синтезируют классические белки для фибробласта - коллаген, α -SMA. Фиброциты составляют около 0,5% незэритроцитных клеток, циркулирующих в крови;

е) эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) - это преобразование кишечных эпителиальных клеток в фибробласты; наблюдается в период эмбрионального развития, при опухолевом росте, при воспалении. EMT состоит в модификации клеточного фенотипа: эпителиальные клетки (энтероциты) теряют классические эпителиальные маркеры (E-кадгерин, катенин, цитокератин), отделяются от эпителиального слоя, приобретают веретенообразную форму, экспрессируют белки, характерные для фибробластов (белок FSP-1, α -SMA, виментин) и способность синтезировать коллаген и фибронектин. В то же время новообразованные клетки экспрессируют рецепторы для провоспалительных цитокинов (TNF-альфа) и факторов роста (TGF-beta1). Преобразованные клетки резистентны к апоптозу. EMT опосредовано TGF-beta1, IGF-1 и -2, EGF, FGF, TNF-альфа. Этот

процесс также происходит в других органах, например, в фиброзных почках, где около 30% фибробластов происходят из эпителиоцитов почечных канальцев через EMT, в легких, в печени;

f) эндотелиально-мезенхимальный переход (EndMT) – это преобразование эндотелиальных клеток кишечных капилляров в фибробласты; состоит из потери эндотелиальных клеточных маркеров (VE-кадерин, vWF, CD31) и приобретения мезенхимальных клеточных маркеров (FSP-1, MMP-2, MMP-9, vimentina, α -SMA, коллаген I).

g) перицит-мезенхимальный переход: кишечный перицит расположен на эндотелиально-интерстициальной поверхности и выполняет несколько функций при воспалении, ангиогенезе, эндотелиальной дифференциации, деградации внеклеточной матрицы. Перициты обладают промежуточным фенотипом между vSMC (*vascular smooth muscle cells*) и фибробластами и являются клеточным резервуаром фибробластов в процессе репарации и фиброза. Перициты, прикрепленные к капиллярам, дифференцируются в фибробласты в результате потери определенных клеточных маркеров (3G5, HMW-MAA, PDGF-R β) и приобретения маркеров фибробластов и их соответствующих функций.

Таким образом, пролиферация резидентных фибробластов, привлечение медуллярных фибробластов, преобразование звездчатых клеток, эпителиоцитов, эндотелиоцитов и перицитов приводят к накоплению большой популяции фибробластов в участках повреждения и воспаления кишечника.

4. Активация фибробластов и транс-дифференцирование в миофибробласты является решающим событием в патогенезе фиброза и происходит под действием факторов роста - основным профибротическим фактором является TGF-beta1.

Миофибробласты обладают выраженной фиброгенетической активностью:

a) бурно пролиферируют;

- b) приобретают сократимость и способность к передвижению и заселению интерстиция из-за экспрессии альфа-SMA (*Alpha-smooth muscle actin*);
- c) обильный синтез коллагена 1, который образует волокнистую структуру с утолщением стенки кишечника, придавая жесткость, образуя стриктуры;
- d) секретируют факторы роста (TGF-beta1), которые паракринно активирует соседние фибробласты с экспансией фибротического процесса и аутокринно (миофибробласты обладают ауторецепторами для TGF-бета) самоактивируются – фиброзный процесс становится непрерывным по порочному кругу.

5. Результатом чрезмерной активности миофибробластов является ремоделирование стенки кишечника: утолщение интерстициального пространства, ригидность стенки с образованием стриктур, гипертрофия и гиперплазия мышечного слоя со спазмом кишечника, перфорации кишечника. Миофибробласты резистентны к апоптогенным стимулам, а образовавшаяся волокнистая ткань устойчива к действию деградирующих ферментов – в результате процесс фиброза становится необратимым и неизлечимым.

Количественная оценка фибротического процесса затруднена: МРТ различает только умеренные формы фиброза, но не улавливает начальные стадии процесса; УЗИ-эластография позволяет оценить способность к расширению и эластичность кишечника и, косвенно, степень фиброза. Специфические клинические маркеры для кишечного фиброза не разработаны.

Терапевтические принципы кишечного фиброза.

В настоящее время нет эффективных антифибротических методов лечения. Около 50% пациентов имеют клинические проблемы из-за осложнений. Продолжительность заболевания до клинических проявлений длинная; нет маркеров для мониторинга клинического развития и эффективности лечения кишечного фиброза.

В настоящее время терапевтическими стратегиями фиброза кишечника являются противовоспалительные, противоаллергические, иммуносупрессивные средства. Стратегии, направленные на молекулярные механизмы фиброгенеза, находятся на стадии лабораторной разработки и тестирования; некоторые антифибротические средства показали эффективность на экспериментальных моделях фиброза, но оказались неэффективными и токсичными в клинике.

Терапевтические принципы, используемые в клинике включают в себя:

- устранение основной причины;
- подавление воспаления и фиброгенеза – кортикостероиды
- иммуносупрессоры
- мониторинг кишечной микрофлоры
- диета
- симптоматическая терапия: антибиотики, антидиарейные, слабительные, витамины и минералы.

Перспективные терапевтические принципы:

- ингибирование профибротических молекул
- ингибирование внутриклеточных сигнальных путей фиброзного процесса
- стимуляция антифибротических молекул
- уменьшение толщины фиброзной ткани
- биологическая терапия – антитела против биологически активных веществ с патогенетической ролью при воспалении и фиброгенезе
- антифибротическая терапия (ингибирование миофибробластов, проапоптогены для фибробластов, стимуляция деградации матрицы).

Библиография

1. Bachem MG, Zhou Z, Zhou S, Siech M. Role of stellate cells in pancreatic fibrogenesis associated with acute and chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Oct;21 Suppl 3:S92-6.
2. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115:209–218.
3. Botnaru Victor. Elemente de imunologie. Chişinău, 2020.
4. Botnaru Victor. Pneumologie în Tabele și cazuri clinice. Chişinău, 2020.
5. Carol Matson Porth. 7th Edition. Pathophysiology.
6. Edward F.Goljan. Rapid review pathology. Fourth edition.
7. Ferrell L. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. Update and diagnostic problems. *Mod Pathol.* 2000;13:679–704.
8. Fiziopatologie medicală. Vol.I. Chişinău, 2002
9. Fiziopatologie medicală. Vol.II. Chişinău, 2005
10. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2008;371:143–152.
11. Groppa Liliana. Reumatologie și nefrologie. Chişinău, 2018.
12. Günter Klöppel 1 , Sönke Detlefsen, Bernd Feyerabend. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern. *Virchows Arch.* . 2004 Jul;445(1):1-8. doi: 10.1007/s00428-004-1021-5.
13. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Eleventh edition.
14. Lee-Ellen Copstead, Jaquelyne Banasik. Pathophysiology. Fifth edition.
15. N.G. Frangogiannis. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J. Clin. Invest.*, 127 (2017), pp. 1600-1612
16. P. Kong, P. Christia, N.G. Frangogiannis. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 71 (2014), pp. 549-574.
17. Piera-Velazquez S, Mendoza FA, Jimenez SA. Endothelial to Mesenchymal Transition (EndoMT) in the Pathogenesis of Human Fibrotic Diseases. *J Clin Med.* 2016 Apr 11;5(4):45.
18. Pucilowska, J. B. et al. Fibrogenesis. IV. Fibrosis and inflammatory bowel disease: cellular mediators and animal models. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 279, G653–G659 (2000).
19. R.P. Mecham. Overview of extracellular matrix. *Curr. Protoc. Cell Biol.*, 57 (2001). (10.11.11 -10.11.16)
20. Richard J.Johnson, Fohn Feehally, Jurgen Floege. Comprehensive clinical nephrology. Fifth Edition.
21. Robbins and Cotran. Pathologic bases of diseases. Eight edition