**Гранулематозное воспаление**

***Гранулематозное воспаление*** — *специализированная форма хронической воспалительной реакции, при которой преобладающим типом клеток являются активированные макрофаги, имеющие модифицированный эпителиоидный вид.* Гранулематозное воспаление развивается как при хронических иммунных и инфекционных заболеваниях, тесно связанных с иммунными реакциями, так и при неиммунных заболеваниях. Гранулематозное воспаление встречается при туберкулезе, саркоидозе, болезни кошачьих царапин, паховой лимфогранулеме, лепре, бруцеллезе, сифилисе, некоторых грибковых инфекциях, бериллиозе и реакциях на введение раздражающих липидов.

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

Основными условиями образования гранулем являются следующие: 1) повреждающий агент не может быть удален с помощью фагоцитов, не может быть инертным и должен вызывать клеточный ответ; 2) должна происходить активация макрофагов и их накопление вокруг повреждающего агента. Образование гранулемы — это способ элиминации веществ, которые невозможно удалить с помощью фагоцитоза или переварить с помощью макрофагов (Гранулематозное воспаление как самостоятельная форма воспаления имеет значение в основном при хроническом течении процесса. Однако гранулематозное воспаление может протекать и остро, что наблюдается, как правило, при острых инфекционных за болеваниях — сыпном, брюшном тифе, бешенстве, эпидемическом энцефалите, остром переднем полиомиелите и некоторых других.

В основе гранулем, возникающих в нервной ткани, лежат некрозы групп нейронов или ганглиозных клеток, а также мелкоочаговые некрозы серого или белого вещества головного или спинного мозга, окруженные глиальными элементами, выполняющими функцию фагоцитов. Клетки глии после резорбции некротизированной ткани участвуют и в образовании глиальных рубцов в центральной нервной системе. Патогенетической основой некрозов чаще всего являются воспалительные поражения сосудов микроциркуляции инфекционными агентами или их токсинами, что сопровождается развитием гипоксии периваскулярной ткани. При брюшном тифе гранулемы возникают в лимфоидных образованиях тонкой кишки и представляют собой скопления фагоцитов, трансформировавшихся из ретикулярных клеток — “тифозные клетки”. Это крупные округлые клетки со светлой цитоплазмой, которые фагоцитируют S. tiphi, а также детрит, образующийся в солитарных фолликулах. Тифозные гранулемы подвергаются некрозу, что связывают с сальмонеллами, фагоцитированными брюшнотифозными клетками. При выздоровлении острые гранулемы исчезают либо бесследно, как при брюшном тифе, либо после них остаются глиальные рубцы, как при нейроинфекциях, и в таком случае исход заболевания зависит от локализации и объема этих рубцовых образований портальных трактов.

**Гранулёма** – это скопление клеток макрофагальной природы с наличием или отсутствием очага некроза в центре. Макроскопически это как правило узелок диаметром 1-2 мм.

Стадии образования гранулём:

1. Скопление моноцитов в очаге воспаления (из кровяного русла).
2. Созревание моноцитов и образование макрофагов.
3. Трансформация макрофагов в эпителиоидные клетки.
4. Слияние между собой эпителиоидных клеток с образованием гигантских многоядерных клеток. (которые как правило бывают 2-х типов гигантские многоядерные клетки типа Пирогова-Лангханса и гигантские многоядерные клетки чужеродных тел см. ниже).

**Классификация гранулём.**

В зависимости от гистологического строения гранулёмы могут быть с наличием очага **некроза** в центре и отсутствием. От преобладания тех или иных клеточных элементов выделяют:

1. Макрофагальные гранулёмы.

2. Эпителиоидно-клеточные.

3. Гигантоклеточные.

4. Смешанные.

Гигантоклеточная и **эпителиоидно-клеточная гранулема**, которая возникает в результате иммунного ответа, а макрофаги активируются лимфокинами специфических T-клеток;

**Гранулема инородных те**л, в которой осуществляется неиммунный фагоцитоз чужеродного неантигенного материала макрофагами.

Эпителиоидно-клеточная гранулема - это совокупность активированных макрофагов.

Эпителиоидные клетки (активированные макрофаги) при микроскопическом исследовании выглядят как большие клетки с избыточной бледной, пенистой цитоплазмой; они названы эпителиоидными из-за отдаленного сходства с эпителиальными клетками. Эпителиоидные клетки обладают повышенной способностью к секреции лизоцима и разнообразных ферментов, но имеют пониженный фагоцитарный потенциал. Скопление макрофагов вызывается лимфокинами, которые производятся активированными T-клетками. Гранулемы обычно окружены лимфоцитами, плазматическими клетками, фибробластами и коллагеном. Типичная особенность эпителиоидных клеточных гранулем - формирование гигантских клеток типа **Ланхганса**, которые образуются при слиянии макрофагов и характеризуются наличием 10-50 ядер по периферии клетки.

Эпителиоидно-клеточная гранулема образуется, если имеется два условия:

когда макрофаги успешно фагоцитируют повреждающий агент, но он остается живым внутри них. Избыточная бледная, пенистая цитоплазма отражает увеличение шероховатого эндоплазматического ретикулума (секреторная функция);

когда клеточный иммунный ответ активен. Лимфокины, производимые активированными T-лимфоцитами, ингибируют миграцию макрофагов и являются причиной агрегации их в зоне повреждениия и образования гранулем.

Эпителиоидные гранулемы возникают при различных заболеваниях.

В зависимости от этиологии различают 2 типа гранулем**: известной и неизвестной этиологии.**

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

Среди гранулем установленной этиологии выделяют инфекционные и неинфекционные гранулемы.

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

Неинфекционные гранулемы развиваются при попадании в организм органической и неорганической пыли: шерсти, муки, оксида кремния, асбеста и др.; инородных тел; медикаментозных воздействиях (гранулематозный гепатит, олеогранулематозная болезнь).

К г р а н у л е м а м н е ус т а н о в л е н н о й э т и о л о г и и относят гранулемы при саркоидозе, болезни Крона, первичном билиарном циррозе и др.

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

Иммунные гранулемы построены по типу эпителиоидноклеточных гранулем, однако в них всегда имеется примесь большого количества лимфоцитов и плазматических клеток.

Они развиваются при инфекциях — туберкулезе, лепре, сифилисе, склероме. Продукты тканевого повреждения иногда становятся источником антигенного раздражения и в этих случаях могу подключаться аутоиммунные механизмы образования гранулем. Гранулемы, вызванные частицами пыли и аэрозолями, содержащими белкиптиц, рыб, шерсть животных, по механизму развития являются антигенно-опосредованными.

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

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

Различают **инфекционные и неинфекционные гранулемы**. Кроме того, различают **специфические и неспецифические гранулемы**.

**Специфические гранулемы** - это разновидность гранулематозного воспаления при котором по его морфологии можно определить характер возбудителя, вызвавшего это воспаление. К специфическим гранулемам относят гранулемы при туберкулезе, сифилисе, лепре и склероме.

**Неинфекционные гранулемы** встречаются при пылевых заболеваниях (силикоз, талькоз, асбестоз и др.), медикаментозных воздействиях (олеогранулемы), вокруг инородных тел.

К гранулемам **неустановленной** природы относят гранулемы при саркоидозе, болезни Крона, гранулематозе Вегенера и др.

Первоначально микроскопические, гранулемы увеличиваются, сливаются друг с другом, могут приобретать вид опухолеподобных узлов. В зоне гранулемы нередко развивается некроз, который впоследствии замещается рубцовой тканью.

В большом количестве инфекционных гранулем (например, при специфических инфекционных заболеваниях) в центре развивается казеозный некроз. Макроскопически казеозные массы кажутся желтовато-белыми и похожи на творог; микроскопически центр гранулемы выглядит гранулярным, розовым и аморфным. Подобная форма некроза, названного гуммозным некрозом, происходит при сифилисе, он макроскопически сходен с каучуком (отсюда термин "гуммозный"). В неинфекционных эпителиоидных гранулемах казеоз не наблюдается.

Когда чужеродный материал настолько большой, что не может быть фагоцитирован одним макрофагом, инертный и неантигенный (не вызывает никакого иммунного ответа), проникает в ткань и там сохраняется, образуются гранулемы инородных тел. Неантигенный материал, например, шовный материал, частицы талька, удаляется макрофагами путем неиммунного фагоцитоза. Макрофаги скапливаются вокруг фагоцитируемых частиц и образуют гранулемы. Они часто содержат гигантские клетки инородных тел, которые характеризуются наличием многочисленных ядер, рассеянных по всей клетке, а не по периферии, как в гигантских клетках типа Ланхганса. Чужеродный материал обычно обнаруживается в центре гранулемы, особенно при исследовании в поляризованном свете, т.к. он обладает преломляющей способностью.

Гранулема инородных тел имеет небольшое клиническое значение и указывает только на наличие плохо фагоцитируемого чужеродного материала в ткани; например, гранулемы вокруг частиц талька и хлопковых волокон в альвеолярной перегородке и портальных областях печени

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

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

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

*Фиброз и петрификация* (обызвествление, кальцификация) наблюдаются при заживлении туберкулезных очагов. ***Сифилитическая гранулема (гумма)*** содержит в центре очаг казеозного некроза, более крупный, чем в туберкулезной гранулеме.По периферии от зоны некроза расположено множество лимфоцитов, плазматических клеток и фибробластов. В небольшом количестве в гумме могут встречаться эпителиоидные клетки, макрофаги и единичные гигантские клетки Лангханса. Для сифилитической гранулемы характерно быстрое в связи с пролиферацией фибробластов разрастание плотной соединительной ткани, которая формирует подобие капсулы. С внутренней стороны этой капсулы среди клеток инфильтрата видны многочисленные мелкие сосуды с явлениями продуктивного эндоваскулита. Крайне редко среди клеток инфильтрата с помощью серебрения удается выявить бледную трепонему. Помимо гумм в третичном периоде сифилиса может развиться *гуммозная инфильтрация*. Гуммозный инфильтрат представлен теми же клетками, что и в гумме, т.е. лимфоцитами, плазмоцитами и фибробластами. При этом очень быстро разрастается гранулематозная ткань. Среди клеток инфильтрата выявляется большое количество сосудов капиллярного типа с признаками продуктивного васкулита. Подобные изменения чаще всего развиваются в восходящей части и в дуге грудного отдела аорты и носят название *сифилитического* *мезаортита.* Расположенный в средней и наружной оболочках аорты гуммозный инфильтрат вместе с пораженными vasa vasorum разрушает эластический каркас аорты. На месте эластических волокон развивается соединительная ткань. Именно в этих участках внутренняя оболочка аорты становится неровной, морщинистой, со множеством рубцовых втяжений и выпячиваний и напоминает шагреневую кожу. Под давлением крови в очагах поражения стенка аорты выбухает, образуя *аневризму грудного отдела аорты.*

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

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

Л е п р о з н а я ф о р м а п р о к а з ы . Поражение кожи нередконосит диффузный характер, причем вовлекаются, а затем полностью разрушаются придатки кожи — потовые и сальные железы, повреждаются сосуды. В лепроме обнаруживаются макрофаги, гигантские клетки и множество микобактерии. Диффузная инфильтрация кожи лица иногда приводит к полному обезображиванию внешности (“львиная морда”). Лепрозный неврит носит восходящий характер, развивается диффузная инфильтрация всех элементов чувствительных нервов макрофагами с постепенным замещением нервного волокна соединительной тканью. Гранулемы обнаруживают в печени, селезенке, костном мозге, лимфатическихузлах, слизистой оболочке верхних дыхательных путей, в эндокринных железах.

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

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

***Исходы гранулем:***

1. *Рассасывание клеточного инфильтрата* — редкий вариант исхода, так как гранулематоз чаще всего представляет собой вариант хронического воспаления. Подобное возможно только в случаях малой токсичности патогенного фактора и быстрой элиминации его из организма. Примером служат острые инфекции — бешенство, брюшной тиф.

2. *Фиброзное превращение гранулемы* с образованием рубца или фиброзного узелка. Это наиболее частый и типичный вариант исхода гранулемы. Развитие склероза стимулирует ИЛ-1, выделяемый макрофагами гранулемы, а нередко и сам патогенный агент.

3. *Некроз гранулемы* характерен прежде всего для туберкулезной гранулемы, которая может целиком подвергнуться казеозному некрозу, а также для ряда инфекционных гранулем. В развитии некроза участвуют протеолитические ферменты макрофагов, а также продукты, выделяемые патогенным агентом, которые обладают прямым токсическим действием на ткани.

4. *Нагноение гранулемы* встречается при грибковых поражениях, многих инфекциях (сап, иерсиниоз, туляремия) и грибковых поражениях. Вначале появляется много нейтрофилов, но только в случаях микотического поражения они не справляются с возбудителем и гибнут, а продукты их гибели, будучи хемоаттрактантами, привлекают макрофаги.

**Литература**

1. **Лекции по общей патологической анатомии.** Учебное пособие./ Под ред. академика РАН и РАМН, профессора ***М.А.Пальцева.*** — М., 2003. — 254 с.
2. Патологическая анатомия. А.И. Струков, В.В. Серов.