

УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА
ДЛЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ИНСТИТУТОВ

М. С. АБДУЛЛАХОДЖАЕВА

ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

ЧАСТЬ I

Допущено Министерством высшего и среднего специального образования Республики Узбекистан в качестве учебника для студентов медицинских институтов

ТАШКЕНТ
ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО
1997

Абдуллаходжаева М. С. — член-корреспондент АН РУз, президент Центрально-азиатского отделения Международной академии патологии, член Нью-Йоркской академии наук, заслуженный деятель науки РУз, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии II Ташкентского медицинского института, директор Республиканского патологоанатомического центра МЗ РУз, главный патологоанатом МЗ РУз.

Рецензенты — доктор медицинских наук *В. А. АЛИМОВ*, доктор медицинских наук, профессор **Н. Г. АЛЕКСАНДРОВ**

Абдуллаходжаева М. С.

A13 Основы патологии человека: Учебник для студ. мед. ин-тов. Ч.1. — Т.: Изд-во мед. лит. им. Абу Али Ибн Сино, 1997. — 560с. — (Учеб. лит. для студ. мед. ин-тов).

В I части учебника освещены общепатологические процессы, иммунная патология (аутоиммунные болезни, иммунодефицитные состояния, СПИД), патологическая анатомия инфекционных и наследственных болезней, экологическая патология, общие закономерности развития опухолей.

II часть посвящена патологической анатомии болезней, изложенной по нозологическому принципу (органопатология).

Предназначен для студентов медицинских вузов.

Содержит 116 иллюстраций, 3 таблицы, библиографию — 14 названий, предметный указатель.

ББК 52.5я73

A 4107010000—005 13—97
M(354)—97

ISBN 5-638-01223-0

© Абдуллаходжаева М. С., 1997 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемая книга «Основы патологии человека» является первой попыткой создания отечественного учебника для студентов медицинских вузов Республики Узбекистан. Учебник написан в соответствии с новой концепцией подготовки врача и разработанной на этой основе новой программы по патологической анатомии. Состоит из двух частей.

В I части учебника освещены общепатологические процессы, структурная основа которых изложена с современных позиций. Описаны иммунопатологические процессы, включая аутоиммунные болезни, иммунодефицитные состояния, инфекционные и наследственные болезни, экологическая патология и опухоли.

Каждая глава содержит сведения об этиологии, патогенезе, патологической анатомии, о клинических проявлениях основных форм болезней человека в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра.

II часть книги посвящена патологической анатомии болезней, изложенной по нозологическому принципу (органопатология).

Учебник предназначен для студентов всех факультетов медицинских вузов. Автор надеется, что эта книга также представит интерес для преподавателей медицинских вузов и врачей всех специальностей. Автор будет благодарна за критические замечания и пожелания.

ВВЕДЕНИЕ

**СОДЕРЖАНИЕ И ЗАДАЧИ
ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ**

**МЕТОДЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ
АНАТОМИИ**

Аутопсия

Биопсия

Воспроизведение болезней
человека в эксперименте

**КРАТКИЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ
ДАННЫЕ**

**ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ
ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ
В УЗБЕКИСТАНЕ**

СОДЕРЖАНИЕ И ЗАДАЧИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

В системе медицинского образования и в формировании клинического мышления будущего врача важная роль отводится патологической анатомии, являющейся основой патологии человека и изучающей различные аспекты болезни.

Перед патологической анатомией как научно-прикладной дисциплиной стоят следующие задачи:

1) изучение структурных основ болезни, то есть морфологических изменений в органах, тканях, клетках и субклеточных органеллах при различных болезнях и их осложнениях;

2) выяснение причин и условий развития болезней (этиология);

3) изучение механизма развития болезни (патогенез), а также развития уже возникшего процесса со всеми его стадиями, формами, клиническими и анатомическими вариантами (патокинез);

4) выяснение структурных сдвигов в динамике развития болезни (морфогенез);

5) изучение структурных основ защитных, компенсаторных и приспособительных процессов в организме при развитии тех или иных болезней;

6) анализ изменений клинико-анатомической картины болезни под влиянием лекарственных препаратов (индуциро-

ванных патоморфоз) или под влиянием изменений условий жизни людей (естественный, спонтанный патоморфоз).

Изучение структурных основ болезней человека проводится на уровне организма, органа, ткани, клетки, внутриклеточных структур и молекулярном уровне.

Каждая болезнь — это страдание всего организма, при котором в патологический процесс вовлекаются все органы и системы. Изучение болезни с этих позиций дает возможность выявлять взаимосвязь органов и систем в ходе болезни, выделять определенные этапы в течении различных заболеваний, выявлять закономерности, играющие ведущую роль на каждом этапе.

При этом структурные сдвиги, лежащие в основе болезни, могут быть грубыми и обширными (анатомические), и тогда они легко обнаруживаются невооруженным глазом. Они могут носить и микроскопический характер и определяться с помощью лишь световой микроскопии.

Широкое внедрение электронной микроскопии позволяет изучать субмикроскопические структурные изменения в тканях, органах и клетках. В основе болезни могут лежать и изменения на молекулярном уровне. Так, развитие серповидноклеточной анемии связано с изменением структуры молекулы гемоглобина, при котором глутаминовая кислота в положении 6 (β -цепи) заменена валином.

Кроме того, существуют болезни (в частности, психические) с определенной клинической симптоматикой, при которых невозможно обнаружить даже субмикроскопические изменения, что интерпретировали раньше как пример «чисто функциональных нарушений», не сопровождающихся «органическими» изменениями. В настоящее время предполагают, что в основе «функциональных нарушений» при психических болезнях лежат изменения пространственного расположения нормальных нервных клеток (Саркисов Д. С., 1994).

МЕТОДЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

В решении перечисленных задач, стоящих перед патологической анатомией, широко используются три основных метода исследований: аутопсия, биопсия и воспроизведение болезней человека в эксперименте.

Аутопсия (секция, вскрытие, обдукция) — это исследование тела умершего в целях выявления характера имеющихся в нем структурных изменений (анатомических, гистологических, электронно-микроскопических).

Важное значение аутопсии для медицинской науки и практического здравоохранения определяется следующим:

1) аутопсия сыграла большую роль в развитии материалистических взглядов на функционально-структурную организацию человека, его жизненные функции и сущность болезненных процессов;

2) вскрытие имеет большое познавательное значение, так как способствует накоплению знаний в области патологии человека на органном, системном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях;

3) проведение аутопсии позволяет анализировать результаты консервативного и хирургического лечения, выявлять ошибки врача (диагностические, лечебно-технические, лечебно-тактические) и ошибки в организации медицинской помощи;

4) ретроспективный анализ летального исхода способствует осуществлению научного контроля за лечебной деятельностью врача;

5) аутопсии отводится большая роль в медицинском образовании и повышении квалификации врачей;

6) вскрытие способствует накоплению материалов, отражающих структуру заболеваемости и смертности, что позволяет планировать работу органов здравоохранения;

7) аутопсия имеет большое санитарно-эпидемиологическое значение, так как способствует выявлению инфекционных заболеваний, предупреждая тем самым их распространение (эпидемии, пандемии);

8) благодаря вскрытиям возможно изучение морфогенеза и патогенеза болезней;

9) аутопсия способствует изучению малоизвестных и редко встречающихся заболеваний, выявлению новых нозологических форм, естественного и лечебного патоморфоза, сущности патоморфоза.

Несмотря на значительные успехи в совершенствовании методов современной морфологии, вскрытие и сегодня остается основным методом, с помощью которого можно получить представление о материальном субстрате болезни.

Биопсия — это прижизненное иссечение участка тканей и органов для их микроскопического исследования с диагностической целью. Микроскопическому диагностическому исследованию подлежат также органы и ткани, удаленные во время хирургических вмешательств. Задачами биопсийного исследования являются:

- уточнение и подтверждение клинического диагноза;
- установление диагноза в клинически неясных случаях;

- определение начальных стадий заболевания (наиболее ранних признаков болезни);
- проведение дифференциальной диагностики различных по форме и этиологии воспалительных, гиперпластических и опухолевых процессов;
- определение радикальности операций;
- изучение динамики патологического процесса;
- изучение структурных изменений, возникающих в тканях или опухолях под влиянием лечения.

Материал для прижизненного гистологического исследования можно получить из любых тканей следующими способами:

- 1) путем иссечения при хирургических вмешательствах — инцизионная, открытая биопсия;
- 2) взятием кусочков из органов и тканей, удаленных во время операций;
- 3) при пункциях (проколах) — пункционная биопсия;
- 4) при инструментальных эндоскопических обследованиях: колоноскопии, гастроскопии, бронхоскопии — эндоскопическая биопсия;
- 5) путем отсасывания содержимого полостных органов — аспирационная биопсия.

Воспроизведение болезней человека в эксперименте имеет важное значение для выяснения их этиологии, патогенеза и морфогенеза.

При исследовании структурных изменений в различных органах и тканях, полученных во время аутопсии, биопсии и в эксперименте, широко используются различные гистологические, гистохимические, электронно-микроскопические, электронно-гистохимические, иммуноморфологические, морфометрические и другие методы. Применение современных морфологических методов дает возможность патологоанатому глубже познать материальную сущность болезни.

КРАТКИЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Патологическая анатомия является важным связующим звеном между теоретической и практической медициной. С одной стороны, она органически переплетается с биохимией, физиологией, электронной микроскопией, гистохимией и молекулярной патологией, с другой — тесно связана с клиникой. Благодаря последнему обстоятельству патологическая анатомия имеет такую же древнюю историю, как и практическая медицина. В ее развитии условно можно выделить три периода.

Первый период (до середины XIX века) характеризуется накоплением данных об анатомических изменениях в организме человека при различных болезнях. Крупнейшей вехой первого периода можно назвать труды Абу Али ибн Сино (Авиценны) «Канон врачебной науки» (1020 г.) и итальянского ученого Г. Морганьи «О местонахождении и причинах болезни, открываемых посредством рассечения» (1761 г.), в которых впервые были сопоставлены симптомы болезни со структурными изменениями в организме. Важная роль в становлении патологической анатомии принадлежит также трудам М. Биша (1771—1821), Ж. Корвизара (1775—1821), Ж. Крювелье (1791—1874), Р. Брайта (1789—1858). В этот период патологическая анатомия приобретает характер самостоятельной дисциплины, заняв определенное место среди клинических дисциплин. Учитывая метод исследования, применявшийся в то время, этот период можно назвать *анатомическим, или макроскопическим*.

Во *втором периоде* (с середины XIX до середины XX века) появились широкие методические возможности для развития экспериментальной патологии, что способствовало изучению этиологии, патогенеза и морфогенеза болезней. Этот же период характеризуется усовершенствованием морфологических методов исследования. С появлением микроскопа и внедрением гистологических методов исследования стало возможным проводить анализ структурно-функциональных изменений на уровне клеток и межклеточного вещества. Известный немецкий патолог Р. Вирхов (1821—1902) создал знаменитую *клеточную теорию*, в соответствии с которой клетка является важнейшей структурой, первым и важным элементом жизни. Создав *целлюлярную патологию*, Р. Вирхов сделал следующий шаг к раскрытию локализации патологических процессов на уровне клеточных элементов. Большой вклад в изучение структурно-функциональных изменений при различных патологических процессах внес К. Рокитанский (1804—1878).

В XIX веке создаются научные школы патологоанатомов, открываются кафедры патологической анатомии в Берлине, Вене, Париже, что способствовало становлению патологической анатомии как самостоятельной дисциплины.

В России первая кафедра патологической анатомии создана в 1849 г. при Московском университете. Первым заведующим кафедрой и основателем московской школы патологоанатомов был профессор А. И. Полуниин (1820—1888), а наиболее яркими представителями ее — профессора А. И. Абрикосов (1875—1955), А. И. Струков (1901—1988), И. В. Давыдовский (1887—1968), Н. А. Краевский (1905—1985), А. П. Авцын (1910—1993). Для московской школы патологоанатомов

характерно клинико-анатомическое направление в исследованиях. В Петербурге кафедра патологической анатомии организуется в 1859 г. при Медико-хирургической академии по инициативе Н. И. Пирогова. В создании петербургской школы патологоанатомов, способствовавшей развитию экспериментальной патологии, важную роль сыграли М. М. Руднев (1837—1878), Г. В. Шор (1872—1948), Н. Н. Аничков (1885—1964), В. Г. Гаршин (1887—1956), В. Д. Цинзерлинг (1891—1960) и др. В последующие годы открываются кафедры патологической анатомии в Казани, Харькове, Киеве.

Третий (современный) период развития патологической анатомии характеризуется дальнейшей эволюцией морфологических методов исследования в направлении выяснения функциональной стороны явлений (Авцын А. П., 1910—1993). С помощью этих методов получены новые данные о материальной сущности болезней. Субмикроскопический период развития патологической анатомии является непосредственным продолжением и дальнейшим развитием клеточной патологии Вирхова. Открытие органелл и суборганелл, разработка методов идентификации рецепторов клеточных мембран и генов позволили изучить структурные и функциональные изменения на субклеточном уровне, углубить наши представления о механизмах развития болезни человека, подняться до уровня молекулярной патологии.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ В УЗБЕКИСТАНЕ

Становление патологической анатомии в Узбекистане как самостоятельной медико-биологической науки связано с организацией медицинского факультета Туркестанского государственного университета в 1919 г., хотя вскрытия умерших проводились спорадически значительно раньше. Так, известно, что еще Авиценна (980—1037) уделял большое внимание патолого-анатомическим исследованиям умерших от различных болезней. Великий ученый и врачеватель производил вскрытия, чтобы глубже познать сущность различных заболеваний и разработать эффективные меры профилактики и лечения их.

Значительно позже вскрытия осуществляли в военных госпиталях. В соответствии с XIX книгой «Свода военных постановлений» врачи госпиталя вскрывали умерших лишь в неясных случаях. Известно также, что члены экспедиции по изучению лейшманиоза в Туркестане (1914 г.) производили аутопсию умерших от лейшманиоза.

Вскрытия начали систематически проводить лишь с 1916 г.

в Ташкентской городской больнице (врач-патологоанатом С. П. Шорохов), но без гистологического исследования секционного материала.

В начале 20-х годов ученые-медики уделяют большое внимание таким заболеваниям, как тифы, кишечные инфекции, малоизученным и почти неизученным формам заболеваний, вопросам их диагностики и лечения, выяснению этиологии и патогенеза различных болезней. В этот период впервые в Центральной Азии были описаны клиника и патологическая анатомия спру, мальтийской лихорадки, пеллагры, лейшманиоза, язвенных колитов (Терехов Г. Н., 1930). Появляются большие возможности для всестороннего изучения заболеваемости населения и уточнения сущности так называемых тропических болезней.

Первым организационным и научно-методическим центром патологической анатомии как науки, так и практического здравоохранения явилась кафедра патологической анатомии медицинского факультета Туркестанского государственного университета. Первым заведующим кафедрой был профессор В. В. Васильевский (1920—1930 гг.). С 1930 по 1966 г. кафедрой патологической анатомии Ташкентского медицинского института (организованного в 1930 г.) руководил Г. Н. Терехов, который явился основоположником школы патологоанатомов в Узбекистане. В последующем кафедру возглавляли доцент П. Д. Туляганов (1966—1969 гг.) и профессор М. С. Абдуллаходжаева (1969—1990 гг.). В 1990 г. в связи с разделением медицинского института на I и II кафедра реорганизуется.

За период существования кафедры патологической анатомии сотрудниками внесен существенный вклад в медицинскую науку и развитие патологической анатомии. Исследования их по язвенным колитам, спру, висцеральному лейшманиозу, пеллагре, бруцеллезу, токсическому гепатиту с асцитом, геморрагической лихорадке, географической и инфекционной патологии, патологии нервной и сердечно-сосудистой систем, профессиональной патологии, а также в области трансплантологии значительно обогатили отечественную патологическую анатомию (Терехов Г. Н., Магруппов А. И., Алимов В. А., Касымходжаев Э. С., Туляганов П. Д., Абдуллаходжаева М. С., Полякова Г. А., Утепов Я. Ю.).

Сотрудники этой кафедры приняли активное участие в организации кафедр патологической анатомии во вновь открывающихся медицинских институтах. Так, в 1932 г. в Самаркандском медицинском институте кафедру организовал и возглавил С. Ф. Татаренчик, сотрудники которой работали над проблемой малярии, энцефалитов, злокачественных опу-

холей, алиментарных токсикозов, интоксикации пестицидами (Татаренчик С. Ф., Конецкий В. И., Магруппов А. И., Азизова О. М.).

В связи с развитием общей лечебной сети и ростом кадров в 1948 г. в городе Ташкенте открывается кафедра патологической анатомии при Институте усовершенствования врачей (первый заведующий кафедрой — доцент Сирота Т. И.). Сотрудниками кафедры разрабатывались вопросы патологической анатомии и патогенеза туберкулеза, атеросклероза, лучевой болезни (Данилова Р. И., Таликов Н. А., Крутько Н. П., Миразимов Т. М. и др.).

Кафедру патологической анатомии Андижанского медицинского института организовал и возглавил доцент П. Д. Туляганов (1957—1964 гг.). Основные труды ее сотрудников посвящены проблеме зоба, патологии пищеварительной системы, атеросклероза, изысканию отечественных противоатеросклеротических средств (Туляганов П. Д., Александров Н. Г. и др.).

Кафедра патологической анатомии в Среднеазиатском медицинском педиатрическом институте (ныне Ташкентский педиатрический медицинский институт) организована в 1972 г. Ее возглавил профессор В. А. Алимов. Основная научная тематика кафедры — патологическая анатомия вирусного гепатита.

Кафедры патологической анатомии созданы в 1990 г. в Бухарском медицинском институте (заведующий — Болтабаев Р. К.), в 1991 г. на медицинском факультете Ургенческого, Нукусского и Ферганского университетов.

Патологическая анатомия — только основа фундаментальной медицинской науки. Как часть практического здравоохранения она призвана содействовать улучшению медицинского обслуживания населения путем совершенствования посмертной и прижизненной диагностики, а также повышения квалификации клиницистов.

В Узбекистане, как и в СНГ, действует стройная система патологоанатомической службы, получившая наибольшее развитие в нашей республике в последние два десятилетия. Созданы областные патологоанатомические бюро, организован Республиканский патологоанатомический центр, осуществляющий организационно-методическое руководство патологоанатомической службой в регионе (основатель и первый директор центра — член-корреспондент АН РУз, профессор Абдуллаходжаева М. С.).

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О БОЛЕЗНИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ

ЭТИОЛОГИЯ

ПАТОГЕНЕЗ

КОМПЕНСАТОРНЫЕ
ПРОЦЕССЫ

МОРФОГЕНЕЗ

ПАТОМОРФОЗ

КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
БОЛЕЗНИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ

Болезнь человека относится к сложному социально-биологическому явлению, в основе которого лежит реакция целостного организма на патогенный фактор. В литературе встречаются различные определения болезни, обобщение которых позволяет рассматривать *болезнь как нарушение нормальной жизни человека вследствие повреждения структуры и нарушения функции организма под влиянием внешних и внутренних патогенных факторов.*

Каждая болезнь сопровождается стойкими нарушениями гомеостаза, утратой организмом способности приспособляться к изменяющимся условиям внешней среды, ослаблением защитных механизмов. Все это приводит к развитию местных и общих структурных изменений.

Проявление болезни тесно связано не только с повреждением, но и с развитием защитных, компенсаторных и приспособительных процессов, так как *болезнь — это приспособление организма, характеризующееся специфическими формами и уровнями приспособительных актов* (Давыдовский И. В., 1966).

Значительное число болезней вначале протекает бессимптомно (предболезнь), и лишь на каком-то этапе своего развития она начинает сопровождаться клиническими проявлениями. Этот момент знаменует ту стадию развития болезни, когда длительно нарастающие структурные изменения переста-

ют купироваться защитными, компенсаторными и приспособительными реакциями.

В развитии болезни выделяют три основные стадии: 1) становление болезни (предболезнь, начало болезни); 2) развернутая клиническая картина болезни; 3) выздоровление. Соотношение структурных изменений и клинических проявлений болезни в разные периоды различны (Саркисов Д. С., 1988).

ЭТИОЛОГИЯ

Причины болезни весьма разнообразны. При этом могут иметь значение не только *естественные факторы* (бактерии, вирусы, канцерогены, травма), но и *искусственные*, обусловленные деятельностью человека. К последним относятся все возрастающее применение в быту, пищевых продуктах, фармакологии синтетических органических соединений; широкое использование токсических веществ (например, пестицидов) в сельском хозяйстве, индустрии и т. д.

В возникновении болезней имеют значение и *факторы риска*, то есть наличие предрасполагающих условий, способствующих заболеванию: состояние реактивности организма и его иммунобиологических механизмов, старческий возраст, различные неблагоприятные условия внешней среды, курение, стрессы. Например, в развитии пневмонии играют роль не только возбудители инфекции (пневмококк, стафилококк, вирус и др.), но и состояние реактивности организма, охлаждение. В возникновении атеросклероза имеют значение не только нарушение обмена липидов, но и курение, возраст, чрезмерное употребление алкоголя, неподвижный образ жизни.

Все этиологические факторы делят на внешние (экзогенные) и внутренние (эндогенные). К *экзогенным* факторам относятся механические, химические, термические, воздействие микробов, вирусов, грибов и т. д. Наследственность, возрастные, конституциональные особенности организма рассматриваются как *эндогенные* факторы. Эти две группы этиологических факторов взаимосвязаны, так как наследственность организма, его конституция, особенности высшей нервной деятельности формировались под воздействием факторов внешней среды на протяжении фило- и онтогенетического развития человека.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез — это механизм развития болезни в целом и частных ее проявлений. Изучение наиболее общих закономерностей возникновения, развития, течения и исхода заболеваний составляет содержание общего учения о патогенезе. Знание патогенеза, равно как и этиологии, важно не только с теоретической точки зрения, но и в практической деятельности врача.

В понятие «патогенез» входят не только функциональные сдвиги, но и первичные морфологические изменения, приобретенные, как правило, к определенным структурам. *При этом важное значение в развитии болезни приобретают взаимоотношения между повреждением и защитой (адаптацией, компенсацией), что особенно четко прослеживается на примере воспаления. Так, наряду с возникновением в очаге воспаления патологических процессов (альтерация, венозный застой, остановка крови — стаз, отек, нарушение обмена веществ, образование токсических веществ) развиваются защитные и компенсаторные процессы (усиленный приток артериальной крови, повышение интенсивности обменных процессов в тканях, окружающих очаг воспаления; иммунные реакции, миграция лимфоцитов, фагоцитоз и т. д.). Однако следует подчеркнуть, что защитные и компенсаторные процессы в ряде случаев могут стать причиной развития патологических процессов. Например, иммунные реакции, защитные по своей природе, могут стать причиной развития аутоиммунных болезней (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и т. д.).*

Клинические проявления болезни определяются соотношением процессов повреждения (альтерация), защитных, компенсаторных и приспособительных реакций организма (адаптация). Как уже отмечалось, болезнь начинается с какого-либо первичного повреждения («полома») при воздействии патогенного фактора. Причем этот «полом» может произойти на любом уровне, включая молекулярный уровень организации. С этих позиций повреждение (альтерацию) следует рассматривать как изменение структуры не только субклеточных органелл, клеток, тканей, органов, но и структуры молекул, а также как рекомбинационные преобразования (перегруппировка) на уровне молекулярной организации. Все эти структурные изменения независимо от уровня сопровождаются функциональными нарушениями.

В биологии одним из наиболее ярких примеров возникновения качественных изменений вследствие структурной перегруппировки систем являются генные мутации (дислокация

участка хромосом, обмен фрагментами между разными хромосомами, инверсия отдельных участков хромосом на 180°). Эти мутационные сдвиги, не влияя на количество синтезируемого белка, изменяют его конформацию, ферментативную активность, скорость синтеза, что в конечном итоге приводит к развитию различных энзимопатий. Сочетание рекомбинационных преобразований с количественными изменениями хромосомного аппарата (анеуплоидия, полиплоидия) играет важную роль как в компенсаторно-приспособительных реакциях организма, так и в возникновении ряда наследственных болезней (Саркисов Д. С., 1994). Рекомбинационные преобразования являются важным механизмом адаптивных реакций организма, осуществляющих приспособление его к постоянно меняющимся условиям существования во внешней среде. Адаптация при развитии патологических процессов имеет существенное значение в разворачивании различных компенсаторных изменений в организме, защитных механизмов, противодействующих болезни.

КОМПЕНСАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Компенсаторные процессы представляют собой определенный тип адаптационных реакций организма на повреждение. В результате их развития ликвидируются нарушения функции, вызванные повреждением, в связи с чем они являются одним из факторов выздоровления. Важную роль в выздоровлении играют и другие адаптационные реакции организма, обеспечивающие уничтожение или ограничение повреждающего фактора — выработка антител, фагоцитоз, воспаление и т. д.

Компенсаторные процессы могут развиваться на молекулярном, субклеточном, клеточном, органном и системном уровнях. Первичное повреждение, возникшее на органном уровне, сопровождается компенсаторными реакциями на уровне органа, систем, целостного организма. Так, при пороках сердца компенсация нарушенного кровообращения осуществляется за счет гипертрофии того отдела сердца, который испытывает повышенную нагрузку. Эта компенсаторная гипертрофия обеспечивает нормальное кровообращение в организме. При гибели части нефронов в почке (амилоидоз, нефросклероз) внутриорганная компенсация происходит за счет усиления функции сохранившихся нефронов, что обуславливает их гипертрофию.

При повреждении на клеточном уровне компенсаторные реакции выражаются в виде внутриклеточных регенератор-

ных процессов как в самой поврежденной клетке, так и в окружающих ее структурах. При разрушении одного из геномов полиплоидной клетки внутриклеточная компенсация реализуется за счет увеличения синтеза рибонуклеиновой кислоты (РНК) в уцелевших геномах.

Однако, кроме гиперпластического процесса, требующего значительного времени, важное значение в разворачивании компенсаторных приспособительных реакций организма имеют рекомбинационные преобразования (перегруппировка) на молекулярном уровне. Они протекают с огромной скоростью, достигающей тысячные и миллионные доли секунд, в то время как для постановки на конвейер количественных (гиперпластических) реакций организма требуется резерв времени, исчисляемый несколькими часами. Можно предположить, что в основе стадии срочной компенсации лежит рекомбинационная перестройка на молекулярном уровне без одновременной гиперплазии структур.

Все эти преобразования, происходящие в организме, морфолог не может наблюдать непосредственно, и тем не менее их следует расценивать как структурные, точнее структурно-функциональные, изменения, происходящие на молекулярном уровне (Саркисов Д. С., 1994). Эти изменения являются доказательством единства структуры и функции. Они убедительно свидетельствуют о том, что в организме нет и не может быть «чисто функциональных изменений», равно как и «функциональных болезней».

Можно допустить, что одной из причин недостаточной эффективности приспособительных реакций и общей реактивности организма могут быть наследственные или приобретенные дефекты в механизме молекулярных реакций, препятствующих разворачиванию срочных и полноценных рекомбинационных преобразований. Другими словами, весьма вероятно, именно нарушение нормального хода приспособительных рекомбинационных изменений на молекулярном уровне является причиной и началом дизадаптации и возникновения того или иного патологического процесса.

На анатомическом, гистологическом и субмикроскопическом уровнях адаптация и компенсация нарушенных функций тесно связаны с понятиями атрофия, регенерация, гипертрофия, гиперплазия, включая внутриклеточную регенерацию и гиперплазию.

В настоящее время исследование структурных основ адаптации и компенсации следует проводить на молекулярно-атомном уровне, где одним из важнейших ее аспектов является анализ рекомбинационных адаптивных преобразований веществ.

МОРФОГЕНЕЗ

Каждая болезнь не является чем-то постоянным и имеет определенную динамику. В течении многих заболеваний (брюшной тиф, атеросклероз, туберкулез, гипертоническая болезнь и др.) выделяется ряд этапов и стадий, различающихся между собой по клинико-анатомической характеристике и закономерностям развития. Патологическая анатомия изучает структурные особенности органов и тканей в различные периоды болезни — по мере ее прогрессирования вплоть до необратимого повреждения или, наоборот, затихания патологического процесса с выздоровлением (морфогенез).

ПАТОМОРФОЗ

В настоящее время наблюдаются существенные изменения клинико-морфологической картины ряда болезней (патоморфоз), что связано с постоянно меняющимися экологическими факторами и социально-бытовыми условиями, старением населения, массовыми профилактическими мероприятиями, использованием огромного количества новых лечебных средств и методов терапии.

Понятие «патоморфоз» в широком смысле слова отражает панораму болезней, то есть изменения в структуре заболеваемости и летальности (нозоморфоз). Ярким примером нозоморфоза может быть уменьшение в настоящее время удельного веса ряда инфекционных болезней (чума, возвратный и сыпной тифы), рост заболеваемости и смертности от рака легких, молочной железы, появление опасной для жизни человека болезни — СПИДа (синдром приобретенного иммунодефицита) — «чумы XX века». В Центральной Азии исчезли ранее распространенные колиты протозойной природы, спру, висцеральный лейшманиоз. Вместе с тем в этом регионе имеется тенденция к нарастанию удельного веса заболеваний вирусной природы (острые респираторные вирусные инфекции, вирусный гепатит).

В узком понимании патоморфоз — это стойкие и значительные клинико-анатомические изменения отдельных заболеваний. Например, брюшной тиф в настоящее время характеризуется более частым развитием таких осложнений, как инфекционно-токсический шок. Для современного ревматизма типично латентное субклиническое течение процесса с формированием порока клапанов сердца. Ревматические эндокардиты как причина смерти встречаются реже.

КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ

Болезни человека многочисленны, но их можно объединить по следующим параметрам:

I. По этиологии (инфекционные и неинфекционные болезни).

II. По принципу общности социально-опосредованного действия на организм человека природных и искусственных факторов (профессиональные болезни, военная патология и т. д.).

III. По анатомо-топографическому признаку локализации основного очага поражения (болезни легких, сердца, почек, печени и т. д.).

IV. По принадлежности к определенному полу, возрасту (женские болезни, детские, болезни старости).

V. По признаку общности форм их развития и течения (острые, подострые, хронические).

VI. По сходству патогенетических механизмов (аутоиммунные заболевания, наследственные и т. д.).

В соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (1987 г.) все болезни и травмы разделяются на 20 классов:

- 1) некоторые инфекционные и паразитарные болезни;
- 2) новообразования;
- 3) болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма;
- 4) болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ;
- 5) психические расстройства и расстройства поведения;
- 6) болезни нервной системы;
- 7) болезни глаз и придаточного аппарата;
- 8) болезни уха и сосцевидного отростка;
- 9) болезни системы кровообращения;
- 10) болезни органов дыхания;
- 11) болезни органов пищеварения;
- 12) болезни кожи и подкожной клетчатки;
- 13) болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани;
- 14) болезни мочеполовой системы;
- 15) беременность, роды и послеродовой период;
- 16) отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде;
- 17) врожденные аномалии развития, деформации и хромосомные аномалии;
- 18) симптомы, признаки, отклонения от нормы, выявлен-

ные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках;

19) травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних факторов;

20) внешние причины смертности.

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ

Биологическое значение проявлений болезни различно. Одни болезни сопровождаются нарушениями функции и структур ткани или органа. Например, перфорация тонкой кишки при брюшном тифе, кровоизлияние в мозг при гипертонической болезни и т. п. Эти изменения весьма опасны для человека, так как представляют собой «полом» — качественно новый признак, характерный для данной болезни.

Другие проявления болезни — это лишь реакция организма на действие патогенного фактора или на структурно-функциональные изменения, обусловленные «поломом». Эти реакции рассматриваются как защитные, компенсаторные и приспособительные, имеющие свои морфологические черты (например, воспаление, иммунологические реакции, атрофия, гипертрофия). Защитная роль воспаления заключается в ограничении распространения инфекционного процесса с последующей его ликвидацией и полным восстановлением структуры и функции систем, органа, ткани. Компенсаторное значение гипертрофии, например, стенки желудка при стенозе привратника заключается в обеспечении нормального процесса пищеварения.

Исходы болезней бывают разные. В одних случаях при благоприятном исходе наступает *выздоровление*, то есть полное восстановление структуры и функции тех систем, которые были повреждены во время болезни. При неблагоприятном исходе болезни может развиваться *стойкое патологическое состояние*, которое *изменяет структуру и нарушает функцию органа*: например, сужение выходной части желудка в исходе рубцевания целующихся язв в этой области; сморщивание почки с уменьшением ее и нарушением функции в исходе различных патологических процессов в ней (например, гломерулонефрит). В ряде случаев болезнь завершается *смертью* больного, связанной с необратимым нарушением функции центральной нервной системы и прекращением деятельности всех жизненно важных органов.

Одно из примечательных свойств организма — это наличие ограниченного числа стандартных защитных реакций, с помощью различных комбинаций которых организм отвечает на

самые разнообразные внешние воздействия. Эволюция создала набор из небольшого числа так называемых типовых общепатологических процессов — *воспаления, тромбоза, регенерации, гипертрофии, иммунитета, атрофии*, встречающихся при всех болезнях. С помощью всевозможных комбинаций из этих элементарных единиц «патологоанатомического алфавита» организм вполне успешно обходится в своих весьма разнообразных «внешних сношениях» (Саркисов Д. С., 1994).

С учетом изложенного изучение патологической анатомии болезней человека целесообразно начать с рассмотрения общепатологических процессов, составляющих в различных комбинациях основу болезни, а также защитных, компенсаторных и приспособительных процессов, развивающихся в ответ на повреждение.

АЛЬТЕРАЦИЯ И АДАПТАЦИЯ КЛЕТКИ

АЛЬТЕРАЦИЯ КЛЕТКИ

Причины и механизм повреждения клетки

Гипоксия

Химические соединения и лекарственные препараты

Физические факторы

Биологические факторы

Иммунные реакции

Генетические нарушения

Нарушения питания

Старение

Морфология обратимого и необратимого повреждения клетки

Дистрофия клетки

Белковая дистрофия

Жировая дистрофия

Углеводная дистрофия

Некроз

АДАПТАЦИЯ КЛЕТКИ

Атрофия

Гипертрофия

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ
ОСНОВЫ БОЛЕЗНИ

С позиций клеточной патологии Р. Вирхова (1855) первым и важнейшим элементом жизни в нормальных и патологических условиях является клетка, внутри которой субстанции действуют по законам физики и химии. Нормальная клетка как элементарная структурная и функциональная единица многоклеточного организма — это существо, которое питается, переваривает, движется, выделяет. Клетка неутомима и постоянно изменяет свою структуру и функцию в ответ на различные экзогенные и эндогенные факторы.

С помощью электронной микроскопии удалось открыть в клетках сложную систему органелл, каждая из которых играет определенную роль в работе внутриклеточного конвейера. Органеллам присущи те же свойства живого, что и клетке. Они обладают способностью к непрерывному самообновлению, повреждению под влиянием неблагоприятных факторов, к регенерации, пролиферации и т. д.

Клеточные органеллы многочисленны. Это ядро, ядрышко, митохондрии, рибосомы, полисомы, пластинчатый комплекс Гольджи, гранулярная и гладкая цитоплазматическая сеть.

Они отличаются не только по строению, но и локализацией в них различных биологически активных веществ. Так, в ядрышке локализованы РНК-полимеразы, то есть ферменты, катализирующие образование РНК. В ядре содержатся ферменты, участвующие в процессах репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). В ядерной оболочке выявляются ферменты, участвующие в детоксикации, а также обеспечивающие гормональное управление (аденилатциклаза, рецепторы инсулина). С митохондриями связаны ферменты цепи биологического окисления (тканевого дыхания) и окислительного фосфорилирования, а также ферменты пируват-дегидрогеназного комплекса, цикла трикарбоновых кислот, синтеза мочевины, окисления жирных кислот и др. В рибосомах локализованы ферменты белкового синтеза, в эндоплазматической сети — ферменты синтеза липидов, а также ферменты, участвующие в реакциях гидроксирования. В лизосомах содержатся в основном гидролитические ферменты. С плазматической мембраной прежде всего связаны аденозинтрифосфатаза (АТФ-аза), транспортирующая ионы натрия и калия, аденилатциклаза. В цитозоле (гиалоплазме) локализованы ферменты гликолиза пентозофосфатного цикла, синтеза жирных кислот и др.

Существующая приуроченность ферментных систем к определенным участкам клетки (компартаментализация) обеспечивает разделение и интеграцию внутриклеточных функций, а также соответствующую регуляцию процессов обмена веществ и энергии в клетке. Например, с митохондриями связаны дыхание, энергетические запасы и транспорт кальция. В рибосомах и гранулярной цитоплазматической сети происходит синтез белка. Гладкая эндоплазматическая сеть осуществляет накопление и транспорт липидов и гликогена, а также детоксикационную функцию. В пластинчатом комплексе Гольджи наблюдаются синтез продуктов и их секреция. Внутриклеточное пищеварение и защитная функция присущи лизосомам.

Кроме того, в клетках имеются специализированные метаплазматические образования, выполняющие частные функции. Так, тонофибриллы осуществляют опорную функцию клетки, миофибриллы — сокращение клетки, способствующее ее движению. Микроворсинки, щеточная каемка участвуют в процессах всасывания и т. д. Все органеллы между собой связаны. Поэтому повреждение какой-либо из них влечет повреждение всей клетки.

На стрессовое воздействие (рис. 1) клетка отвечает тремя видами реакций: 1) *адаптацией*, 2) *обратимым повреждением* и 3) *необратимым повреждением* (смертью).

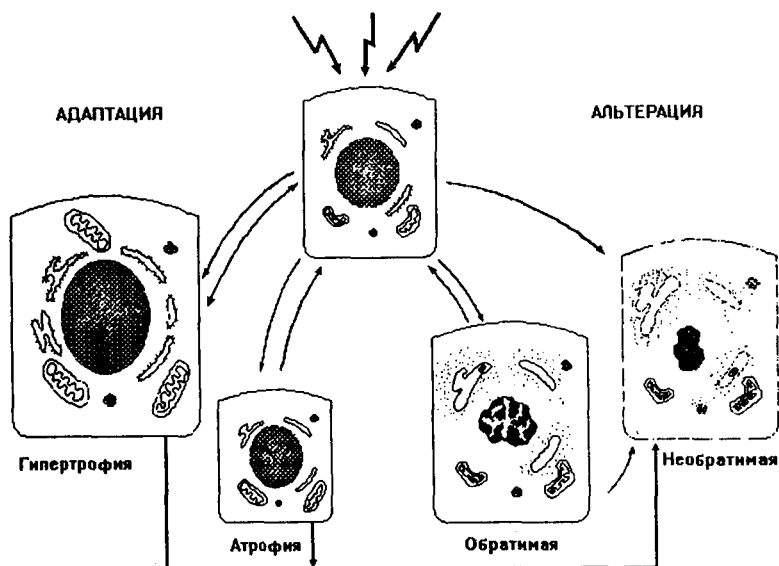


Рис. 1. Реакция клетки на воздействие патогенных факторов.

Адаптация клетки — это ее реакция на действие раздражителей различной природы. Она имеет прежде всего защитный характер и направлена на приспособление клетки к новым условиям окружающей среды, на выравнивание метаболизма, структурных и функциональных сдвигов, которые вызваны действующим фактором.

Повреждение (альтерация) клетки — это тоже реакция клетки на воздействие различных патогенных факторов, которая сопровождается нарушением обмена веществ, структуры клетки и ее функционального состояния.

Процессы адаптации, повреждения и смерти клетки определяются не только природой и силой стресса, но и состоянием кровоснабжения, обмена веществ, предшествующим состоянием клетки, степенью ее дифференцировки и чувствительности. В ряде случаев особую чувствительность (тропность) клеток к тем или иным воздействиям легко объяснить. Например, четыреххлористый углерод, каким бы путем его не вводили в организм, метаболизируется в печени. Образующиеся при этом свободные радикалы более токсичны, чем CCl_4 . Вот почему гепатоциты, принимая на себя основной удар, быстро повреждаются свободными радикалами. Кардиомиоциты характеризуются чрезвычайно высоким уровнем обмена, что и обуславливает их очень высокую чувствительность к гипок-

сии. Вместе с тем трудно объяснить, почему вирус полиомиелита, проникая в организм через пищеварительный тракт, повреждает именно двигательные нейроны передних рогов спинного мозга.

Все стрессовые и патогенные факторы оказывают свое действие вначале на молекулярном уровне, вслед за которым развиваются субмикроскопические сдвиги на уровне клеточных органелл, микроскопические изменения на уровне клетки, ткани, органа. В последующем обнаруживаются изменения и на анатомическом уровне.

Возможность выявления описанных морфологических изменений определяется применяемым методом. Например, при ишемическом повреждении миокарда с помощью гистохимических методов и электронной микроскопии изменения в кардиомиоцитах можно выявить уже через несколько минут, на анатомическом же уровне — через несколько часов.

АЛЬТЕРАЦИЯ КЛЕТКИ

С современных позиций альтерация клетки представляет собой нарушения структуры, которые могут происходить на молекулярном, субмикроскопическом и микроскопическом уровнях, что в конечном итоге приводит к нарушению ее жизнедеятельности, развитию патологического процесса и болезни.

ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

Основными причинами альтерации клетки могут быть гипоксия, химические соединения и лекарства, физические и биологические факторы, иммунные реакции, генетические мутации, нарушения питания, старение.

Механизм действия на организм указанных факторов сложен, так как многие молекулы, ферменты, биохимические системы, органеллы клеток настолько тесно связаны между собой, что порой трудно дифференцировать, что является первичной мишенью повреждения, а что вторичной альтерацией. Вместе с тем известен патогенез повреждения клетки некоторыми патогенными факторами.

ГИПОКСИЯ

Гипоксия — наиболее частая причина альтерации клетки. К факторам, вызывающим гипоксию, можно отнести:

1) уменьшение кровоснабжения вследствие патологического процесса в сосудистой стенке (атеросклероз) или закрытия просвета сосуда (обтурация тромбом или эмболом);

2) недостаточное насыщение крови кислородом, наблюдаемое при нарушениях акта дыхания, при уменьшении количества кислорода в воздухе (гипоксемическая гипоксия);

3) анемия, изменения состояния гемоглобина, например превращение его в метгемоглобин (при отравлении бертолетовой солью) или в карбоксигемоглобин (при отравлении угарным газом). В этих случаях функция гемоглобина как переносчика кислорода нарушается.

В зависимости от степени гипоксии в клетке могут развиваться изменения, характерные для *адаптации, обратимого и необратимого повреждения*. Например, при сужении бедренной артерии клетки скелетных мышц нижней конечности атрофируются (уменьшаются в объеме). Эта атрофия отражает их адаптацию к уменьшению кровоснабжения. Редукция клеточной массы обеспечивает равновесие между потребностью кислорода и уровнем обменных процессов в мышечных клетках. Нарастание гипоксии приводит к альтерации и смерти этих клеток.

Первой мишенью, на которую действует гипоксия, является аэробное дыхание клетки, то есть окислительное фосфорилирование на уровне митохондрий, в связи с чем замедляется или прекращается образование аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Снижение ее уровня оказывает влияние на многие внутриклеточные процессы: *1) уменьшается АТФ-азная активность в клеточных мембранах; 2) снижается активность клеточных насосов (калий-натриевого насоса); 3) нарушается обмен воды в поврежденных клетках, что приводит к острому внутриклеточному отеку; 4) стимулируется активность фосфофруктозокиназы, что обуславливает нарастание скорости анаэробного гликолиза*. Это в свою очередь поддерживает источник клеточной энергии и образование АТФ из гликогена, способствует накоплению молочной кислоты и неорганического фосфора в процессе гидролиза фосфорнокислых эфиров, что снижает рН внутриклеточной среды (ацидоз клетки).

Другой феномен, обусловленный гипоксией, заключается в откреплении рибосом от гранулярного эндоплазматического ретикулума и диссоциации полисом на моносомы. Если гипоксия продолжается, деструкция органелл нарастает, что отражает нарушение проницаемости мембран и снижение их функциональной активности. На клеточной поверхности образуются пузырьки. Внутри цитоплазмы и вне клетки появляются псевдомиелиновые структуры, формирующиеся из мемб-

ран органелл. В этот период митохондрии могут иметь обычное строение, подвергаться набуханию или конденсации (повышение осмиофильности). Эндоплазматический ретикулум расширяется. В целом клетка находится в состоянии набухания. Все описанные изменения могут быть обратимыми, если восстанавливается снабжение клетки кислородом.

Если ишемия продолжается, возникают необратимые повреждения клетки. Морфологически это выражается в вакуолизации митохондрий и их крист, в деструкции плазматической мембраны. В последней формируются новые каналы ионной проводимости, что делает мембрану еще более проницаемой для Ca^{2+} . Начинается массовое вхождение кальция (инфлюкс) в цитоплазму с первоначальным отложением его в митохондриях. Матрикс их становится плотным. В кардиомиоцитах эти изменения появляются через 30—40 мин от начала ишемии и свидетельствуют о необратимом повреждении клеток сердечной мышцы. В связи с повышенной проницаемостью мембраны продолжается потеря клетками белка, необходимых коэнзимов, рибонуклеиновой кислоты. Клетки начинают пропускать в окружающую среду метаболиты, жизненно необходимые для восстановления АТФ, что еще больше снижает удельный вес внутриклеточных высокоэнергетических фосфатов.

Дальнейшее снижение рН клетки (то есть нарастание ацидоза) повреждает мембрану лизосом. Это обуславливает высвобождение их ферментов в цитоплазму, активацию кислых гидролаз, ферментативное переваривание клеточных компонентов. В этих условиях резко снижается содержание рибонуклеопротеидов, дезоксирибонуклеопротеидов и гликогена.

После смерти клетки ее структуры интенсивно подвергаются деструкции с выходом ферментов в межклеточное пространство. *Выброс внутриклеточных ферментов в межклеточное пространство с появлением их в сыворотке крови в связи с нарушением проницаемости плазматической мембраны имеет важное клиническое значение как диагностический тест смерти клетки.* Например, в сердечной мышце содержится ряд ферментов: пируваттрансаминаза, лактатдегидрогеназа, креатинкиназа. Повышение уровня этих ферментов и особенно изоферментов в сыворотке крови является клиническим критерием инфаркта миокарда, то есть очагового, локального некроза кардиомиоцитов в сердечной мышце. Параллельно с этим процессом в погибшие клетки из интерстициального пространства проникают макромолекулы. В итоге погибшая клетка замещается массой, состоящей из фосфолипидов в форме псевдомиелиновых структур, которые поглощаются фагоцитами и распадаются до жирных кислот.

В основе необратимого повреждения клеток лежат два феномена: 1) невозможность восстановления функции митохондрий, отсутствие окислительного фосфорилирования и генерации АТФ при реперфузии и реоксигенации; 2) развитие глубоких нарушений функции мембран.

Центральным фактором в патогенезе необратимого повреждения клетки является альтерация клеточной мембраны, что способствует инфлюксу кальция из экстрацеллюлярного пространства, где он находится в высокой концентрации. Если к тому же ишемическая ткань подвергается реперфузии, то инфлюкс кальция усиливается. Вхождение кальция наблюдается не только в условиях ишемии, но и при токсическом повреждении. Кальций, захватываемый митохондриями после реоксигенации, повреждает и ингибирует клеточные ферменты, денатурирует белок и вызывает изменения, характерные для коагуляционного некроза.

ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Причиной повреждения клетки часто являются химические вещества и лекарства. Фактически каждое химическое вещество и лекарство могут стать патогенным фактором, что зависит от дозы и способа его введения. Даже такое безобидное лекарство, как глюкоза, при введении в большой концентрации может оказать на клетку патогенное действие, нарушая осмотическое давление окружающей ее среды.

Большинство химических соединений и лекарств имеют свою мишень. Так, барбитураты вызывают изменения исключительно в гепатоцитах, потому что они метаболизируются в печени, и конечные продукты их обмена оказывают на клетки печени прямое повреждающее действие. Сулема всасывается через желудок, а повреждает почки и толстую кишку.

В последние годы доказана центральная роль кислорода в повреждении клеток. Недостаток его, как известно, имеет важное значение в развитии ишемического повреждения клеток. Однако его избыток нарушает нормальные цепи биологического окисления, что обуславливает образование большого количества свободных радикалов, которые, усиливая перекисное окисление липидов, повреждают жизненно важные структуры клеток. С образованием свободных радикалов связан механизм повреждения мембран.

Свободные радикалы (атомы или группы химических атомов, обладающие свободными валентностями) обеспечивают нормальное функционирование клеток. Так, в основе разрушения микробов фагоцитами лежит свободнорадикальное

окисление. Наиболее простыми по строению свободными радикалами живой клетки являются анион — радикал супероксида (O_2^-) и нейтральный радикал гидроксила (OH^\cdot) — гидроксильный радикал. Последний вступает во взаимодействие со всеми основными химическими компонентами клетки: белками, нуклеиновыми кислотами, многими коферментами, липидами, что и лежит в основе его цитотоксического действия.

Радикалы могут формироваться внутри клеток: 1) при стрессовых воздействиях, 2) абсорбции радиационной энергии (ультрафиолетовые и рентгеновские лучи), 3) воздействии экзогенных химических веществ, 4) в процессе старения.

Свободные радикалы обладают выраженным патогенным свойством. В присутствии кислорода они вызывают перекисное окисление липидов в мембранах клеточных органелл. В итоге повреждаются эндоплазматический ретикулум, митохондрии и другие микросомальные компоненты клетки.

Иллюстрацией изложенного является повреждение гепатоцитов при введении в организм четыреххлористого углерода. В процессе его метаболизма в печени образуются свободные радикалы в гладкой эндоплазматической сети с участием оксидаз, что вызывает аутооксидацию жирных кислот, входящих в состав мембранных фосфолипидов. Декомпозиция липидных мембран приводит к быстрому разрушению структуры и функции эндоплазматического ретикулума. Вслед за его альтерацией повреждаются митохондрии. В связи с нарастанием проницаемости плазматической мембраны прогрессируют набухание клеток и инфлюкс кальция, что в итоге приводит клетку к гибели.

Давно известно, что легкие и другие ткани повреждаются при воздействии кислородом высокой концентрации, что связано с образованием свободных радикалов, возникающих при «кислородной интоксикации». Аналогичный механизм лежит в основе повреждения глаз у новорожденных, находившихся в инкубаторе с повышенным содержанием кислорода.

Степень повреждения клеток свободными радикалами зависит от наличия и активности антиоксидантов, ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы, глутатионпероксидазы, составляющих основу защитных механизмов клеток и организма от свободных радикалов.

ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Травма, высокая и низкая температуры, внезапные изменения атмосферного давления, радиация, электроэнергия,

акустическая энергия, лазерное излучение воздействуют на клетки разными путями.

Низкая температура вызывает сужение сосудов с уменьшением притока крови к отмороженному участку ткани. Парализуя вазоконстрикторы, способствует расширению сосудов, замедлению тока с последующей внутрисосудистой коагуляцией крови. В описанных случаях возникает гипоксическое повреждение клеток. Кроме того, при очень низкой температуре может наступить кристаллизация внутриклеточной воды с выраженным нарушением обмена веществ в клетке.

Высокая температура может испепелить клетку. Аутолиз, возникающий при обширных ожогах, способствует образованию токсических веществ, которые, всасываясь в кровь, повреждают клетку. Высокая температура усиливает метаболизм в клетке (гиперметаболизм), что вызывает нарушение баланса между интенсивностью обмена и уровнем кровоснабжения. Кроме того, интенсификация обменных процессов приводит к накоплению кислых метаболитов, снижающих рН клеточной среды до критического уровня (некомпенсированный ацидоз клетки).

Внезапные изменения в атмосферном давлении ухудшают кровоснабжение клетки. У водолазов и шахтеров, работающих в условиях повышенного атмосферного давления, происходит насыщение крови газами, в основном азотом и кислородом. При внезапном снижении атмосферного давления, что может наблюдаться при быстром подъеме водолаза на поверхность, газы выходят из растворенного состояния, образуя в крови пузырьки газа. Кислород снова растворяется в крови, а азот как менее растворимый образует пузырьки, нарушающие микроциркуляцию. Блокада микроциркуляторного русла (газовая эмболия) вызывает гипоксическое повреждение клеток.

Радиационная энергия. В поражении клеточных структур и макромолекул важную роль играют радикалы воды, перекиси, гидроперекиси хинона и другие вещества, образующиеся в клетке при облучении в присутствии кислорода. «Горячие» радикалы, появляющиеся в результате ионизации воды, повреждают клетку, вторично взаимодействуя с внутриклеточными структурами. Облучение вызывает также нарушение структуры и метаболизма ДНК, поражение которой лежит в основе мутации клетки.

Электрическая энергия при прохождении через тело генерирует высокую температуру, вызывая тем самым ожог. При этом степень альтерации клеток зависит от силы тока, напряжения, резистентности тканей, путей входа и выхода тока. Так, при пропускании тока низкой частоты возникает элект-

ролиз, который приводит к поляризации клеточных мембран. На одних участках тканей возникает *кислая реакция* (скопление положительно заряженных ионов), на других — *щелочная* (скопление отрицательно заряженных ионов). В зоне кислой реакции наблюдается денатурация белков с развитием *коагуляционного (сухого) некроза*, в зоне щелочной реакции — *колликвационный (влажный) некроз*.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Биологические факторы весьма разнообразны, как и разнообразен мир животных, растений и микробов, окружающий человека. Патогенный эффект могут оказать выделения ядовитых змей и рыб, паразиты, микробы, вирусы, грибы. Токсическое действие змеиных ядов связано с наличием в них липолитических и протеолитических ферментов, повреждающих мембраны клеток и их органеллы.

Механизм патогенного действия вирусов и микробов неоднозначен, так как их взаимодействие с клеткой хозяина имеет разную форму. Так, многие вирусы, паразитируя в клетках, не повреждают их. Их называют «вирусы-пассажиры». Другие вирусы вызывают альтерацию клеток.

Бактерии, как и вирусы, непредсказуемы в своих действиях. Одни из них относятся к безвредным комменсалам, то есть не вредят организму (комменсализм), другие даже необходимы для жизнедеятельности организма (симбиоз). Например, кишечная палочка, обитающая в кишечнике человека, является источником образования витамина К. Однако в некоторых случаях эта же кишечная палочка может быть причиной острой кишечной инфекции у новорожденного, лишенного иммунитета, или у взрослого с выраженным приобретенным иммунодефицитом. В противоположность этому, например, бледная трепонема всегда патогенна.

Механизм действия бактерий на клетки не совсем ясен. Известно лишь, что некоторые микроорганизмы вырабатывают экзотоксины, способные вызывать альтерацию клеток, расположенных даже на значительном отдалении от места внедрения бактерий. Например, экзотоксин дифтерийной палочки, которая внедряется через верхние дыхательные пути, поражает кардиомиоциты, клетки надпочечников, периферические нервы. Другие бактерии вырабатывают эндотоксины или ферменты, оказывающие патогенное действие при их распаде. Так, лецитиназа, выделяемая анаэробной бактерией *Clostridium perfringens*, способна разрушать мембрану клеток. Гемолизины, вырабатываемые бета-гемолитическим

стрептококком, лизируют эритроциты. Другим потенциальным механизмом повреждения клетки бактериями является развитие гиперчувствительности немедленного или замедленного типа.

В меньшей степени изучен механизм действия паразитов. Установлено, что возбудитель амебиаза (паразитарное заболевание) вырабатывает фермент, лизирующий клетки в месте своего внедрения. Малярийный плазмодий, внедряясь в эритроцит, разрушает гемоглобин с образованием токсических метаболитов (малярийный пигмент), повреждающих клеточные органеллы.

Вирусы по механизму действия на клетку разделяются на два вида: 1) цитопатогенные (цитолитические); 2) онкогенные, стимулирующие репликацию клетки с возможным развитием опухоли. В основе цитолитического эффекта вируса лежит прямое нарушение вирусом метаболизма клетки (рис. 2). Используя для своей репликации клеточную АТФ, рибосомы, ферменты и другие биосинтетические процессы, вирусы тем самым нарушают метаболизм клетки. Многие вирусы нарушают синтез макромолекул клетками хозяина. Например, вирус полиомиелита подавляет образование активных комплексов, участвующих в синтезе белков. Некоторые вирусы вызывают альтерацию цитоскелета: разрыв промежуточных филаментов, нарушение в организации микротрубочек. Обыкновенные респираторные вирусы изменяют число микротрубочек в ресничках эпителиальных клеток, снижая тем самым их двигательную актив-

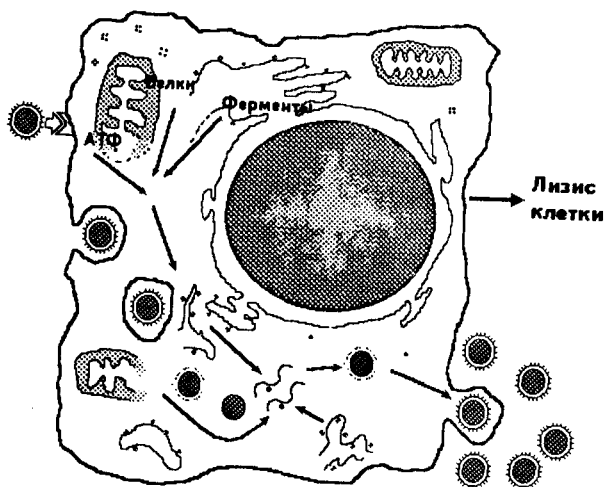


Рис. 2. Механизм цитопатогенного действия вируса.

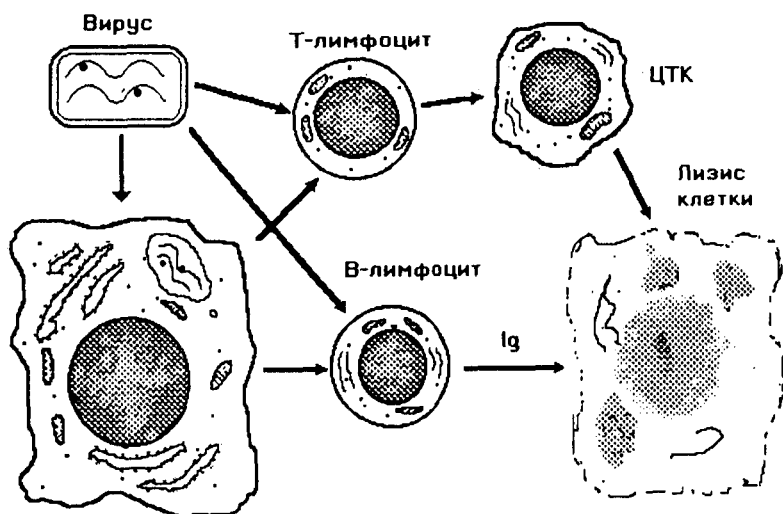


Рис. 3. Иммунный механизм повреждения клетки вирусом.

ность и нарушая удаление инородных частиц из дыхательных путей. На вирус кори и герпеса клетки реагируют образованием синтициальных или многоядерных клеток.

Другой механизм повреждения клетки вирусом заключается в индукции иммунного ответа против антигена вируса или антигена клетки, инфицированной вирусом (рис. 3). При этом деструкция клетки происходит или антителами, или при непосредственном воздействии на клетку цитотоксических иммунных клеток. Например, повреждение клеток печени при вирусном гепатите может происходить путем цитолиза, индуцированного Т-лимфоцитом («поцелуй смерти»).

Многие цитопатогенные вирусы оказывают определенное специфическое действие на клетки (тропность вируса). Это связано с наличием рецепторов на мембранах клеток хозяина, которые взаимодействуют со специфическими структурами вирусов, что позволяет вирусу вначале прикрепиться к мембране, а затем проникнуть в клетку с последующим ее повреждением. Характер реакции клетки на репликацию вируса зависит от вирулентности вируса, вида клеток хозяина, резистентности организма.

Описанные изменения при вирусных инфекциях являются одной стороной спектра взаимодействия вируса с клетками. С другой стороны, онкогенные вирусы вызывают репликацию клеток с развитием опухоли.

ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

Причиной альтерации клетки могут быть также иммунные реакции как гуморальной, так и клеточной природы, с непосредственным воздействием гуморальных антител и сенсibilизированных лимфоцитов на клетку. Кроме того, в результате образования иммунных комплексов (антитело+антиген+комplement) высвобождаются ферменты нейтрофилов и другие токсические вещества, повреждающие клетки.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Для клеточного гомеостаза важное значение имеет наличие нормального генетического аппарата, в связи с чем внезапно возникающие изменения генетической информации, записанной в молекулах нуклеиновых кислот клетки (мутация), может привести к альтерации. Эти мутации четко проявляются на клеточном уровне нарушением нормального синтеза ферментов. Например, отсутствие активности галактозо-1-фосфат-уридил-трансферазы (болезнь Леша — Нихена), недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы при некоторых гемолитических анемиях.

Мутации, какого бы происхождения они ни были, могут оказаться причиной не только наследственных болезней обмена веществ, но и развития опухолей и клеточной иммунной патологии. Мутация может возникнуть в процессе гаметогенеза, на ранней стадии зиготы или у дифференцированных клеток (соматическая мутация). В последнем случае может наблюдаться превращение нормальной клетки в опухолевую (малигнизация).

Как известно, генетические нарушения могут передаваться по наследству, то есть быть семейным страданием (например, серповидно-клеточная анемия).

НАРУШЕНИЯ ПИТАНИЯ

В повреждении клеток важное значение имеют белковая недостаточность, авитаминозы, недостаток или избыток микроэлементов в рационе (микроэлементозы). Так, недостаточное поступление меди с пищей ускоряет процесс старения митохондрий, приводит к повышенной проницаемости митохондриальной мембраны, нарушает транспорт АТФ через внутреннюю мембрану. Избыток свободной меди угнетает ак-

тивность окислительных ферментов, что обуславливает гибель клеток.

Авитаминозы, как и избыточное употребление витаминов, часто встречаются в развивающихся странах и могут быть причиной повреждения клеток. Так, при авитаминозе А альтерации подвергаются клетки эпителия конъюнктивы глаз и роговицы (ксерофтальмия). Развивается также атрофия клеток слюнных желез. При недостаточности витаминов группы В и никотиновой кислоты возникают атрофия клеток слизистой оболочки кишечника, желудка, печени, дистрофические изменения в клетках нервной системы. Парадоксально, что избыточное питание, характерное для людей с высоким уровнем жизни, тоже является важной причиной болезненности и смертности, в основе которых лежит альтерация клеток.

СТАРЕНИЕ

При повреждении клетки в процессе старения имеют значение два механизма: 1) прогрессирующая аккумуляция альтеративных процессов в клетке, которая ведет к ее необратимому повреждению, и 2) снижение способности клетки отвечать на повреждение защитными и компенсаторными реакциями. Существует также представление, что каждая клетка имеет ограниченный генетически детерминированный период продуктивной жизни.

Морфологически старые клетки становятся крупнее, иногда многоядерными и более склонны к повреждению. В их цитоплазме появляются вакуоли разных размеров. В центральной нервной системе наблюдаются уменьшение числа нервных клеток и нейрофибрилярная дегенерация, особенно выраженная при сенильной деменции и болезни Альцгеймера.

Факторы внешней среды, которым подвергаются старые индивидуумы в возрастающем порядке (ультрафиолетовые лучи, лекарства, рентгеновские лучи, продукты питания и т.д.), способны вызывать как соматические мутации, так и различные изменения в цитоплазматических компонентах. Доказательством этого тезиса является накопление в клетках разных тканей липофусцина — пигмента желто-коричневого цвета. В процессе старения он появляется в разных тканях, чаще в сердце, печени, мозге. Пигмент представляет собой комплекс липидов и белков, возникающих при перекисном окислении липидов в клеточных мембранах. В литературе липофусцин называют пигментом изнашивания.

МОРФОЛОГИЯ ОБРАТИМОГО И НЕОБРАТИМОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

Основными структурными выражениями альтерации являются дистрофия и некроз, рассмотрение которых следует начать с субмикроскопических изменений.

При воздействии патогенных факторов альтерации могут подвергаться все органеллы клетки. Раньше всех возникает повреждение плазматической мембраны клетки, отражающее нарушения в регуляции ионного равновесия. Отмечаются набухание клетки, образование цитоплазматических пузырьков, укорочение и деформация микроворсинок, образование псевдомиелиновых структур, изнашивание и потеря межклеточных контактов. Эти изменения возникают быстро и носят обратимый характер. В более поздние стадии необратимых повреждений разрушаются мембраны не только клетки, но и всех органелл.

Альтерация митохондрий развивается очень быстро в условиях ишемии и более медленно при воздействии некоторых химических веществ. На ранней стадии ишемии митохондрии конденсируются, затем очень быстро подвергаются набуханию, возникающему в связи с ионным сдвигом во внутренних перегородках митохондрий. Через 30 мин после ишемии в матриксе митохондрий появляются плотные осмиофильные образования, состоящие из липидов липопротеидных комплексов и свидетельствующие о начале необратимых процессов. При реперфузии и химическом повреждении эти плотные гранулы богаты кальцием. Для необратимого повреждения характерны более выраженное набухание митохондрий, полный разрыв митохондриальных мембран с последующей их кальцификацией.

Расширение эндоплазматического ретикулула наблюдается в ранние сроки после воздействия патогенного фактора, что обусловлено сдвигами в перемещении воды и ионов. Затем наблюдается открепление рибосом от шероховатого эндоплазматического ретикулула, диссоциация полисом на моносомы. При этом снижается синтез белка. Описанные реакции обратимы, но если патогенный фактор продолжает действовать, эндоплазматический ретикулум фрагментируется (распадается), образуя псевдомиелиновые структуры.

В стадии обратимого повреждения лизосомы светлые, набухшие, без признаков высвобождения лизосомальных ферментов. С началом летального повреждения лизосомы разрушаются и могут исчезнуть из каркаса мертвой клетки как различные структуры.

ДИСТРОФИЯ КЛЕТКИ

Как уже отмечалось, структурным изменениям в клетке, лежащим в основе повреждения, предшествуют нарушения обменных и ферментативных процессов в клетке, имеющие различное морфологическое выражение. Например, набухание митохондрий, укорочение их крист, просветление матрикса отражают недостаточность аденозинтрифосфата и нарушение окислительных процессов в клетке, возникающих как прямое следствие гипоксии.

В классической патологии нарушение клеточного метаболизма принято рассматривать как дистрофические процессы, сопровождающиеся накоплением в клетке различных продуктов обмена, химическая природа которых определяет вид дистрофии. Так, если появляются включения белковой природы, то говорят о нарушении белкового обмена (белковое перерождение), если же в клетке обнаруживаются включения жиров, липидов — о жировой дистрофии (жировое перерождение). Соответственно в клетке могут развиваться нарушения пигментного, углеводного обмена и др.

Таким образом, *дистрофия* — это сложный патологический процесс, сопровождающийся выраженными структурными сдвигами в клетке, в основе которых лежат нарушения клеточного метаболизма. Развивающийся дистрофический процесс обуславливает нарушение функции клетки.

Этиология и патогенез. Причины дистрофии, как и повреждения клеток, разнообразны. Исходя из этиологических факторов, выделяют дистрофии, в основе которых лежат дисциркуляторные, эндокринные и церебральные нарушения, генные мутации, а также иммунопатологические процессы. Во всех случаях независимо от вида дистрофии речь идет о тех или иных изменениях обменных и ферментативных процессов в клетке, физико-химических сдвигах в ней, что и лежит в основе внутриклеточного накопления различных веществ. В одних случаях эти внутриклеточные накопления не влияют на функциональное состояние клетки, в других — этот процесс вызывает повреждение клетки и ее дисфункцию.

Накопление внутриклеточных включений связывают:

1) с нарастанием в клетке избыточного количества метаболитов, встречающихся в норме. Например, внутриклеточное накопление гликогена у больных диабетом при длительном высоком уровне глюкозы в крови;

2) с аккумуляцией некоторых неметаболизируемых продуктов, что наблюдается при врожденных нарушениях метаболизма (болезни накопления);

3) с избыточным внутриклеточным синтезом некоторых ве-

ществ, например пигмента меланина при адреналовой недостаточности.

Дистрофические процессы чаще наблюдаются в высокоспециализированных функционально активных клетках (печени, почек, сердца). При этом в основе одной и той же дистрофии, развивающейся в различных по структуре и функции клетках, лежат разные механизмы. Так, в печени в основе жировой дистрофии гепатоцитов лежит накопление триглицеридов; в кардиомиоцитах при дифтерии — способность экзотоксина дифтерийной палочки включаться в метаболизм карнитина — кофактора окисления жирных кислот.

В зависимости от вида нарушения обмена веществ в клетке выделяют белковые, жировые, углеводные, пигментные, минеральные дистрофии.

БЕЛКОВАЯ ДИСТРОФИЯ

Обмен белковых веществ лежит в основе функциональных проявлений клеточных структур. Например, с обменом белков, в частности серосодержащих, тесно связана нервно-рефлекторная деятельность нейронов. Благодаря актомиозину мышечные клетки обладают сократительной способностью. Отсюда становится очевидным, какие глубокие структурные и функциональные изменения могут возникнуть в тканях при нарушениях белкового обмена.

Белковая дистрофия разделяется на гидропическую, гиалиново-капельную и роговую, отличающихся по механизму своего развития (рис. 4).

Гидропическая дистрофия. Одним из важных индикаторов дистрофии клетки и первым признаком всех форм ее повреждения является набухание клетки, наблюдаемое при повышении проницаемости мембран, нарушении диффузионных осмотических механизмов и деятельности клеточных насосов. В этих условиях клетка теряет способность поддерживать ионный и водный гомеостаз, в результате из экстрацеллюлярного пространства в клетку начинает поступать жидкость. Если поступление жидкости в клетку продолжается, то в ее цитоплазме появляются мелкие вакуоли, представляющие собой расширенные и секвестрированные сегменты эндоплазматического ретикулума, заполненные жидкостью.

Этот вид повреждения клетки называют *вакуольной, или гидропической, дистрофией, характеризующейся резким увеличением в цитоплазме воды с образованием вакуолей различной величины*. Вакуоли могут быть множественными или, сливаясь, занимать всю цитоплазму, оттесняя ядро к перифе-

БЕЛКОВАЯ ДИСТРОФИЯ

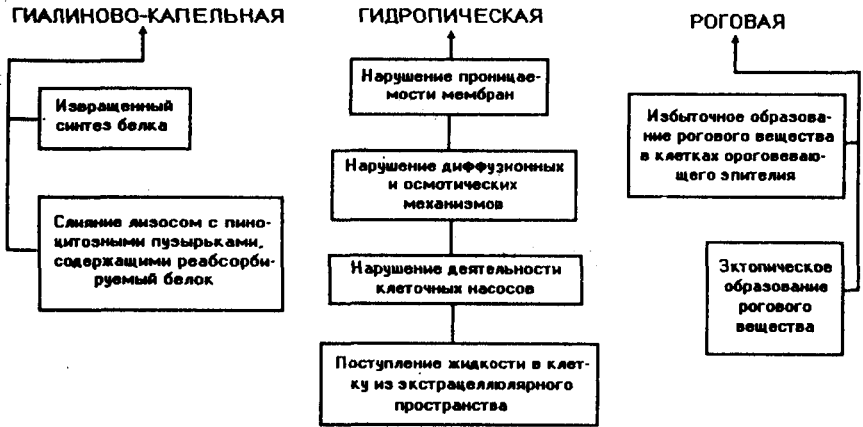


Рис. 4. Механизм развития белковой дистрофии.

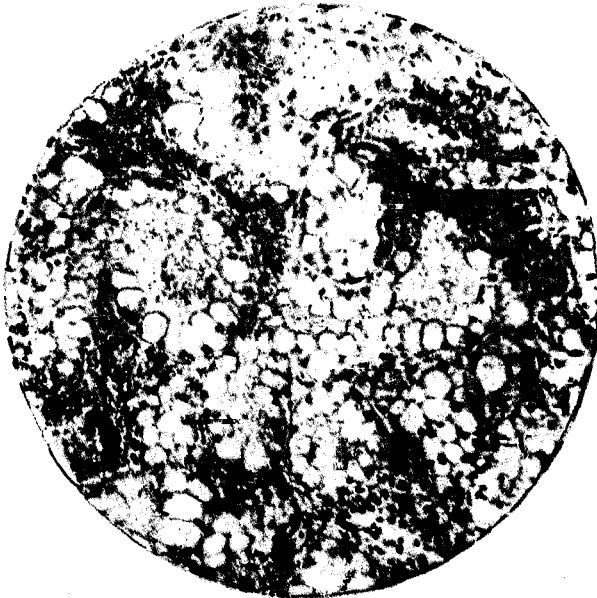


Рис. 5. Гидропическая дистрофия эпителия канальцев почки.

рии. Внешний вид органов при этом не меняется. Ряд авторов предпочитают рассматривать этот вид дистрофии как «водяно-белковую дистрофию».

Вакуольная дистрофия наблюдается в мышечных и нервных клетках, лейкоцитах, в клетках эпителия кожи и почечных канальцев, в гепатоцитах, клетках коры надпочечников. Наиболее демонстративное гидропическое перерождение отмечается в эпителии почечных канальцев (гидропический нефроз) при истощающих поносах (рис. 5). В печени водяночно-белковая дистрофия гепатоцитов наблюдается при вирусном гепатите. На высоте своего развития все формы водяночно-белковой дистрофии приводят к цитолизу. При этом нарушаются функции органов. Причины данного вида дистрофии — инфекционные, инфекционно-токсические процессы, гипопротенемия, нарушение водно-электролитного баланса.

Вакуолизация цитоплазмы может наблюдаться и в физиологических условиях как проявление секреторной деятельности. В частности, это отмечается в ганглиях центральной и периферической нервной системы, особенно в нейронах гипоталамуса.

Гиалиново-капельная дистрофия характеризуется появлением в цитоплазме крупных гиалиноподобных белковых капель, сливающихся между собой. Они образуются при слиянии лизосом с пиноцитозными пузырьками, содержащими реабсорбируемый белок. В основе развития гиалиново-капельной дистрофии может лежать также извращенный синтез белка в клетке.

Наиболее часто этот вид дистрофии встречается в клетках печени и почек. В печени он наблюдается при алкогольном гепатите, первичном билиарном циррозе, детском индийском циррозе. В цитоплазме гепатоцитов при алкогольном гепатите появляются гиалиноподобные тельца Маллори (алкогольный гиалин). В почках при различных нефропатиях в условиях выраженной протеинурии и реабсорбции большого количества белка в эпителии извитых канальцев обнаруживаются гиалиновые включения в виде стекловидных розовых капелек.

Появление белковых включений в клетке может наблюдаться и в норме. Например, небольшое количество альбумина реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах и может обнаруживаться в клетках их эпителия. При нарушениях, способствующих тяжелой протеинурии, отмечается пиноцитозная реабсорбция белка. При прекращении протеинурии белковые зерна метаболизируются и исчезают. При определенных вирусных инфекциях описаны гиалиновые вирусные включения в цитоплазме пораженных клеток.

Гиалиново-капельная дистрофия определяется только мик-

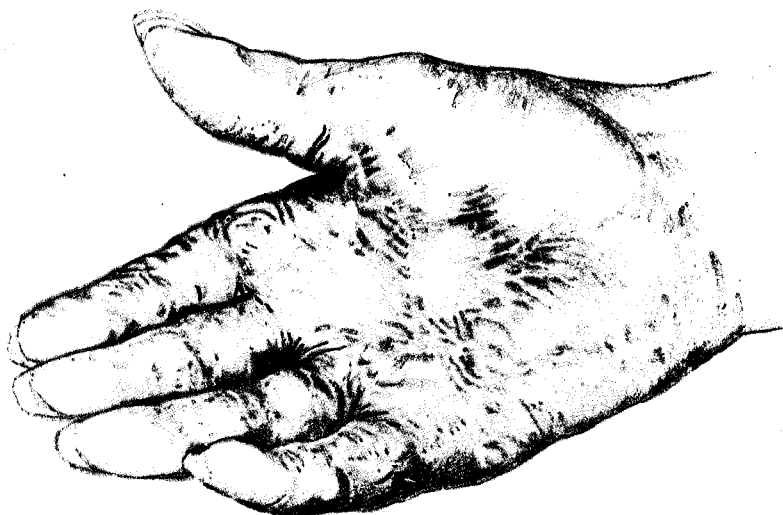


рис. 6. Гиперкератоз —
мозоль ладони.

роскопически. *Исход* гиалиново-капельной дистрофии неблагоприятен. Процесс, будучи необратимым, вызывает серьезное функциональное нарушение клетки и ее некроз.

Роговая дистрофия характеризуется избыточным образованием рогового вещества в клетках ороговевающего эпителия — гиперкератоз, мозоль (рис. 6) или образованием рогового вещества там, где оно в норме не встречается (лейкоплакия в слизистых оболочках, раковые жемчужины в эпителиальных опухолях). Этот вид



Рис. 7. Лейкоплакия языка.

дистрофии наблюдается при хроническом воспалении, вирусной инфекции, авитаминозах, гормональных нарушениях, нарушениях развития кожи.

Роговая дистрофия лежит в основе таких патологических процессов, как гиперкератоз, ихтиоз, лейкоплакия (рис. 7). Обратимость этого процесса можно наблюдать лишь в начальной стадии дистрофии при устранении этиологического фактора. Врожденный ихтиоз несовместим с жизнью. Лейкоплакия рассматривается как предраковый процесс, который может явиться источником развития злокачественной опухоли из эпителия.

ЖИРОВАЯ ДИСТРОФИЯ

В клетках липиды, к которым относятся фосфатиды, стериды, стерины, холестерин, цереброзиды, образуя с белком липопротеидные комплексы, участвуют в построении мембранных структур. В норме в виде включений они не обнаруживаются в клетках. Исключение составляют клетки эндотелия капилляров, эпителия прямых канальцев почек, макрофаги, в которых липиды встречаются и в норме. В надпочечниках, представляющих депо мобильных липидов (холестерина), можно определить их наличие макроскопически по интенсивно-желтому цвету.

Жировая дистрофия в клетках может выражаться в следующих формах:

1) *увеличение или уменьшение содержания липидов в клетках надпочечников, гепатоцитах, эпителии петель Генле и прямых канальцев почек, в эндотелии капилляров мозга, в которых они встречаются и в норме;*

2) *качественные нарушения, например появление липидов в эпителии прямых канальцев почек, где в норме обнаруживается лишь нейтральный жир;*

3) *появление липидов в клетках паренхимы органов, где в норме они морфологически не определяются;*

4) *резорбтивное ожирение преимущественно клеток моноцитарно-макрофагальной системы в процессе рассасывания ими продуктов жирового распада.*

Механизм развития жировой дистрофии разнообразен, но во всех случаях появление в клетке жировых вакуолей, крупных или мелких, указывает на абсолютное увеличение содержания внутриклеточных липидов. Этому в ряде случаев предшествует набухание клетки, которое является индикатором обратимого повреждения ее. Иногда накопление жировых включений может быть предвестником гибели клетки. Во многих ситуациях они появляются в клетках, прилежащих к зоне некроза.

В большей степени изучен механизм развития жировой дистрофии в печени (рис. 8). В нормальных условиях в печень липиды поступают из жировой ткани и пищевых продуктов. Из жировой ткани они высвобождаются и транспортируются только в одной форме — в виде свободных жирных кислот. Липиды пищевых продуктов доставляются в печень как в виде липидных частиц (состоящих из триглицеридов, фосфолипидов, белка), так и в виде свободных жирных кислот. Часть жирных кислот синтезируется в самой печени. Большая часть жирных кислот независимо от их происхождения этерифицируется до триглицеридов, часть конвертируется в холестерин, который включается в фосфолипиды или окисляется в митохондриях до кетоновых соединений. Для выведения из печени внутриклеточные триглицериды должны комплексоваться с молекулами специфического апопротеина (белковый акцептор липидов) с образованием липопротеидов.

Для избыточной аккумуляции триглицеридов, обуславливающих жировую дистрофию печени, имеют значение следующие факторы:

1) *избыточное поступление свободных жирных кислот в печень.*

Например, при голодании из жировой клетчатки усиленно мобилизуются нейтральные жиры. В результате этого боль-

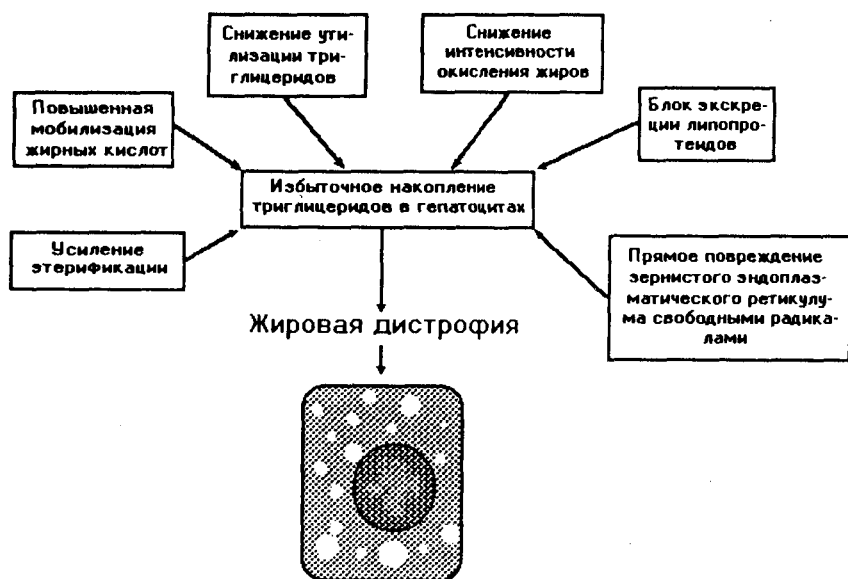


Рис. 8. Механизм развития жировой дистрофии печени.

шое количество жирных кислот поступает в печень, где они синтезируются в триглицериды. Мобилизации липидов из жировой клетчатки способствует также введение кортикостероидов;

2) *повышенный синтез жирных кислот из ацетата;*

3) *снижение интенсивности окисления жирных кислот, что приводит к нарастанию этерификации их в триглицериды;*

4) *усиление этерификации жирных кислот в триглицериды, обусловленное повышением содержания альфа-глицерофосфата. В развитии этой реакции играет роль избыток алкоголя;*

5) *снижение синтеза апопротеина — белка, необходимого для конверсии (превращения) триглицеридов в липопротеиды, единственную форму, в которой липиды экскретируются из печени. В связи с этим снижение содержания апопротеина ведет к накоплению триглицеридов.*

Описанный механизм развития жировой дистрофии печени наблюдается при воздействии на организм четыреххлористого углерода, при недостаточном питании, ослаблении секреции липопротеидов в печени. В промышленно развитых странах самая частая причина жировой дистрофии печеней — это алкоголизм, так как алкоголь относится к числу гепатотоксических веществ, нарушающих функцию митохондрий и микросом.

Таким образом, в патогенезе жировой дистрофии печени играют роль: 1) *повышенная мобилизация свободных жирных кислот;* 2) *снижение утилизации триглицеридов;* 3) *уменьшение интенсивности окисления жиров;* 4) *усиление этерификации;* 5) *блок экскреции липопротеидов;* 6) *прямое повреждение эндоплазматического ретикулума свободными радикалами.*

Жировая дистрофия легкой степени не оказывает влияния на функцию клеток, более выраженная — может нарушать функцию печени, но может быть и обратимой. Поэтому если алкоголик, у которого еще не развился цирроз печени, прекращает употреблять алкоголь, то у него происходит обратное развитие процесса с полным восстановлением структуры и функции органа. Необратимый жировой гепатоз печени наблюдается при глубоком повреждении жизненно важных внутриклеточных структур. Жировая дистрофия чаще наблюдается в печени и сердце, но может развиваться и в других органах.

Жировая дистрофия печени. При умеренно выраженной жировой дистрофии макроскопически печень не изменяется. С прогрессированием аккумуляции жиров в гепатоцитах печень увеличивается, приобретает желтый, желто-коричневый цвет. Масса ее может достигать 3—6 кг, консистенция становится мягкой, поверхность на разрезе имеет сальный вид.

Самые ранние изменения в печени на электронно-микроскопическом уровне — это формирование липосом (образований, ограниченных мембраной). Возможно, что происхождение липосом связано с эндоплазматическим ретикуломом. При световой микроскопии на ранних стадиях жировой дистрофии появляются капельки жира в цитоплазме клетки вокруг ядра. При прогрессировании процесса вакуоли сливаются и смещают ядро к периферии клетки.

Микроскопически жировая дистрофия печени может выглядеть в виде «гусиной» или ложномускатной печени.

«Гусиная печень» — это диффузное ожирение органа, при котором все гепатоциты замещаются капельками жира. При таком ожирении печени даже сохранившиеся гепатоциты выглядят не базофильными, как в норме, а эозинофильными. Это связано с тем, что в клетках печени исчезает рибонуклеиновая кислота.

Ложномускатная печень характеризуется неравномерным ожирением гепатоцитов, расположенных лишь по периферии долек. В связи с этим в центре долек сохраняется обычный цвет, а на периферии появляется желто-коричневое окрашивание, в связи с чем печень приобретает пестрый вид.

Причины жировой дистрофии — это малокровие, нарушение питания, длительные болезни, отравление, инфекционные процессы. Исходом длительно протекающих жировых дистрофий является диффузное разрастание соединительной ткани в печени (цирроз печени).

Жировая дистрофия почек макроскопически характеризуется увеличением объема почек и появлением мелких желтых пятнышек, крапинок на бледном фоне утолщенного коркового слоя. В первые периоды болезни почки большие, а потом они сморщиваются за счет разрастания соединительной ткани (*вторично-сморщенные почки*). Микроскопически в эпителии извитых канальцев и в строме органа видны многочисленные липидные включения. Причиной жировой дистрофии почек чаще является сифилис.

Жировая дистрофия сердца наблюдается преимущественно при гипоксии и проявляется в двух вариантах. При *первом варианте*, возникающем при умеренной, но длительной гипоксии, обнаруживается неравномерное отложение липидов в виде капель в кардиомиоцитах, вследствие чего отмечается чередование волокон, содержащих липиды, с интактными волокнами (рис. 9). Это создает пестрый рисунок, напоминающий шкуру тигра («тигровое сердце»). Он наиболее выражен на папиллярных мышцах и трабекулах желудочков сердца (рис. 10). Особенно массивная жировая дистрофия возникает в наиболее функционально отягощенных участках миокарда.



Рис. 9. Жировая дистрофия кардиомиоцитов.



Рис. 10. «Тигровое сердце». Жировая дистрофия трабекул левого желудочка.

Если имеется порок аортального клапана, то наибольшую нагрузку испытывает левый желудочек. Именно в нем развивается картина так называемого «тигрового сердца». Миокард остальных камер сердца может оставаться неизменным. Описана изолированная жировая дистрофия нервного аппарата и проводящей системы сердца, которая наблюдается при синдроме Шагаса. Последний представляет собой разновидность трипаносомоза, распространенного в Аргентине и Бразилии. Как правило, жировая дистрофия сердца в области проводящей системы — процесс необратимый и влечет за собой паралич сердца.

При *втором варианте* жировая дистрофия возникает при глубокой гипоксии или некоторых формах миокардита (например, паренхиматозный миокардит при дифтерии), причем жировые включения определяются во всех кардиомиоцитах.

Накопление липидов наблюдается при некоторых патологических процессах, например, в гладкомышечных клетках и макрофагах интимы аорты и крупных артерий при атеросклерозе. Описанные клетки приобретают пенный вид. Собираясь в интимах сосудов, они формируют атеромы, характерные для этого серьезного страдания. Пенные клетки, перегружаясь липидами, разрываются с высвобождением в стromу интимы липидов. В макрофагах наблюдается внутриклеточное накопление холестерина при гиперлипидемическом состоянии с формированием в субэпителиальной соединительной ткани кожи и в сухожилиях опухолевидной массы (ксантомы).

Жировые включения накапливаются и в физиологических условиях. Например, макрофаги в процессе фагоцитоза жирового детрита некротизированных клеток заполняются большим числом мелких вакуолей, содержащих липиды, что придает им пенный вид (пенные клетки).

УГЛЕВОДНАЯ ДИСТРОФИЯ

Из углеводных дистрофий наибольшее значение имеют сахарное мочеизнурение и гликогенозы.

Сахарное мочеизнурение (сахарный диабет) характеризуется повышением содержания сахара в крови (гипергликемия) и в моче (глюкозурия). *Пусковым механизмом диабета* могут быть самые разнообразные факторы: 1) *нервные стрессы, психические аффекты, опухоли и травмы нервной системы*; 2) *обменные факторы*; 3) *эндокринные сдвиги* (базедова болезнь, беременность). В патогенезе имеет значение недостаточность инсулярного аппарата.

Диабет — яркий пример нарушения обмена глюкозы. При

этом заболевании гликоген обнаруживается в эпителиальных клетках дистальной части извитых канальцев почек, реже в нисходящей части петли Генле, в клетках печени, бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, в мышечных клетках сердца. Гликоген в клетках появляется в виде четких глыбок в цитоплазме, что придает ей вакуолизированный вид, при этом клетки выглядят светлыми. По непонятным причинам отложение гликогена в гепатоцитах при световой микроскопии обнаруживается и в ядрах, которые набухают и становятся светлыми. Однако такое накопление гликогена в ядрах не имеет клинического выражения.

Накопление гликогена внутри клеток наблюдается при ряде генетических заболеваний, объединяемых общим названием «гликогенозы». Эта группа болезней связана, с одной стороны, с отсутствием одного или нескольких ферментов (например, 1,4- глюкозидазы), участвующих в метаболизме нормального гликогена, а с другой — с синтезом аномальных форм гликогена, который не способен метаболизироваться. При различных синдромах наследственной природы избыточное внутриклеточное накопление гликогена наблюдается главным образом в клетках миокарда, скелетных мышц, печени, почек. Во всех случаях гликоген выявляется в виде светлых вакуолей в цитоплазме. Избыточное накопление гликогена приводит ко вторичному повреждению клетки и ее некрозу.

При нарушении обмена глюкопротеидов в клетках наблюдается накопление слизистых веществ (муцинов и мукоидов). При слизистой дистрофии развиваются два процесса: 1) усиление образования слизи и 2) изменение физико-химических свойств ее. Чрезмерная секреция слизи обуславливает гибель клетки, она отторгается, выводные протоки закрываются (обтурируются) слизью с развитием ретенционных кист. Эпителиальные опухоли могут также подвергаться слизистой дистрофии (ослизнение опухолей). Основная причина этого вида дистрофии — воспаление. При неблагоприятном исходе наблюдаются атрофия и склероз слизистых оболочек. Слизистая дистрофия лежит в основе наследственного системного заболевания — муковисцидоза.

НЕКРОЗ

Некроз клетки (от. гр. nekros — мертвый) — это омертвление, гибель клетки в живом организме. Изменения, характерные для некроза, вызывают два конкурирующих процесса:

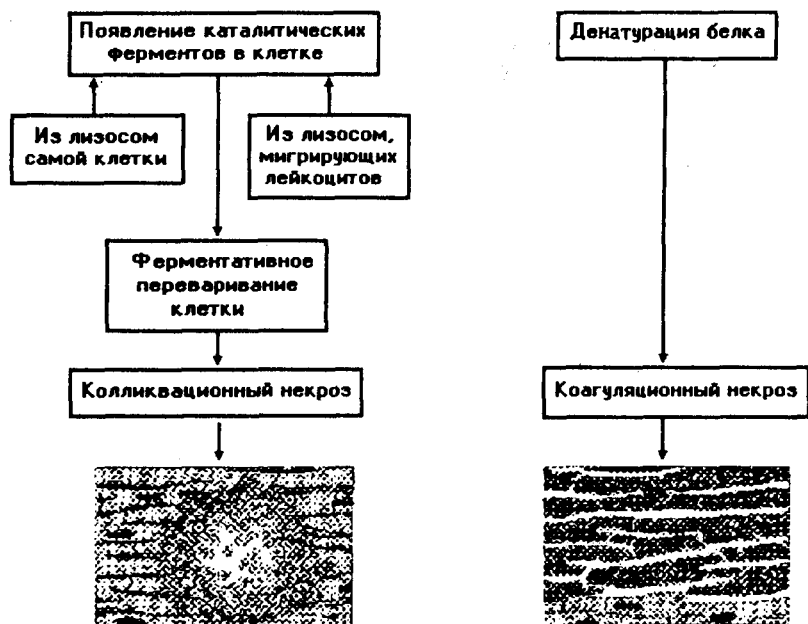


Рис. 11. Механизм развития некроза клетки.

ферментативное переваривание клетки и денатурация белков (рис. 11).

Каталитические ферменты появляются в клетке или *из лизосом мертвой клетки, или из лизосом мигрирующих лейкоцитов*. В первом случае процесс переваривания клетки рассматривается как *аутолиз*, во втором — как *гетеролизис*. В зависимости от того, что преобладает — ферментативное переваривание клетки или денатурация белка, выделяют два основных вида некроза: *колликвационный и коагуляционный*. В случае прогрессирования денатурации клеточных структур развивается коагуляционный некроз. Процесс ферментативного переваривания органелл клетки лежит в основе колликвационного некроза.

Ферменты, осуществляющие переваривание клеточных структур, появляются в цитоплазме при нарушении мембраны лизосом. Они не только «органы» внутреннего пищеварения, но и своеобразные «убийцы» клетки, с помощью которых осуществляется *гетерофагоцитоз и аутофагоцитоз*. Лизосомы содержат различные гидролитические ферменты, способствующие разрушению фагоцитированного материала в течение 1—2 дней.

Гетерофагоцитоз. При данном феномене *фагоцитируемый объект поступает из окружающей среды в клетку путем эндоцитоза. Захват материала в виде частиц называется фагоцитозом, а в виде растворенных мелких макромолекул — пиноцитозом.* Гетерофагия осуществляется «профессиональными» фагоцитами (нейтрофилы, макрофаги), но может наблюдаться и в других типах клеток. Примером гетерофагоцитоза является захват и переваривание бактерий нейтрофилами, удаление некротизированных клеток макрофагами, реабсорбция пиноцитозных пузырьков белка в проксимальных отделах извитых канальцев почек. Растворение в лизосомах фагоцитированных вакуолей происходит, возможно, путем переваривания поглощенного материала.

Аутофагоцитоз. *Лизосомы, осуществляющие аутопереваривание (самопереваривание), называются аутолизосомами, а процесс — аутофагией.* Во многих случаях наблюдается очаговое повреждение отдельных органелл с последующим их перевариванием. При этом сохраняется нормальное функциональное состояние клеток.

Ферменты лизосом способны расщеплять большинство белков и углеводов, но некоторые липиды сохраняются, не подвергаясь перевариванию. Лизосомы, поглотившие детрит, могут существовать в клетках как остаточные тельца или могут быть вытолкнуты из клетки. Некоторые пигменты, такие, как уголь, вдыхаемый из атмосферы, или пигмент, инокулированный в кожу при татуировке, могут долго сохраняться в фаголизосомах макрофагов (десятилетиями). Лизосомы являются также «корзиной для бумаг», куда клетки секвестрируют вещества, не способные метаболизироваться.

Признаки смерти клетки. Смерть клетки характеризуется определенными структурными изменениями в цитоплазме и ядре. При необратимом повреждении клетки изменения в ядре можно разделить на три вида: *кариолизис, кариопикноз, кариорексис.*

Кариолизис, сопровождаемый потерей базофилии ядра, связан с активацией фермента дезоксирибонуклеазы, который расщепляет ДНК на фосфатную кислоту и нуклеиновые основания, не воспринимающие ядерных окрасок.

Кариопикноз характеризуется потерей обычной структуры ядра и его уменьшением. Ядро начинает интенсивно и диффузно окрашиваться вследствие потери воды и конденсации хроматина. Последнее связано с конденсацией ДНК и сморщиванием базофильной массы.

Кариорексис — это фрагментация пикнотичного ядра.

Ядро в некротизированной клетке независимо от вида некроза исчезает через 1—2 дня (рис. 12). Цитоплазма, лишен-

Рис. 12. Некроз эпителия канальцев почки:

1 — карипиноз,
2 — кариолизис.



ная ядра, превращается в плотную, непрозрачную ацидофильную (эозинофильную) массу, что обусловлено, с одной стороны, денатурацией цитоплазматических белков, с другой — активацией кислой рибонуклеазы, разрушающей цитоплазматическую РНК. Таким образом, некротизированная клетка превращается в ацидофильный безъядерный каркас.

В конечном счете в живом организме мертвые клетки и их детрит исчезают. Даже коагулированные клетки удаляются в результате сочетания процесса энзиматического переваривания и фагоцитоза его лейкоцитами. Если погибшие клетки и клеточный детрит разрушаются и реабсорбируются не полностью, то они подвергаются петрификации (обызвествлению). Этот феномен, называемый дистрофической кальцификацией, можно наблюдать при туберкулезе, атеросклерозе.

Апоптоз («запрограммированная смерть клетки») — необычная морфологическая разновидность некроза, охватывающего часть клетки, единичные клетки. Регулируется двумя генами: прото-онкогеном BCL2 и геном-супрессором p53.

Апоптоз выявляется в виде округлой или овальной эозинофильной массы в цитоплазме с выраженным кариорексисом.

Апоптоз необходим для:

- 1) запрограммированной деструкции клеток в период эмбриогенеза;
- 2) гормонально-зависимой инволюции, например эндометрия;

3) смерти иммунокомпетентных клеток после выброса кининов;

4) феномена отрицательной селекции аутореактивных Т-клеток.

В патологии апоптоз наблюдается в печени при токсическом или вирусном гепатите (тельца Каунсилмена), в опухолях различного генеза, участвуя в их развитии и прогрессии.

АДАПТАЦИЯ КЛЕТКИ

Клетка постоянно приспосабливается к изменениям, которые происходят в ее микроокружении, поэтому она не может существовать, если постоянно не меняются ее структура и функция.

При воздействии стрессовых и патогенных факторов клетка адаптируется путем сдвигов в метаболизме и структуре, что дает ей возможность добиться измененного, но устойчивого состояния, позволяющего ей выжить в условиях изменившейся окружающей среды.

Примером такой адаптации является гиперплазия гранулярного эндоплазматического ретикулума, которая наблюдается в условиях гипоксии, избыточного поступления лекарственных препаратов, чрезмерного функционального перенапряжения. При этом на светооптическом уровне в цитоплазме появляются белковые зерна, которые придают ей набухший вид. При электронной микроскопии эти белковые зерна отражают гиперплазию органелл клетки. *Мутное набухание клеток — приспособительный процесс, легко обратимый и в большинстве случаев не сопровождается функциональными нарушениями клетки.* Кроме описанного процесса, к адаптации клетки относятся атрофия и гипертрофия.

АТРОФИЯ

Атрофия — это уменьшение размеров клетки за счет потери клеточной субстанции. Наиболее важными причинами атрофии являются: 1) снижение функциональной активности клетки (атрофия от бездействия); 2) нарушение иннервации; 3) снижение уровня кровоснабжения; 4) неадекватное питание; 5) нарушение эндокринной регуляции, так как гормоны, особенно инсулин, тироксин, глюкокортикоиды, простагландины, влияют на скорость обмена белка.

Независимо от вызываемой причины клетки уменьшаются таким образом, что сохраняют способность выжить. Клетки,

подвергнутые атрофии, характеризуются небольшим числом митохондрий и миофиламентов, уменьшением объема эндоплазматического ретикулума. При атрофии повышается концентрация гидролитических протеаз. Однако эти ферменты не просто освобождаются в цитоплазму, так как это может привести к неконтролируемой клеточной деструкции, а включаются в аутофагосомные вакуоли. Таким образом, во многих ситуациях атрофия сопровождается заметным увеличением числа аутофагосомных вакуолей.

ГИПЕРТРОФИЯ

Гипертрофия — это увеличение клетки в размерах. При вовлечении в этот процесс значительного числа клеток возникает гипертрофия органа.

Гипертрофия может быть вызвана повышением функциональной активности клетки, специфической гормональной стимуляцией. Она может наблюдаться при физиологических и патологических процессах. В основе физиологического увеличения матки во время беременности лежит гипертрофия клеток (увеличение их размеров) и гиперплазия (увеличение числа клеток). Гипертрофия мышечных клеток матки стимулируется эстрогенами (женские половые гормоны) посредством рецепторов эстрогенов, располагающихся на гладких мышечных клетках. Эти рецепторы способствуют взаимодействию гормонов с ядерной ДНК, повышая таким образом синтез белка в гладких мышечных клетках. Нарастание процессов белкового синтеза приводит к гипертрофии клеток. Это пример *физиологической гипертрофии клеток*, связанной с гормональной стимуляцией.

Примером *гипертрофии адаптивного характера* может служить увеличение объема клеток в условиях повышенной физической нагрузки. Особенно гипертрофируются клетки миокарда и скелетной мускулатуры, так как они не могут адаптироваться к возрастающему уровню обменных процессов путем деления (митоза). Так, гипертрофия кардиомиоцитов стимулируется высоким артериальным давлением. Клетки скелетных мышц гипертрофируются в условиях повышенной физической нагрузки. При этом синтезируется больше ферментов и филаментов, чтобы достичь баланса между потребностью и функциональными возможностями клетки. Увеличение числа миофиламентов позволяет выполнять усиленную физическую нагрузку при высоком метаболизме.

Если же факторы, вызвавшие адаптивную гипертрофию кардиомиоцитов, продолжают действовать, то это может при-

вести к срыву их адаптивных возможностей. При этом развиваются процессы декомпенсации в мышечных волокнах, в основе которых лежит лизис и уменьшение миофибриллярных сократительных элементов. Основными причинами декомпенсации могут быть: 1) *уменьшение кровоснабжения гипертрофированных клеток*; 2) *снижение окислительных процессов*; 3) *альтерация и деградация белкового синтеза*.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ БОЛЕЗНИ

С помощью электронной микроскопии стало возможным изучение патогенеза и морфогенеза ряда болезней, связанных с альтерацией специфических органелл клетки, таких, как лизосомы, микротельца и компоненты цитоскелета.

Лизосомы. Ряд наследственных болезней обусловлен лизосомальной ферментопатией, ведущей к накоплению в клетке ряда исходных или промежуточных продуктов обмена. Поэтому наследственные лизосомальные энзимопатии составляют группу болезней накопления, или тезауризмозов. В нее входят гликогенозы (болезнь Помпе), ганглиозидозы (болезнь Тея — Сакса) и др. Так, при недостаточности ферментов, расщепляющих мукополисахариды, происходит их избыточное накопление в клетках всего организма, особенно в нейронах, что вызывает серьезные нарушения.

Микротельца (пероксисомы). При первичном поражении микротельца возникают «пероксисомные болезни», к которым относятся *акаталаземия, церебро-гепато-ренальный синдром Целлвегера и системная недостаточность карнитина*.

Акаталаземия обусловлена снижением термостабильности каталазы, что приводит к уменьшению ее содержания. К клиническому синдрому этого заболевания относятся гангренозные изъязвления полости рта.

При отсутствии пероксисом в гепатоцитах нарушается синтез желчных кислот, что приводит к развитию *церебро-гепато-ренального синдрома Целлвегера*. Каталазная активность печени резко снижена (до 20%).

При *системной недостаточности карнитина* дефицит его особенно выражен в скелетных мышцах, печени, плазме крови. Клинически эта «пероксисомная болезнь» характеризуется миопатией с периодическими нарушениями функции печени и головного мозга.

Цитоскелет. Компоненты цитоскелета рассматриваются как специфические органеллы, выполняющие опорную, транспортную, контракильную и двигательную функции. К ним относятся микрофиламенты, промежуточные филаменты и

микротрубочки (макрофиламенты), отличающиеся по своим функциональным особенностям. Так, движение органелл и транспорт веществ осуществляются с помощью микротрубочек. Контракция присуща микрофиламентам, а опорную функцию выполняют промежуточные филаменты. При изменениях в структуре цитоскелета нарушаются *передвижение клеток, движение внутриклеточных органелл, опорная и транспортная функции клеток*. Наблюдается внутриклеточное накопление фибриллярного материала, что в итоге может стать причиной развития патологического процесса. Например, нормальное функциональное состояние микрофиламентов и микротрубочек в лейкоцитах необходимо для осуществления их миграции и фагоцитоза. Следовательно, функциональная недостаточность указанных компонентов цитоскелета ведет к прекращению движения лейкоцитов к очагу повреждения (воспаления), то есть нарушению хемотаксиса и фагоцитарной активности лейкоцитов.

Нарушение полимеризации микротрубочек замедляет растворение лизосомами фагосом лейкоцитов и таким образом ослабляет фагоцитоз (синдром Чедиака — Хигаси). Некоторые лекарственные препараты, ингибируя функцию микрофиламентов, нарушают фагоцитоз. Дефект в организации непритязательных микротрубочек, угнетая подвижность спермы, вызывает стерильность у мужчин. Этот же дефект, нарушая двигательную активность ресничек респираторного эпителия, препятствует очищению дыхательных путей от бактерий, что способствует развитию инфекционного процесса в легких (синдром неподвижных ресничек, синдром Картагенера).

В основе двух известных гистологических феноменов — тельца Маллори и нейрофибрилярное сплетение — лежит избыточное накопление промежуточных филаментов. Тельца Маллори, или «алкогольный гиалин», представляют собой эозинофильные цитоплазматические образования в гепатоцитах, образующиеся исключительно при алкогольной болезни печени. Эти включения, как теперь известно, построены в основном из промежуточных филаментов, имеющих преимущественно строение прекератина. Нейрофибрилярное сплетение, обнаруживаемое в головном мозге при болезни Альцгеймера, является важной причиной пресенильной деменции. Сплетение содержит перекрестно переплетающиеся промежуточные филаменты, которые нарушают структуру цитоскелета нейрона, аксонов и дендритов.

Установлена связь между дисфункцией микрофиламентов и развитием некоторых видов холестаза. Как известно, циркуляция желчи в печени регулируется микрофиламентозной системой. Окружая в большом количестве желчевыделитель-

ные каналцы и прикрепляясь к клеточной мембране гепатоцитов, микрофиламенты влияют на диаметр просвета каналцев. Угнетение их функции лежит в основе застоя желчи.

Описаны *болезни, связанные исключительно с дефектами мембран скелета, с дефектами микрофиламентов, располагающихся на внутренней поверхности мембран*. Так, белки мембран эритроцитов состоят из спектрина, актина и протенина, сокращение которых обеспечивает структурную стабильность клеточной мембраны. Из этого следует, что повреждения в мембране (трещина) могут стать причиной серьезной альтерации эритроцитов. Например, у больных наследственным сфероцитозом эритроциты теряют дискоидную форму, что обусловлено аномальной молекулой спектрина, который теряет способность связывать белок 4.1. В итоге нарушается стабильность мембраны эритроцитов. Спектриноподобные молекулы обнаруживаются в различных типах клеток (например, в эндотелии), и дефект в этих молекулах, возможно, является причиной многих нарушений.

В основе ряда болезней лежит *отсутствие или блокада рецепторов клетки*. Как известно, плазматическая оболочка содержит рецепторы, воспринимающие «сигналы» внешней среды. Они представлены гликопротеидами и специализированы для восприятия «сигналов», поступающих от гормонов, антигенов, иммуноглобулинов, компонентов комплемента и т.д. Отсутствие апо-4, В, Е-рецепторов на плазмолемме паренхиматозных и мезенхимальных клеток обуславливает развитие семейной эссенциальной гиперхолестеринемии. С врожденным дефектом рецепторов мезангиоцитов к Fc-фрагментам иммуноглобулинов связывают идиопатическую мембранозную нефропатию.

Блокада рецепторов клетки аутоантителами приводит к развитию *антительных болезней рецепторов*, таких, как первичная миастения, инсулиннезависимый сахарный диабет, первичный гипертиреозидизм. В развитии миастении участвуют антитела к ацетилхолиновым рецепторам нервно-мышечной пластинки. При инсулинрезистентном сахарном диабете антитела против клеточных рецепторов к инсулину блокируют эти рецепторы и не позволяют клетке отвечать на инсулиновый сигнал. Все описанные изменения развиваются на молекулярном уровне.

Патология цитоскелета представляет собой неизученную область, расшифровка которой откроет новую страницу в понимании патогенеза многих болезней.

АЛЬТЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ

ДИСТРОФИИ

СТРОМАЛЬНО-СОСУДИСТЫЕ ДИСТРОФИИ

Белковые дистрофии

Мукоидное набухание

Фибриноидное набухание

Гиалиноз

Амилоидоз

Жировые дистрофии

Нарушение обмена нейтральных жиров

Нарушение обмена холестерина и его эфиров

Углеводные дистрофии

СМЕШАННЫЕ БЕЛКОВЫЕ ДИСТРОФИИ

Нарушение обмена хромопротендов

Гемоглобиногенные пигменты

Липидогенные пигменты

Протеиногенные пигменты

Нарушение обмена нуклеопротендов

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ

НЕКРОЗ

СМЕРТЬ

ДИСТРОФИИ

СТРОМАЛЬНО-СОСУДИСТЫЕ ДИСТРОФИИ

Стромально-сосудистая (мезенхимальная) дистрофия — это сложный патологический процесс, отражающий нарушение обмена веществ соединительной ткани, который сопровождается альтерацией стромы органов и стенки сосудов. В зависимости от вида нарушенного обмена мезенхимальная дистрофия разделяется на белковую, жировую и углеводную.

БЕЛКОВЫЕ ДИСТРОФИИ

К сосудисто-стромальной белковой дистрофии относят: 1) мукоидное набухание, 2) фибриноидное набухание, 3) гиалиноз, 4) амилоидоз. Первые три вида дистрофии рассматри-

ваются как последовательные стадии дезорганизации соединительной ткани с накоплением веществ белковой природы.

Этиология. К основным причинам системного мукоидного, фибриноидного набухания и гиалиноза относятся инфекционно-аллергические заболевания, гипоксия, иммунопатологические и ангионевротические реакции, эндокринопатии, нарушения питания, генетические факторы. Мукоидное и фибриноидное набухание соединительной ткани лежит в основе целой группы заболеваний аутоиммунной природы. К ним относятся ревматизм, узелковый периартерит, склеродермия, системная красная волчанка. Фибриноидное набухание почечных клубочков описано также при реакции отторжения аллопочки. Причиной местного фибриноида может быть хроническое воспаление (например, фибриноид на дне хронической язвы).

Факторами, способствующими отложению продуктов белкового обмена, являются:

- 1) повышение тканево-сосудистой проницаемости (плазморрагия);
- 2) деструкция структурных элементов соединительной ткани (коллагеновых, ретикулярных, эластических волокон) с изменением их физических и химических свойств;
- 3) образование белково-полисахаридных комплексов с отложением их в стенке сосудов и в основном веществе стромы.

При амилоидозе в состав образующихся белково-полисахаридных комплексов входит аномальный фибриллярный белок, не встречающийся в норме.

МУКОИДНОЕ НАБУХАНИЕ

Мукоидное набухание рассматривается как поверхностная дезорганизация соединительной ткани, начальная и обратимая стадии диспротеиноза. Сущность мукоидного набухания состоит в легкой степени нарушения комплекса проколлаген — коластролин с высвобождением хондроитинсерной и гиалуроновой кислот (гликозамингликаны), которые и дают своеобразные реакции с толуидиновым синим. Эти гликозамингликаны, обладая выраженными гидрофильными свойствами, обуславливают повышение тканевой и сосудистой проницаемости. Повышение сосудистой проницаемости в свою очередь способствует выходу из крови плазменных белков.

Патологическая анатомия. Изменения наблюдаются в основном веществе и коллагеновых волокнах. Макроскопически мукоидное набухание не выявляется. Микроскопически характерно набухание коллагеновых волокон, фибриллярное разволокнение, круглоклеточная инфильтрация. В межкле-



Рис. 13. Острый фибриноидный некроз стенки мелких сосудов при иммунокомплексном васкулите.

точном веществе при окрашивании толуидиновым синим обнаруживается разная степень метахромазии, то есть появление участков сиренево-розовой окраски вместо синего цвета.

Исход. Мукоидное набухание — обратимый процесс, но может перейти в фибриноидное набухание; возможно развитие в этой зоне склероза и гиалиноза. Описан переход мукоидного набухания во внеклеточную слизистую дистрофию.

ФИБРИНОИДНОЕ НАБУХАНИЕ

Фибриноидное набухание относится к более глубокой дезорганизации соединительной ткани, в основе которой лежит деструкция ее основного вещества и волокон. Может носить генерализованный и местный характер. Обнаруживается только микроскопически, чаще в стенке артерий и артериол (рис. 13).

Патогенез. В основе развития фибриноидного набухания лежит более выраженный процесс деполимеризации гликозамингликанов; более глубокое нарушение сосудистой проницаемости; пропитывание стенки сосудов не только альбуминами и глобулинами, но и фибриногеном плазмы. Следовательно,

фибриноид является сложным веществом, в состав которого входят белки и полисахариды распадающихся коллагеновых волокон, основного вещества, белки плазмы, в том числе фибрин.

Патологическая анатомия. Пучки коллагеновых волокон приобретают свойства фибрина, становятся гомогенными, окрашиваются пикрофуксином в желтый цвет. При развитии фибриноидного некроза наблюдается полная деструкция соединительной ткани с образованием аморфного детрита, состоящего из продуктов распада коллагена, основного вещества, белков плазмы, в том числе фибриногена.

Исход. При фибриноидном набухании может наблюдаться фибриноидный некроз с необратимым склерозом и гиалинозом пораженной ткани, с нарушением или выключением функции органа. Например, фибриноидный некроз почечных клубочков аллопочки приводит к полному и необратимому прекращению функции пересаженной почки с последующим ее отторжением.

ГИАЛИНОЗ

Гиалиноз — это отложение в соединительной ткани и стенке сосудов плотного, гомогенного стекловидного вещества. По своей плотности гиалин напоминает гиалиновый хрящ, устойчив к действию кислот и щелочей. Гиалиновому перерождению могут подвергаться коллагеновые волокна, аргирофильные пограничные мембраны сосудов, бронхов, фибрин, основное вещество соединительной ткани. В состав гиалина, как это установлено иммуногистохимическими методами, могут входить фибрин, белки плазмы, иммуноглобулины, фракции комплементов, а также липиды. Строение его может меняться в зависимости от причины и механизма развития.

Патогенез. В патологии человека наибольшую роль играет гиалиноз сосудов, особенно артериальной системы. В механизме развития гиалиноза имеют значение: 1) повреждение эндотелия, аргирофильных мембран и гладкомышечных клеток; 2) резкое увеличение проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы, что обуславливает плазморрагию; 3) физико-химические изменения волокнистых структур стенки сосудов; 4) адсорбция белков плазмы на измененных волокнах с последующей преципитацией и образованием фибриллярного белка — гиалина. В условиях пропитывания плазмой сосудистой стенки происходит гибель аргирофильных, эластических волокон, которые превращаются в однородную бесструктурную массу.

Патологическая анатомия. При микроскопическом исследовании гиалинизированные сосуды отличаются суженным просветом. Стенка их утолщена, гомогенно окрашена в розовый цвет. В начальном периоде развития процесса гиалин выявляется в субэндотелиальном пространстве с последующим разрушением эластической мембраны.

Гиалинозу подвергаются преимущественно мелкие артерии и артериолы, чаще почек (рис. 14), головного мозга, сетчатки глаз, поджелудочной железы, кожи.

Сосудистый гиалин рассматривают как вещество гематогенной природы. В зависимости от химического состава выделяют три вида сосудистого гиалина (Серов В. В., 1993):

1) простой гиалин, возникающий вследствие инсудации неизмененных или малоизмененных белков плазмы (встречается при гипертонической болезни доброкачественного течения);

2) липогиалин, содержащий липиды и бета-липопротеиды (обнаруживается при сахарном диабете);

3) сложный гиалин, состоящий из иммунных комплексов, фибрина и разрушающихся структур сосудистой стенки (характерен для болезней иммунного генеза, например для васкулита, системной красной волчанки и др.).

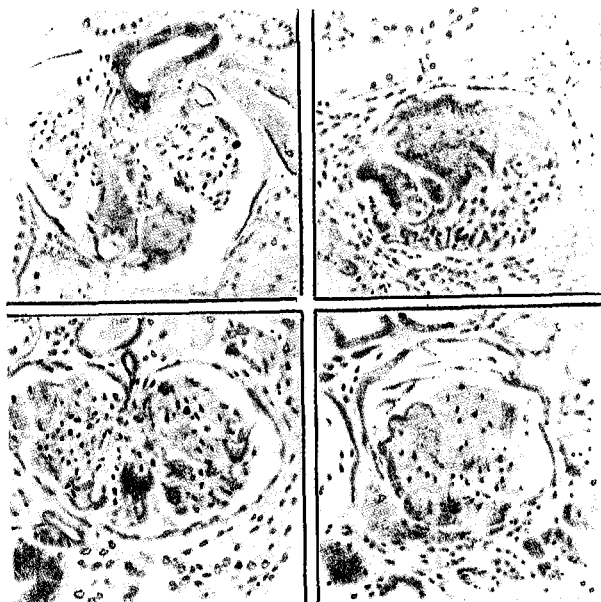


Рис. 14. Гиалиноз почечных клубочков.



Рис. 15. Гиалиноз кожного рубца.

Гиалиноз соединительной ткани развивается в исходе фибриноидного набухания, возникающего, как уже отмечалось, вследствие деструкции коллагена, повышения тканевой проницаемости, плазморагии с последующим пропитыванием тканей белками плазмы и полисахаридами. Гиалиноз может носить системный и местный характер. *Системный гиалиноз* соединительной ткани чаще наблюдается при гипертонической болезни, диабете (диабетическая микроангиопатия), а также при болезнях, обусловленных иммунными механизмами, например при склеродермии, системной красной волчанке. *Местный гиалиноз* развивается в очагах хронического воспаления, фибриноидного некроза и склероза, например в келоидных рубцах (рис. 15), фиброзных спайках серозных полостей, в сосудистой стенке при атеросклерозе, организации тромба, в строме опухолей.

Макроскопически гиалин обнаруживается в келоидных рубцах, отличающихся большой плотностью, в спайках, на створках клапанов сердца, а также в оболочках органов. Например, на капсуле селезенки гиалин имеет вид «глазури», которая напоминает, согласно немецким патологам, «застывший насыщенный раствор сахара, сбитого с белком», украшающий кондитерские изделия (рис. 16). Микроскопически в соединительной ткани отмечается набухание волокнистых

структур, теряющих фибриллярное строение. Сливаясь, они образуют плотную однородную ткань, напоминающую гиалиновый хрящ.

Исход. В редких случаях гиалин в рубцах может рассосаться и превратиться в слизеподобное вещество, но чаще гиалиноз — процесс необратимый. Функциональное значение гиалиноза определяется локализацией и его распространенностью. Так, гиалиноз рубца на коже может не влиять на ее функциональное состояние, а гиалиноз спаек в плевральной полости может повлечь за собой дыхательную недостаточность. Описаны случаи кишечной непроходимости при гиалинозе кишечных спаек. Системный гиалиноз артериол при гипертонической болезни является причиной выраженных структурных изменений в органах с нарушением их функциональной деятельности. Например, гиалиноз сосудов почек обуславливает первичное сморщивание их с развитием хронической почечной недостаточности. Вследствие сдавления клеток печени гиалином (плотное вещество) развивается атрофия этих клеток со снижением их функциональной активности.

При ревматизме возможен, например, гиалиноз клапанов сердца. При этом они становятся плотными, утолщенными, малоподвижными и плохо закрывают или открывают отверстия между камерами сердца. Указанные изменения клапанов лежат в основе порока сердца.



Рис. 16. Гиалиноз капсулы селезенки («глазурная селезенка»).

АМИЛОИДОЗ

Амилоидоз (от греч. amyllum — крахмал) — самый тяжелый стромально-сосудистый диспротеиноз, который сопровождается глубоким нарушением белкового обмена. Амилоидоз нельзя рассматривать как одно заболевание. Скорее всего, это

группа болезней, общими чертами которой являются: 1) синтез аномального белка сложной природы (амилоид); 2) отложение его в межклеточной ткани, по ходу волокнистых структур и в стенке сосудов различного калибра. Болезни, в основе которых лежит амилоидоз, различаются между собой по этиологии, механизму развития, химическому составу амилоида, локализации процесса.

Физические свойства амилоида. Амилоид отличается большой плотностью, противостоит гниению и не поддается воздействию крепких кислот и оснований.

При электронной микроскопии амилоида выявляются разветвляющиеся фибриллы длиной от 7,5 до 10 нм. Они могут располагаться изолированно друг от друга, складываться в пучки или формировать сеть.

При рентгеноструктурном анализе и спектроскопии описана своеобразная конфигурация фибрилл, характерная только для амилоида, и известная в литературе как «бета-плиссерованная конфигурация». Именно эта конфигурация фибрилл амилоида лежит в основе характерного окрашивания амилоида и его оптических свойств (дихроизм и анизотропия).

Химическая природа амилоида. Морфологически амилоид проявляется в виде однородного бесструктурного вещества. Однако по химической структуре выделены два основных класса амилоида:

— к I классу относится амилоид, в состав которого входят легкие цепи иммуноглобулина. Его называют AL-амилоид (A-амилоид, L-легкие цепи);

— во II класс входит амилоид, не содержащий иммуноглобулины (AA-амилоид).

Указанные разновидности амилоида отличаются по своим антигенным свойствам и лежат в основе различных клинических проявлений амилоидоза. В образовании иммуноглобулинов амилоидных фибриллярных белков принимают участие легкие цепи или N-терминальные фрагменты легких цепей. Описаны два типа легких цепей иммуноглобулинов, входящих в состав амилоида — λ и κ . Наиболее часто встречаются λ -легкие цепи, которые и дают начало AL-амилоиду. Установлено, что под влиянием протеолитических ферментов λ -легкие цепи перевариваются с образованием фибриллярного преципитата. Они имеют типичную для амилоида структуру.

AL-амилоидный протеин продуцируется клетками, секретирующими иммуноглобулины, и связан с плазмоклеточной дискразией.

AA-амилоид не содержит иммуноглобулинов. Его AA-фиб-

риллы образуются из предшественника сывороточного белка, обозначаемого как SAA и являющегося белковым компонентом (апопротеин) липопротеидов высокой плотности. SAA быстро реагирует при остром воспалении, его концентрация в крови резко возрастает (в 1000 раз) в пределах 24 ч от начала воспалительного процесса. АА-белок — главный компонент амилоида, откладывающегося при хронических воспалительных процессах.

В амилоиде обнаруживаются также и другие белки, отличающиеся по своим биохимическим особенностям:

1) транстиретин — белок плазмы, который связывает и транспортирует тироксин и ретинол. Мутантная форма транстиретина обнаруживается в амилоиде при старческом амилоидозе и наследственной нейропатической форме амилоидоза;

2) β_2 -микроглобулин — компонент I класса молекул главного комплекса гистосовместимости и белок плазмы, встречающийся в норме. Обнаруживается в виде амилоидных фибрилл при амилоидозе, возникающем как осложнение у больных при длительном гемодиализе;

3) β_2 -амилоидный белок (белок А4), выявляемый в сердцевине церебральных бляшек и в стенке сосудов мозга при болезни Альцгеймера;

4) в качестве прекурсоров амилоида описаны прокальцитонин, проинсулин, кератин.

Этиология амилоидоза различна и не до конца выяснена. В настоящее время к основным причинам амилоидоза относят:

1) генетический дефект в синтезе фибриллярного белка;

2) хронические инфекции, характеризующиеся гнойно-деструктивными процессами (туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, остеомиелит);

3) возрастные нарушения обмена;

4) дискразия иммуноцитов (В-клеточная дискразия, наблюдаемая при опухолях из В-клеток), миеломная болезнь, нодулярная лимфома, иммунобластическая лимфаденопатия.

Патогенез. Механизм развития амилоидоза сложен и не определен при различных его формах. При амилоидозе, развивающемся вследствие хронического воспалительного деструктивного процесса, наблюдается повышение уровня SAA в сыворотке крови, который синтезируется в гепатоцитах под влиянием интерлейкина-1 и интерлейкина-6. Однако одного увеличения содержания SAA в плазме, по-видимому, недостаточно для отложения амилоида. Предполагают, что в норме SAA распадается до растворимых конечных продуктов благодаря

воздействию ферментов, происхождение которых связано с моноцитами. Следовательно, дефект в энзимах приводит к неполному распаду SAA, что способствует образованию нерастворимых AA-молекул.

При амилоидозе, связанном с дискразией В-клеток, амилоидный материал образуется при протеолизе легких цепей иммуноглобулина. В патогенезе старческого амилоидоза имеет значение, по-видимому, инволютивное нарушение обмена.

Клетки, продуцирующие амилоид, называются амилоидобластами. Считают, что ими могут быть разные клетки: макрофаги, плазматические и миеломные клетки (при генерализованных формах). В роли амилоидобластов могут выступать также кардиомиоциты (амилоидоз сердца), гладкомышечные клетки сосудов (амилоидоз аорты), кератиноциты (амилоидоз кожи), В-клетки панкреатических островков (инсулярный амилоидоз), гепатоциты (амилоидоз печени), С-клетки щитовидной железы (амилоидоз медуллярного рака щитовидной железы).

Согласно мутационной теории (Серов В. В., Шамов И. А., 1977), появление клона амилоидобластов связано с мутацией, возникающей вследствие длительной антигенной стимуляции, действия опухолевых мутагенов. Антиген амилоидных фибриллярных белков отличается слабой иммуногенностью, в связи с чем иммунокомпетентная система не распознает мутирующие клетки и не элиминирует их. Развивающаяся иммунологическая толерантность к белкам амилоида приводит к прогрессированию амилоидоза.

Классификация. Существуют различные классификации амилоидоза, так как он является комплексной болезнью, механизм развития и клинические проявления которой разнообразны. Представляемая классификация основана на клинических проявлениях, преобладающей топографии амилоидоза, химическом строении амилоида и этиологии. В соответствии с возможной причиной выделяют следующие виды амилоидоза: 1) первичный идиопатический; 2) наследственный (генетический, семейный); 3) вторичный (приобретенный); 4) старческий.

По распространенности процесса различают:

1) генерализованную форму амилоидоза (системную), при которой в процесс вовлекается большое число органов и тканей. К ней относят амилоидоз при плазмноклеточной дискразии, реактивный, системный, наследственный и амилоидоз, связанный с гемодиализом.

2) локальный амилоидоз — амилоидные отложения носят очаговый характер и наблюдаются в каком-нибудь одном ор-

гане. Сюда же относится старческий амилоидоз сердца, мозга, эндокринный (например, медуллярный рак щитовидной железы).

В зависимости от химического строения фибриллярного амилоидного белка выделяют AL-амилоидоз, AA-амилоидоз, AF₁-амилоидоз, ASC-амилоидоз.

На основании преимущественного поражения тех или иных органов и систем описаны следующие формы амилоидоза: нефропатический, эпинефропатический, спленопатический, кардиопатический, нейропатический, гепатопатический, APUD-амилоидоз, смешанный.

Для первичного (идиопатического) амилоидоза характерно генерализованное поражение преимущественно мезодермальных тканей: сердечно-сосудистой системы, поперечнополосатых и гладких мышц, нервов кожи. При этой форме амилоидоза отсутствует предшествующее или сопутствующее «первичное» заболевание.

Вторичный (реактивный, системный) амилоидоз развивается как осложнение многих заболеваний, носит генерализованный характер с поражением многих органов и тканей. При этой наиболее часто встречающейся форме откладывается амилоид, содержащий AA-белок, образующийся из SAA-предшественника сывороточного белка. Вторичный амилоидоз развивается в результате длительно протекающих хронических воспалительных процессов, сопровождающихся распадом клеток. До антимикробной химиотерапии основными причинами вторичного амилоидоза были туберкулез, остеомиелит, бронхоэктазы. К предрасполагающим условиям развития вторичного амилоидоза относятся также язвенный колит, ревматоидный артрит и другие аутоиммунные болезни.

Наследственный амилоидоз характеризуется распространенным отложением амилоида в тканях. Амилоидные белковые фибриллы построены из AA-белка (не ассоциированного с иммуноглобулинами). Этот вид амилоидоза наиболее часто встречается в странах Средиземного моря (Испания, Португалия). К этой группе амилоидоза относятся: часто встречающаяся средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь) с преимущественным поражением почек; нефропатический амилоидоз, протекающий с лихорадкой, крапивницей и глухотой (форма Маккла и Уэллса, описанная в Англии); нейропатическая форма амилоидоза, при котором поражаются периферические нервы рук, ног (часто встречается в Америке, Португалии); кардиопатический амилоидоз, наблюдающийся преимущественно у датчан.

Амилоидоз, обусловленный дискразией плазматических клеток (иногда его называют первичным) носит системный характер, связан с отложением легких цепей иммуноглобулинов, продуцируемых aberrантными клонами В-клеток. Наблюдается при миеломной болезни, злокачественной опухоли из плазматических клеток с образованием плазмоцитомы в костях скелета и развитием в них остеолитических процессов. Малигнизированные плазматические клетки моноклональны и, следовательно, секретируют один вид иммуноглобулинов (моноклональная гаммапатия), формирующий миеломный белок (М-белок). Кроме того, плазмоциты могут синтезировать и секретировать только λ - или κ -легкие цепи, известные как белки Бенс-Джонса, появляющиеся в крови и моче больных миеломной болезнью, а также при моноклональной гаммапатии. Среди больных моноклональной гаммапатией при наличии даже у 70% белка Бенс-Джонса в крови амилоидоз формируется лишь у 6—15%. По-видимому, основным фактором, способствующим образованию амилоида, является синтез амилоидопотенциальных легких цепей с последующей их деградацией (распадом). При обнаружении белков Бенс-Джонса в сыворотке крови отмечается увеличение числа плазматических клеток в костном мозге. В отличие от миеломы при моноклональной гаммапатии не отмечается повреждения костей скелета.

Амилоидоз наблюдается не только при миеломной болезни и моноклональной гаммапатии, но и при других заболеваниях, связанных с неоплазией из В-клеток, при макроглобулинемии, нодулярной лимфоме и иммунобластической лимфаденопатии.

При локальном амилоидозе амилоид откладывается в виде узловатых образований в различных органах и тканях (в слизистой оболочке трахеи, легких, глотке, коже, мочевом пузыре, кишечнике). Вокруг этих узлов часто обнаруживаются инфильтраты из плазматических клеток. В некоторых случаях амилоид состоит из AL-белка. Местный амилоидоз может развиваться в клетчатке век, что делает их тугоподвижными. Отложение амилоида в языке приводит к макроглоссии. Очаговое отложение амилоида иногда обнаруживается в опухолях эндокринной системы, например в медулярном раке щитовидной железы. При этом в образовании амилоида принимает участие кальцитонин — гормон, секретлируемый опухолевыми С-клетками. Локальный амилоидоз может наблюдаться при старении, даже при отсутствии специфических заболеваний, способствующих образованию амилоидоза. Очень часто при этом развивается старческий ами-

лоидоз сердца, который имеет четкую клиническую симптоматику.

Патологическая анатомия. Локализация амилоидоза различна. Так, при вторичном амилоидозе в процесс вовлекаются почки, печень, селезенка, лимфатические узлы, надпочечники, щитовидная железа. При амилоидозе, связанном с дискразией плазматических клеток, чаще поражаются пищеварительный тракт, дыхательные пути, периферическая нервная система, язык, кожа. Крайне редко наблюдается отложение амилоида в оболочках глаз и мышечно-скелетной системе. Чрезвычайно разнообразна локализация амилоида при семейном амилоидозе. Так, при средиземноморской лихорадке отложения амилоида обнаруживаются в почках, кровеносных сосудах, селезенке, дыхательных путях.

Макроскопически органы при амилоидозе увеличиваются, становятся плотными, малокровными за счет сдавления сосудов. Функциональная способность органов резко нарушается. На разрезе ткань имеет восковидный или салыный вид. Если амилоид откладывается в органе в небольшом количестве, то при визуальном исследовании ткани не изменены. Для выявления амилоидоза в таких случаях на поверхность разреза органа наносят стеклянной палочкой раствор Люголя. Участок ткани, содержащий амилоид, окрашивается в красно-бурый цвет. Эту реакцию используют для макроскопической диагностики амилоидоза.

Микроскопически амилоидные отложения обнаруживаются по ходу ретикулярных и коллагеновых волокон, то есть в интиме и адвентиции кровеносных и лимфатических сосудов, в стромах органов, базальной мембране железистых структур. Амилоидные массы, откладываясь вначале между клетками паренхиматозных органов, впоследствии вытесняют и замещают их.

При окраске срезов различными методами амилоидные отложения приобретают характерную окраску. При воздействии на срезы метиловым фиолетовым и генциановым фиолетовым нормальная ткань окрашивается в синий и фиолетовый цвет, в то время как амилоид приобретает красный цвет. При использовании конго красного амилоид избирательно красится в красный цвет, остальные ткани остаются бесцветными. В поляризованном свете окрашенный конго красным амилоид обнаруживает зеленое свечение. В основе этой реакции, характерной для всех форм амилоидоза, лежит специфическая конфигурация амилоидного фибриллярного белка (бета-глиссерованная). Однако на гистологических срезах можно дифференцировать AA- и AL-амилоид с помощью той же окраски. Амилоид, содержащий AA-белок, теряет способность окрашиваться конго красным после предварительной инкубации срезов ткани в растворе перманганата калия, в то время как AL-белок этих свойств не теряет.

В диагностике амилоидоза используют также иммунопероксидазный метод окрашивания срезов со специфической сывороткой против различных химических форм амилоида. Другие гистохимические методы менее специфичны для выявления амилоида, включая метахромазию при окраске метиловым фиолетовым и флюоресценцию при окраске тиафлавином T и S.



Рис. 17. Амилоидоз клубочков почки.

Амилоидоз почки. При незначительных отложениях амилоида почка визуально не изменена; при массивных отложениях она увеличивается, становится бледной, тусклой. При вторичном разрастании фиброзной ткани почка уменьшается (вторичное сморщивание почки).

Микроскопически амилоид обнаруживается главным образом в сосудистых клубочках почек, но может локализоваться и в интерстициальной ткани, вокруг канальцев и в стенке сосудов (рис. 17). В гломерулах амилоид вначале откладывается в матриксе мезангия, в базальной мембране капилляров, обуславливая их утолщение. Амилоидные массы сдавливают клетки эндотелия, вызывая их гибель с последующим замещением амилоидом. С прогрессированием процесса депозиты амилоида суживают просвет капилляров, что способствует их

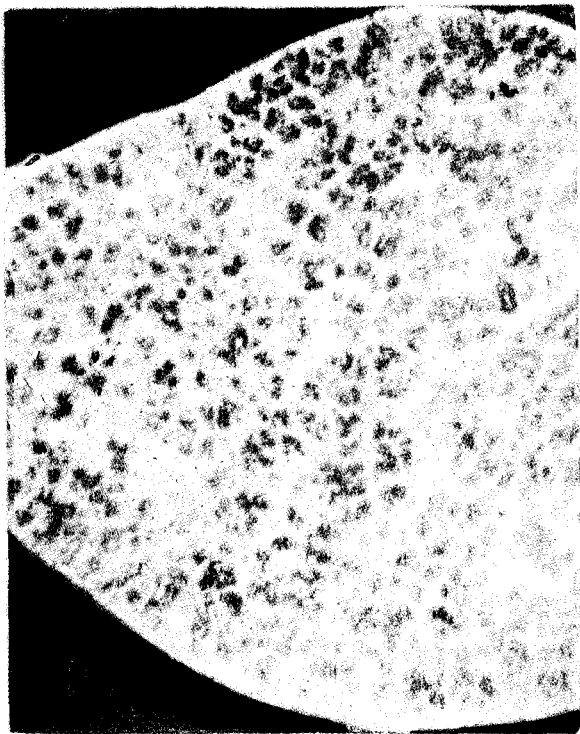


Рис. 18. «Саговая селезенка».

полной облитерации. В итоге все гломерулы вместе с приносящей и выносящей артериями могут полностью замещаться амилоидной субстанцией, что приводит к полному прекращению фильтрационной функции почечных клубочков. При этом в амилоидные массы дополнительно откладываются липиды, в результате чистый амилоидный нефроз переходит в его конечную стадию — амилоидно-липидный нефроз с последующим склерозом (вторичное сморщивание почки).

Отложение амилоида в интерстиции почек между канальцами часто сочетается с появлением в просвете канальцев слепков, по-видимому, белковой природы. При миеломной болезни эти слепки дают типичную гистохимическую реакцию на амилоид, что позволяет предположить, что они построены из AL-белка. Амилоид, откладываясь в стенке сосудов различного диаметра, может вызвать заметное сужение их просвета. Это приводит к нарушению кровоснабжения почки с последующим разрастанием в ней фиброзной ткани.

При амилоидозе селезенки отмечается умеренное

или значительное увеличение ее (до 200—800 г). Амилоид может откладываться только в красной пульпе («сальная селезенка») или в лимфатических фолликулах, пульпа при этом остается свободной («саговая селезенка»). В первом случае на разрезе селезенка имеет сальный, восковидный вид, во втором — на разрезе селезенки на красном фоне пульпы выявляются беловатые гранулы диаметром 1—2 мм (рис. 18). По своему внешнему виду они напоминают зерна саго, отсюда и название «саговая селезенка».

Амилоидоз печени сопровождается массивным увеличением органа (до 9000 г). Как с поверхности, так и на разрезе печень выглядит тускло-сероватой, восковидной (сальной). Гистологически начальная стадия амилоидоза характеризуется отложением амилоида в пространствах Диссе. При прогрессировании процесса аномальный белок появляется в синусах, вторгается в прилежащую паренхиму печени. Сдавливание плотным амилоидом гепатоцитов приводит к их атрофии, гибели с последующим замещением паренхимы амилоидными массами. При этом возникает стойкое выпадение функции пораженного участка печени.

Амилоидоз сердца может наблюдаться в виде изолированного отложения амилоида в мышце сердца или как часть системного амилоидоза. Системное поражение органа связано обычно с дискразией В-клеток. Изолированное отложение амилоида в сердце наблюдается преимущественно у старых людей (сенильный амилоидоз).

Макроскопически отложения амилоида в сердце не всегда обнаруживаются. Иногда наблюдается лишь умеренное увеличение сердца. К наиболее характерным анатомическим признакам амилоидоза сердца относится появление под эндокардом очаговых возвышений, напоминающих капельки росы серо-розового цвета.

При гистологическом исследовании, кроме субэндокардиальных отложений, депозиты амилоида часто обнаруживаются в миокарде между мышечными волокнами. Сдавливая их, амилоид обуславливает атрофию мышечных волокон. При массивных отложениях амилоида наблюдается гибель мышечных волокон сердца, уменьшение их числа, что в итоге приводит к нарушению проводимости и сократительной способности миокарда. Возможны также отложения амилоида в сосудах.

Главная причина смерти больных при амилоидозе сердца — сердечная недостаточность.

Амилоидоз эндокринных желез. Наиболее часто встречается амилоидоз надпочечников и щитовидной железы. В эндокринных железах амилоид вначале откладывается в

строме и под эндотелием сосудов, затем, прогрессируя, поражает и паренхиматозные клетки желез. Следует отметить, что даже при массивных отложениях амилоида не наблюдается нарушения функции эндокринных желез. Например, гипофункция надпочечников развивается лишь при полном замещении паренхимы амилоидом. Амилоидоз надпочечников (гипоадреналинемия) может стать причиной аддисоновой болезни. Амилоидоз эндокринных желез может носить системный характер.

В процесс могут быть вовлечены и другие органы. Отложения амилоида наблюдаются в верхних и нижних дыхательных путях, во всех отделах желудочно-кишечного тракта. При этом формируются опухолевидные массы, которые следует дифференцировать с истинными опухолями. В связи с частым и системным поражением желудочно-кишечного тракта биопсия десен, тонкой и толстой кишки может помочь в диагностике амилоидоза. Поражаются также кожа, глаза, нервная система. Отложения амилоида в периферическую нервную систему свидетельствуют о наследственном амилоидозе. Как уже отмечалось, системное отложение амилоида наблюдается в стенке артерий и артериол.

Клинические проявления амилоидоза определяются локализацией процесса и степенью поражения того или иного органа. Неспецифические жалобы, такие, как слабость, утомляемость, похудание, являются ранними симптомами амилоидоза. Позже амилоидоз может проявляться в виде почечной и сердечной недостаточности, гепатомегалии, спленомегалии. При вторичном амилоидозе основные симптомы болезни обусловлены поражением почек с выраженным нефротическим синдромом и развитием в последующем почечной недостаточности.

Изолированный амилоидоз сердца чаще наблюдается у старых людей в возрасте 80—90 лет. Интракардиальные депозиты амилоида приводят к нарушению проводимости или явной кардиомиопатии. Аритмия — главная причина смерти больных при амилоидозе сердца.

Самый достоверный диагностический критерий — биопсия того или иного органа с окраской срезов конго красным. Обычно из органа иссекают кусочек ткани (биопсия), в котором предполагают наличие амилоидной дистрофии. Например, биопсию почки производят в случаях нарушения ее функции (почечная недостаточность). Биопсия прямой кишки и десен — важный диагностический критерий в случаях генерализованного амилоидоза. При амилоидозе, ассоциированном с иммуноцитами, может быть применен электрофорез и иммуноэлектрофорез белков сыворотки и мочи. В таких случаях

в костном мозге обнаруживается плазмощитоз, даже если нет поражения костей скелета миеломой.

Прогноз для пациентов с генерализованным амилоидозом неблагоприятный. Продолжительность жизни после установления диагноза — 1—3 года.

ЖИРОВЫЕ ДИСТРОФИИ

Мезенхимальные жировые дистрофии (липидозы) связаны с нарушением обмена нейтральных жиров, холестерина и его эфиров. Нейтральные жиры, отличаясь чрезвычайной мобильностью и обеспечивая энергетические запасы организма, составляют основу жировых депо (жировая клетчатка, сальник).

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА НЕЙТРАЛЬНЫХ ЖИРОВ

Нарушение обмена нейтральных жиров проявляется увеличением их запасов в жировой ткани (ожирение) или, наоборот, снижением их содержания (истощение). Увеличение содержания нейтральных жиров в жировых депо может носить общий характер (тучность, ожирение) или местный (липоматоз).

Ожирение (тучность). Как проявление общего нарушения обмена нейтральных жиров тучность выражается в обильном отложении жиров в подкожной клетчатке, сальнике, брыжейке, средостении, эпикарде, то есть в тех местах, где они локализируются в норме. Кроме того, нейтральные жиры появляются и там, где в норме они не встречаются.

Этиология. Причины ожирения весьма различны. Огромное значение в его развитии имеют патологические процессы, возникающие в эндокринных железах. Физиологический прототип этой формы — климактерическое и лактационное ожирение (особенно у многорожавших). При опухолях гипофиза развивается синдром Иценко — Кушинга, адипозогенитальный синдром Бабинского — Фрелиха, сопровождающиеся ожирением у мужчин по женскому типу. При евнухоидизме ожирение связано с недостаточностью андрогенов. Причинами, вызывающими ожирение, могут быть семейные привычки (обильно питаться), профессиональные факторы (ожирение у поваров, кондитеров), сидячий образ жизни, алкогольные интоксикации. Описаны случаи ожирения, обусловленные наследственными факторами, например болезнь Гирке.

Жировая клетчатка особенно богата нервными окончаниями, в связи с чем нервные импульсы влияют на содержание

жира в этом большом жировом депо. Например, при маниакально-депрессивном психозе, характеризующемся сменой настроения, наблюдается смена резкого похудения и прибавления в массе тела. Влияние состояния психики на жировой обмен демонстрирует такое интересное явление, как ложная беременность, связанная с избыточным отложением жировой клетчатки в сальнике и на передней брюшной стенке. Описаны случаи, когда опухоли одного полушария головного мозга сопровождаются ожирением одной половины тела. Следовательно, в зависимости от причины можно выделить следующие формы ожирения: *обменно-алиментарная, эндокринная, церебральная, наследственная.*

Патогенез. В механизме развития ожирения важное значение имеет нарушение равновесия липогенеза и липолиза в клетке, нарушение гормональной регуляции, состояние жирового обмена в кишечнике и печени.

Важным регулятором жирового обмена является печень. Если в печени мало гликогена, то она мобилизует свои жировые запасы. Поэтому избыточное питание углеводами и избыточный синтез гликогена в печени сопровождаются ожирением, появлением полноты, в развитии которой играют роль поджелудочная железа, а также характер употребляемой пищи, содержание в ней так называемого липотропного фактора. Количество жировой клетчатки зависит от определенного равновесия между потреблением питательных веществ и расходом энергии, то есть наличием достаточной физической тренировки.

Патологическая анатомия. Ожирение бывает разным, что определяется главным образом этиологическим фактором. Так, при синдроме Иценко — Кушинга наблюдается ожирение лица, туловища (верхний тип ожирения). При алиментарном ожирении жир равномерно откладывается в разных частях тела (рис. 19), при нижнем типе — в области бедер и голеней; при среднем — в подкожной клетчатке живота в виде фартука.

В патологии имеет большое значение степень превышения идеальной массы тела. По этому критерию выделены четыре степени ожирения: при I — избыточная масса тела составляет 20—29%, при II — 30—49%, при III — 50—99%, при IV — 100% и выше.

При общем ожирении наибольшее клиническое значение имеет *ожирение сердца*, то есть резкое увеличение жировой клетчатки в эпикарде. Сердце при этом окутывается футляром жировой клетчатки — «простое ожирение сердца» (рис. 20). В норме жировая клетчатка располагается только внутри борозд, где проходят сосуды сердца, иногда на передней поверхности правого желудочка. Задняя поверхность правого



Рис. 19. Равномерная форма ожирения.

и левого желудочков, а также передняя поверхность левого желудочка свободны от жировой клетчатки. При общем ожирении все участки заполняются жировой клетчаткой. Общая масса сердца возрастает из-за увеличения жировой ткани (ложная гипертрофия сердца). Между мышечными пучками правого желудочка сердца внедряются прослойки жировой клетчатки, мышечные волокна атрофируются (рис. 21), и миокард сокращается хуже, чем в норме. Кровообращение ухудшается, к тому же снижается присасывающая роль грудной клетки для крови, текущей по нижней полой вене, что объясняется уменьшением экскурсии диафрагмы. Возникают условия для тромбоза мелких вен нижних конечностей, вен таза, чему способствует изменение обмена в целом, сдвиги в составе крови.

Микроскопически в жировой ткани увеличиваются число и размеры жировых клеток (адипозоцитов). При этом может преобладать *гипертрофический* или *гиперпластический процесс* в ткани. При увеличении размеров жировой клетки (*гипертрофический вариант*) отмечается нарастание содержания

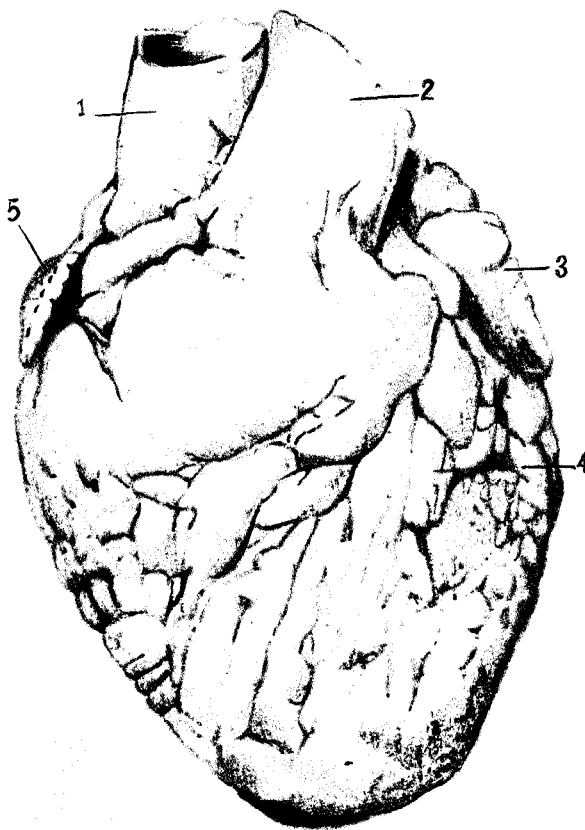


Рис. 20. «Простое ожирение сердца»:
1 — верхняя полая вена, 2 — аорта, 3 — ушко левого предсердия,
4 — ушко правого предсердия, 5 — жировая ткань.

триглицеридов в них. Эти гипертрофированные адипозциты малочувствительны к инсулину и высокочувствительны к липолитическим гормонам. Гипертрофический вариант ожирения отличается злокачественным течением. При *гиперпластическом типе ожирения* увеличение числа адипозцитов не сопровождается нарушением их функционального состояния и метаболизма. Этот тип ожирения имеет доброкачественное течение.

Значение общего ожирения определяется его влиянием на функциональное состояние органов. Так, у тучных людей из-за накопления жировой клетчатки в полости живота ослабляется экскурсия диафрагмы. В связи с этим развивается недо-

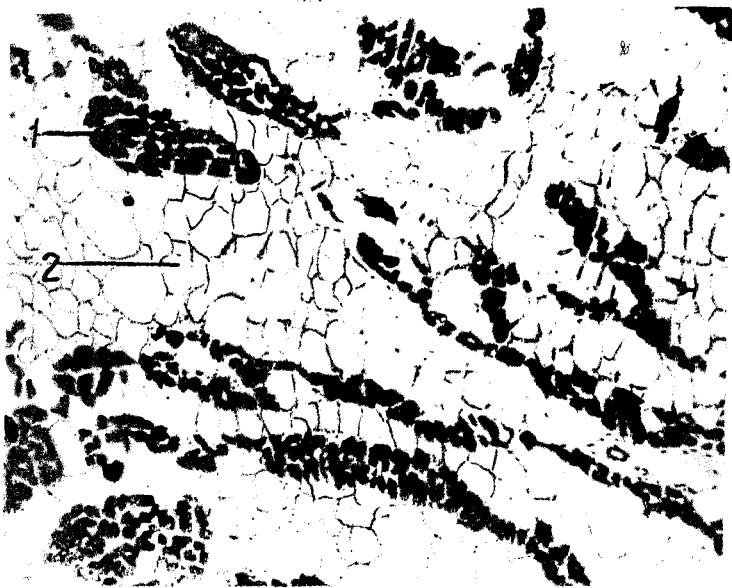


Рис. 21. Прослойка жировой клетчатки между атрофированными мышечными волокнами при ожирении сердца:

1 — мышечные волокна, 2 — жировая ткань.

статочное наполнение легких воздухом, снижается парциальное давление кислорода в альвеолах, в связи с чем возникает гипертонус артериол легких (рефлекс Ейлера). Это способствует развитию гипертонии малого круга. Поэтому у тучных людей так легко возникает одышка и даже гипертрофия правого желудочка сердца. Ожирение является серьезным фактором риска в развитии диабета, гипертензии, ишемической болезни сердца и остеоартритов.

Очаговые отложения нейтральных жиров описаны как *липоматозы*. Наибольшее значение среди них имеет болезнь Деркума, характеризующаяся появлением узловатых болезненных отложений жира, сходных с липомами. Обычно они локализуются в подкожной клетчатке конечностей и туловища. В основе заболевания лежит полигландулярная эндокринопатия.

Уменьшение содержания нейтральных жиров лежит в основе *истощения*, наблюдаемого при кахексиях различного генеза (гипофизарной, опухолевой).

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРИНА И ЕГО ЭФИРОВ

Нарушение обмена холестерина и его эфиров лежит в основе патологии сосудов (см. *Атеросклероз*).

УГЛЕВОДНЫЕ ДИСТРОФИИ

СЛИЗИСТАЯ ДИСТРОФИЯ

Этот вид дистрофии наблюдается в соединительной ткани, хряще, жировой ткани и связан с нарушением обмена гликозамингликанов и гликопротеидов. При этом в соединительной ткани, хряще накапливается муцин (слизь), в результате чего эти ткани замещаются слизеподобной массой.

Причины внеклеточной слизистой дистрофии — это дисфункция эндокринных желез (например, микседема при гипофункции щитовидной железы), истощение при опухолях.

Патологическая анатомия. Макроскопически ткань выглядит отеочной, тягучей как слизь, хрящ теряет свою плотность. Строма органов, жировая ткань и хрящи набухают, становятся полупрозрачными, слизеподобными. Микроскопически клетки соединительной ткани освобождаются и приобретают звездчатый вид, отростки которых взаимосвязаны между собой. Между ними располагается слизеподобное вещество с характерным синевато-голубым цветом при окрашивании гематоксилином и эозином, что связано с деполимеризацией гликопротеидов и накоплением гликозамингликанов.

СМЕШАННЫЕ БЕЛКОВЫЕ ДИСТРОФИИ

В организме человека, кроме простых белков (альбумина, глобулина и др.), имеются сложные белки, находящиеся в тесной взаимосвязи с веществами небелковой природы, так называемой простетической частью, которую составляют нуклеиновые кислоты (нуклеопротеиды), липиды (липопротеиды), полисахариды (гликопротеиды) и пигменты (хромопротеиды). Нарушение обмена этих сложных белков относится к смешанным диспротеинозам, так как в процесс вовлекаются паренхима, строма и стенка сосудов.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ХРОМОПРОТЕИДОВ

Все патологические формы пигментации разделяются на эндогенные и экзогенные. Например, к *экзогенным пигментациям* относится антракоз легких, развивающийся вследствие длительного вдыхания угольной пыли. При этом накопление

угольной пыли в макрофагах альвеол и в лимфатическом русле приводит к их черному окрашиванию. К этой же группе можно отнести бытовые (татуировка) и лекарственные пигментации (например, аргирия, висмутия). В основе *эндогенных пигментаций* (гемосидероз, желтуха, гиперпигментация кожи) лежит нарушение обмена эндогенных пигментов, которые играют важную роль в жизни организма. Так, пигмент кожи меланин предохраняет организм от патогенного действия лучистой энергии; гемоглобин — не только нормальное красящее вещество крови, но и носитель кислорода, то есть с его помощью осуществляется дыхание. Продукты его распада используются для выработки желчных пигментов, которые, как известно, играют важную роль в процессах пищеварения. Обмен пигментов регулируется вегетативной нервной системой, эндокринными железами и тесно связан с функцией органов кроветворения и моноцитарно-макрофагальной системы.

Классификация. Эндогенные пигменты могут возникать из белков или имеющих в организме растворенных пигментов, связанных с белками. В зависимости от происхождения все эндогенные пигменты можно разделить на три основные группы:

- 1) *гемоглобиногенные*, представляющие собой различные производные гемоглобина;
- 2) *протеиногенные* (или тирозиногенные), связанные с обменом тирозина;
- 3) *липидогенные* (или липопигменты), образующиеся при обмене жиров.

ГЕМОГЛОБИНОГЕННЫЕ ПИГМЕНТЫ

Гемоглобин в норме проходит ряд циклических превращений, связанных с разрушением эритроцитов и постоянным обновлением эритроцитной массы. Деструкция красных кровяных телец происходит путем гемолиза и эритрофагии.

Гемолиз — отщепление гемоглобина от эритроцитов — усиливается при ряде патологических процессов. При этом он может наблюдаться на одном из участков сосудистой сети, например в области стазов (*местный гемолиз*) или во всем кровяном русле (*общий гемолиз*). Гемолиз может происходить в циркулирующей крови (интраваскулярный) или вне сосудов (экстраваскулярный). В связи с этим выделяют *пигменты, образующиеся внутри кровяного русла (гематопорфирин, желчные пигменты, малярийный пигмент)* и *пигменты, образующиеся вне кровяного русла (гемосидерин)*.

Усиленный гемолиз может привести к резкому увеличению количества пигмента, встречающегося в норме, например, гемосидерина, билирубина, а также к образованию и накоплению пигментов, которые не встречаются в норме, например малярийного пигмента.

В связи с накоплением гемоглобиногенных пигментов в тканях могут возникать различные виды эндогенных пигментаций, которые лежат в основе ряда заболеваний.

Гемосидерин образуется при расщеплении гема и отличается золотисто-желтым цветом, легко определяется под световым микроскопом в виде зерен или кристаллов. Образование гемосидерина наблюдается как при внутрисосудистом, так и внесосудистом распаде гемоглобина. Гранулы гемосидерина представляют собой скопления мицелл ферритина, которые обнаруживаются только под электронным микроскопом и состоят из белка, известного как апоферритин. Для дифференциальной диагностики гемосидерина с другими пигментами (меланин, липофусцин) следует использовать реакцию с берлинской лазурью, в результате которой гемосидерин окрашивается в синий цвет.

Избыточное отложение гемосидерина называется *гемосидерозом*, он может быть *местным* или *системным*.

Местный гемосидероз обычно возникает при кровоизлияниях в ткани и в полости тела или в результате длительного венозного застоя крови, который ведет к мелким кровоизлияниям. Кровоподтек, возникающий после травмы,— пример локального образования гемосидерина, а изменение его цвета отражает трансформацию гемоглобина. Кровоподтек вначале имеет сине-красный цвет эритроцитов, которые накапливаются в зоне геморрагии. Затем они фагоцитируются макрофагами, которые расщепляют гемоглобин с образованием вначале биливердина (желто-зеленый цвет), затем билирубина (зеленовато-коричневый цвет), в конечном итоге образуется железосодержащий пигмент гемосидерин (золотисто-желтый).

При длительном венозном застое в легких, возникающем вследствие хронической сердечной недостаточности, наблюдаются множественные диапедезные кровоизлияния. Образующийся при этом гемосидерин поглощается мононуклеарными клетками альвеол. Макрофаги, нафаршированные гемосидерином, превращаются в зернистые шары золотисто-желтого цвета и обнаруживаются в большом количестве в альвеолярных перегородках, лимфатических сосудах и лимфатических узлах легких. Зернистые шары появляются, кроме того, в мокроте у больных ревматическим пороком сердца в стадии

декомпенсации (отсюда название «клетки сердечного порока»).

В гематоме образуется также пигмент гематоидин. Если исследовать гематому давностью более 7—10 дней, то на периферии и внутри живых клеток удается обнаружить бурый пигмент гемосидерин, а в центре мертвых тканей — кристаллы гематоидина. Иногда гематоидин вообще не образуется. Это бывает в случаях быстрого рассасывания (через несколько дней) гематом в рыхлой мягкой клетчатке, например в мягких тканях под глазами. Наоборот, кровоизлияние в очень плотную ткань, например в твердую мозговую оболочку, не рассасывается десятилетиями.

Системный гемосидероз развивается при общем интраваскулярном гемолизе, наиболее частыми причинами которого являются:

- 1) болезни системы крови (анемии, гемобластозы);
- 2) переливание иногруппной крови;
- 3) резус-конфликт между кровью матери и плода;
- 4) интоксикации гемолитическими ядами (отравление грибами, змеиным ядом и т.п.);
- 5) некоторые инфекционные заболевания (сепсис, анаэробные инфекции, малярия).

Образующийся вследствие гемолиза гемосидерин вначале поглощается и откладывается в мононуклеарных фагоцитах, затем его можно встретить в паренхиматозных клетках различных органов: поджелудочной железы, печени, почек, эндокринных желез, легких и др. При массивном отложении гемосидерина в межклеточном веществе сидерофаги не успевают поглощать пигмент, в результате коллагеновые и эластические волокна пропитываются железом, что придает органам ржаво-коричневый цвет.

В большинстве случаев внутриклеточное отложение гемосидерина не повреждает клетки, не влияет на функциональное состояние органа и может носить обратимый характер. Однако при более массивных отложениях гемосидерина в органах и тканях возникает *гемохроматоз* с повреждением клеток, тканей и органов.

Билирубин — важнейший пигмент желчи, встречающийся в норме в растворенном состоянии в желчи и в небольшом количестве в плазме крови. Относится к гемоглобиногенным пигментам, не содержащим железо, имеет желтовато-зеленый цвет. Его происхождение тесно связано с гемом гемоглобина, освобождающегося при разрушении изношенных эритроцитов мононуклеарными фагоцитами. Быстро связываясь с альбумином, билирубин транспортируется кровью в гепатоциты,

где он соединяется (конъюгируется) с глюкуроновой кислотой и в виде желчи экспортируется в желчные капилляры.

В норме пигмент не обнаруживается ни в клетках, ни в тканях. *Увеличение количества билирубина в сыворотке крови (гипербилирубинемия) с окраской кожных покровов и склер в желтый цвет (цвет желчи) называется желтухой.* При этом все ткани, за исключением центральной нервной системы, окрашиваются желчными пигментами. Мозг остается интактным в связи с наличием гематоэнцефалического барьера, который не пропускает желчные пигменты в ткань мозга. Однако этот барьер очень слабо выражен у новорожденных, в связи с чем при желтухе ткань головного и спинного мозга новорожденных окрашивается, как и все остальные ткани, в желтый цвет. Особенно сильно при этом прокрашивается желчными пигментами серое вещество подкорковых ядер (отсюда термин «ядерная желтуха»). Нервные клетки гибнут и сильно окрашиваются желчными пигментами.

Причины и механизм развития желтухи различны, что позволяет выделить три ее основных вида: 1) надпеченочная (гемолитическая), 2) печеночная (паренхиматозная), 3) подпеченочная (механическая). Указанные виды желтух отличаются по оттенкам окрашивания кожных покровов и склер. Так, *надпеченочная желтуха* дает незначительную окраску тканей. Склеры едва желтоватые, лимонного цвета. Этот оттенок хорошо виден только при дневном освещении. *Печеночная желтуха* придает коже и склерам желтовато-красный, шафрановый оттенок. *Подпеченочная желтуха* отличается зеленовато-желтым оттенком кожи и склер.

Надпеченочная желтуха возникает вследствие повышенного распада гемоглобина и накопления большого количества билирубина в плазме крови. Этот вид желтухи может быть врожденным или приобретенным. Врожденная гемолитическая желтуха наблюдается при патологическом гемопоэзе с неправильным строением молекулы гемоглобина. При этом понижается осмотическая и механическая резистентность эритроцитов, что приводит к их разрушению с распадом гемоглобина. Приобретенная гемолитическая желтуха наблюдается чаще и возникает при:

- 1) переливании несовместимой крови;
- 2) резус-конфликте между кровью матери и плода;
- 3) разнообразных болезнях системы крови (гемобластозы и др.);
- 4) острых инфекциях (возвратный тиф, малярия, сепсис);
- 5) интоксикации гемолитическими ядами (мышьяковистый водород, бертолетова соль);
- 6) массивных кровоизлияниях, геморрагических инфарктах

в связи с избыточным поступлением билирубина в кровь из очага распада эритроцитов.

При надпеченочной желтухе билирубин усиленно выделяется кишечником, в связи с чем почки не испытывают токсического действия желчных кислот.

Печеночная желтуха возникает при непосредственном поражении самих печеночных клеток. Этот вид желтухи наблюдается при таких инфекциях, как *вирусный гепатит, желтая лихорадка, малярия, болезнь Вейля*, иногда развивается при *токсических гепатитах*. При указанных патологических процессах гепатоциты подвергаются дистрофии, некрозу, перестают выделять желчь в желчные капилляры, в результате она попадает в лимфатическую систему. Это явление называется *парахолией*, то есть неправильное, извращенное выделение желчи. Следовательно, по механизму своего развития *гепатогенная желтуха* является *лимфогенной*, так как секретруемая желчь поступает в лимфатические сосуды.

Подпеченочная желтуха (обтурационная, закупоривающая) возникает вследствие препятствия оттоку желчи по общему желчному или печеночным протокам. Препятствием к оттоку желчи могут служить: 1) *новообразования по ходу протоков*, 2) *опухоль головки поджелудочной железы*, 3) *закупорка желчных протоков камнями*. Закупорка пузырного протока желтухой не сопровождается. Причиной механической желтухи при свободном оттоке может быть *сгущение желчи* (плеихономия).

Скопление желчи в капиллярах обуславливает их разрыв, излияние желчи в межтканевую ткань, гибель ряда окружающих клеток (прямой некроз под действием желчных кислот) или атрофию печеночных клеток, сдавленных расширенными желчными капиллярами. В том и другом случае на месте погибших клеток развивается соединительная ткань, то есть возникает склероз или *желтушный цирроз печени*. При гибели капилляров желчь всасывается в кровь с развитием тяжелого отравления организма желчными кислотами (холемия), что ведет к снижению артериального давления, брадикардии, зуду кожи, головной боли, недомоганию. При фильтрации желчные кислоты поступают в большом количестве в канальцы почек, здесь они концентрируются. При этом клетки эпителия гибнут, в просвете канальцев образуются желчные цилиндры (*желтушный нефроз*).

Своеобразную форму механической желтухи представляют случаи врожденной атрезии внепеченочных желчных путей. Вырабатываемые печенью желчные пигменты задерживаются в ней, растягивают и разрывают желчные капилляры. Желчь поступает в лимфатические сосуды или, изливаясь в ткань

печени, вызывает в ней некробиотические изменения. Погибшая печеночная ткань замещается соединительной тканью с развитием билиарного цирроза.

Гематопорфирин — флуоресцирующий пигмент, сходный по своему строению с желчными пигментами. В небольшом количестве встречается в крови и моче. При накоплении в крови гематопорфиринов происходит бурое окрашивание кожи и костей. Моча приобретает вишнево-красный цвет.

Основными причинами увеличения содержания гематопорфирина в крови являются: 1) интоксикация (свинцом, сульфазолом, барбитуратами), 2) авитаминозы (пеллагра), 3) пернициозная анемия, 4) некоторые заболевания печени.

Гематопорфирины, являясь антагонистами меланина, сенсибилизируют кожу к действию лучей. В результате на открытых частях тела возникают эритемы, пузыри, язвы на фоне глубокой атрофии кожи. Могут развиваться тяжелые ожоги, сопровождающиеся рядом расстройств со стороны органов пищеварения и нервной системы. Нередко развивается желтуха.

Кроме описанной приобретенной гематопорфирии, существует врожденная порфирия, относящаяся к редко встречающемуся наследственному заболеванию. Имеется *две формы* врожденной порфирии: *эритропоэтическая и печеночная*, отличающиеся по механизму нарушения синтеза порфирина. При *эритропоэтической форме порфирии* развивается гемолитическая анемия, поражаются желудочно-кишечный тракт и нервная система. Порфирины накапливаются в селезенке, костях, зубах, что придает им коричневую окраску. Моча при увеличении в ней содержания порфиринов приобретает желто-красный цвет. *При печеночной форме порфирии отмечается увеличение печени.*

Малярийный пигмент, образующийся при малярии, является гемомеланином, близок по строению к гематину, образуется при разрушении инфицированных эритроцитов. Он содержит железо, но не дает положительной реакции Перлса с образованием берлинской лазури, так как находится в связанном состоянии. Пигмент накапливается в телах паразитов — плазмодиев — в результате отщепления его от молекулы гемоглобина, используемого паразитом при своем развитии внутри эритроцитов.

Пигмент, попадающий в ток крови вместе с выходом мерозоитов, фагоцитируется мононуклеарно-фагоцитарной системой печени, селезенки, костного мозга, лимфатических узлов. Это способствует в связи с накоплением в них меланина увеличению размеров и окрашиванию этих органов в темно-серый цвет. Серая пигментация сохраняется в течение длитель-

ного периода и по окончании болезни. Селезенка обычно приобретает плотную консистенцию. В момент обострения малярии она становится дряблой, резко увеличивается (в 3—4 раза), что может привести к разрыву капсулы с массивным кровотечением. Костный мозг грудины, ребер, тел позвонков становится почти черным, чаще шоколадного цвета.

В случаях смерти от малярийной комы (характерно для тропической малярии) большое количество паразитов находится в центральной нервной системе, что сопровождается тяжелой интоксикацией. На фоне гиперемии в ткани мозга развиваются стазы, в просвете капилляров скапливается большое количество пигмента. Мозг, особенно серое вещество, становится дымчато-серым, что видно особенно хорошо при дневном освещении. Помимо отложения пигмента внутри капилляров мозга, появляются особые гранулемы Дюрка, представляющие собой узелковые разрастания клеток нейроглии в виде розеток. В центре их виден очаг некроза и закупоренный тромбом мелкий сосуд. Причина развития гранулемы — расстройство кровообращения, характерное для комы (токсико-инфекционный стаз) в связи с накоплением паразитов и его воздействием на стенку мелких сосудов.

ЛИПИДОГЕННЫЕ ПИГМЕНТЫ

Основным представителем этой группы пигментов является **липофусцин**, известный как пигмент изнашивания. Его образование свидетельствует о повреждении клеток свободными радикалами и нарастании перекисного окисления липидов. На срезах тканей пигмент выявляется в виде нежных зерен желто-коричневого цвета. Липофусцин обнаруживается в клетках, подвергнутых регрессивным изменениям, например атрофии, наблюдающейся при старении и хроническом патологическом процессе. Особенно часто липофусцин определяется в печеночных клетках и кардиомиоцитах при истощении организма вследствие недостаточного питания или при старении. В обоих случаях развивается *бурая атрофия печени и миокарда*.

Липофусцин представляет собой комплекс полимеров липидов и фосфолипидов с белками. Это свидетельствует о том, что липофусцин формируется в результате перекисного окисления липидов мембран клеточных органелл. Это подтверждает теорию, что свободные радикалы вызывают в процессе старения прогрессирующее изнашивание клеточных мембран. Быстрое образование липофусцина у сравнительно молодых людей от алиментарного истощения связано с недостатком в

пище антиоксидантов, которые препятствуют перекисному окислению липидов.

ПРОТЕИНОГЕННЫЕ ПИГМЕНТЫ

К протеиногенным пигментам относятся меланин, адренохром и пигмент гранул энтерохромаффинных клеток.

Меланин (от греч. *melanos* — черный) — эндогенный тирозиногенный пигмент — является физиологической принадлежностью мальпигиевого слоя эпидермиса и эпителия волосяных луковиц. С отложениями меланина связан цвет волос, глаз, кожи. Источник этого пигмента — аминокислота тирозин. Фермент тирозиназа катализирует окисление тирозина до дигидрооксифенилаланина, который рассматривается как промеланин.

Реакция меланинообразования, то есть превращение промеланина в меланин, осуществляется в меланоцитах. С помощью электронной микроскопии установлено, что дигидрооксифенилаланин полимеризуется в аппарате Гольджи меланоцитов с образованием мелких гранул, ограниченных мембраной (меланосомы). Эти меланосомы или их скопления составляют гранулы пигмента, видимые под световым микроскопом.

Меланоциты в норме встречаются в коже, волосяных фолликулах, пигментном эпителии сетчатки глаз, во внутреннем ухе, в мягких мозговых оболочках, мозговом слое надпочечников, черной субстанции мозга. В коже функцию меланоцитов выполняют дендритические клетки, располагающиеся на границе между эпидермисом и дермой. Соединяясь с помощью своих дендритов с базальными клетками эпидермиса, меланоциты инъецируют мелкие гранулы меланина (меланосомы) в их цитоплазму, обуславливая тем самым цвет кожи. Фагоциты дермы, аккумулируя меланин (или из близлежащих меланоцитов, или из базальных клеток эпидермиса), трансформируются в меланофоры. Агрегация этих меланофор лежит в основе образования веснушек, которые темнеют, как известно, при воздействии солнечных лучей. Потемнение веснушек связано с тем, что ультрафиолетовые лучи стимулируют синтез меланина в меланоцитах.

На процессы меланогенеза оказывают влияние симпатическая нервная система, витамин С, кортизон и гидрокортизон, которые тормозят синтез меланина, в то же время адренокортикотропный гормон стимулирует синтез пигмента. Различают свободные меланофоры и эпителиальные меланоциты.

Нарушения пигментного обмена могут быть *наследствен-*

ными или приобретенными. Они могут проявляться гиперпигментацией, то есть усилением образования меланина (*гипермеланоз*), или потерей способности кожи вырабатывать этот пигмент (*гипомеланоз*).

По распространенности процесса выделяют *общие нарушения меланогенеза и местные*.

Гиперпигментация общая (меланоз — избыточное накопление меланина) наблюдается при кахексии, авитаминозах (пеллагра, скорбут), патологии желез внутренней секреции. Особенно выражен меланоз при аддисоновой болезни, связанной с поражением надпочечников и их гипофункцией при туберкулезе, опухоли, сифилисе и амилоидозе. Гиперпигментация кожи при аддисоновой болезни объясняется тем, что промежуточные продукты тирозин-триптофанового обмена являются общими как для образования адреналина, так и меланина. При поражении надпочечников эти продукты идут на образование промеланина. Важное значение при этом имеет гиперсекреция адренокортикотропного гормона гипофиза компенсаторного характера в ответ на гипофункцию надпочечников.

К *местному меланозу* относится *меланоз толстой кишки*. Наблюдается после 40 лет при отсутствии какой-либо клинической картины, если не считать отмеченных в анамнезе запоров. Пигмент располагается в клетках стромы слизистой оболочки кишки, фагоцитирующих пигмент, синтезированный в кишечнике при участии микрофлоры.

Родички и родимые пятна также относятся к проявлению местного меланоза (физиологический меланоз). Они характеризуются наличием большого количества в них невусных клеток, идентичных меланобластам эпидермиса. Невусы — это постоянная принадлежность кожи человека, которые могут стать источником опухолевого процесса — меланобластомы (рис. 22). Наиболее опасны родинки на стопе. Чем темнее родинка, тем чаще из нее развивается опухоль.

При потере способности кожи вырабатывать пигмент наблюдается альбинизм и витилиго.

Альбинизм характеризуется отсутствием пигмента с нарушением синтеза меланина. Физиологический прототип альбинизма — поседение волос. Альбинизм имеет наследственную основу и наблюдается у индивидуумов с врожденной недостаточностью фермента тирозиназы, с помощью которой осуществляется синтез меланина. При альбинизме пигмент в волосяных луковицах, эпидермисе, дерме, сетчатке и радужке не обнаруживается. Этим объясняется отсутствие пигментации кожи, волос и красный цвет глаз у альбиносов. Альбиносы весьма чувствительны к солнечным лучам, так как у них нет

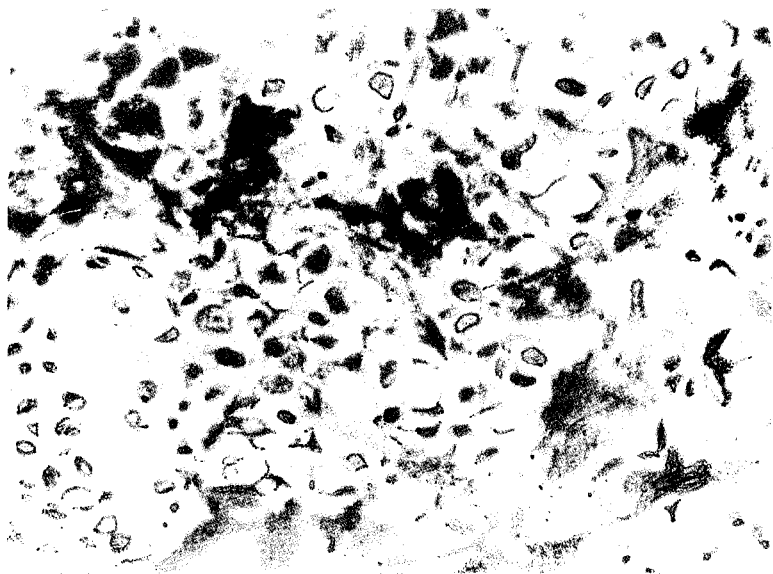


Рис. 22. Глыбки меланина в клетках меланомы.



Рис. 23. Витилиго. Очаговая депигментация кожи.

защитной мантии — пигмента в коже от вредного воздействия ультрафиолетовых лучей, а также пигмента, защищающего глаза от света.

Витилиго — это приобретенная очаговая депигментация (гипомеланоз) кожи, в основе которой лежат вегетативные и эндокринные нарушения (рис. 23).

Лейкодерма — очаговая депигментация, наблюдается в рубцах кожи после ранений, ожогов, после ионизирующей радиации и различных эритематозных высыпаний. Лейкодерма связана с полным очаговым выпадением меланогенеза.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА НУКЛЕОПРОТЕИДОВ

Нуклеопротеиды относятся к сложным белкам, протетической частью которых являются нуклеиновые кислоты — дезоксирибонуклеиновая и рибонуклеиновая (ДНК и РНК). Нуклеопротеиды принимают участие в пуриновом обмене, так как содержат пуриновые нуклеотиды. Эндогенная продукция и поступление их с пищей уравниваются их распадом и выведением в основном почками конечных продуктов нуклеинового обмена — мочевой кислоты и ее солей. В связи с указанным нарушением обмена нуклеопротеидов сопровождается избыточным образованием мочевой кислоты с выпадением ее солей в тканях. К основным патологическим процессам, обусловленным нарушением обмена нуклеиновых кислот, относятся подагра, мочекаменный диатез, мочекишный инфаркт.

Подагра (от греч. *podos* — нога, *agra* — охота; «капкан для ног») характеризуется периодическим выпадением в суставах солей мочекишлого натрия. Болезнь отличается приступами болей в суставах, повышением содержания солей мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) и моче (гиперурикурия). Характерные зоны выпадения солей — синови и хрящи мелких суставов рук и ног (рис. 24), голеностопных и коленных суставов, сухожилия и суставные сумки, хрящи ушных раковин. Различают первичную и вторичную подагру. При первичной подагре причина гиперурикемии неизвестна. Вторичная возникает при миелолейкозе, гемолитической анемии, злокачественных опухолях, сопровождающихся повышенным синтезом пуринов.

При выпадении и отложении солей в тканях развиваются некротические процессы и демаркационная воспалительная реакция. Для воспалительного инфильтрата характерно наличие гигантских многоядерных клеток инородных тел. В последующем в зоне демаркационного воспаления появляются фибробласты с разрастанием соединительной ткани вокруг



Рис. 24. Отложения мочекислых солей в кисти при подагре.

суставов, в ушных раковинах и других частях тела, что приводит к образованию подагрических шишек, деформации суставов. В почках мочевая кислота и соли мочекислого натрия выпадают в канальцах и собирательных трубочках, обтурируя их просвет. В последующем в почках развиваются вторичные воспалительные и атрофические изменения (подагрические почки).

Развитие подагры связывают с врожденными нарушениями обмена веществ, о чем свидетельствует семейный характер этого страдания.

Мочекислый диатез относится к аномалии конституции, наблюдается у новорожденных и характеризуется нарушением обмена нуклеиновых кислот, нуклеотидов и пуриновых оснований, что приводит к накоплению в организме мочевой кислоты и ее солей со вторичным повреждением различных систем и органов. Наиболее часто встречается нефроуролитиаз

— образование мочевых камней в результате отложения солей мочекислового аммония и мочекислового натрия в канальцах и собирательных трубочках мозгового вещества почек.

Уратная нефропатия и мочекислый нефроуролитиаз — самые ранние проявления мочекислового диатеза. У детей раннего возраста уратная нефропатия проявляется вначале в виде лейкоцитурии, которая с прогрессированием патологического процесса сменяется гематурией и протейнурией, напоминая латентное течение хронического нефрита. У детей старшего возраста клинические синдромы нарастают и объединяются под названием *урикопатии*. Накопление мочевой кислоты в организме способствует развитию гипертонической болезни, артритов обменного характера, спондилеза, мочекаменной болезни, подагры. Описано также развитие ожирения, сахарного диабета.

Мочекислый инфаркт выражается в скоплении кристаллов мочевой кислоты в почечных сосочках и наблюдается у новорожденных и взрослых. У новорожденных мочекислый инфаркт может развиться в первые сутки жизни в результате интенсивного распада эритроцитов и усиления пуринового обмена. Однако скопление кристаллов мочевой кислоты в сосочках почек не приводит к развитию гидронефроза, интерстициального воспаления и нарушению функции почек. У взрослых мочекислый инфаркт наблюдается реже и возникает при подагре, ряде инфекционных заболеваний, лечений противоопухолевыми препаратами. В развитии мочекислового инфаркта имеет значение генетически обусловленный дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы.

Макроскопически в почечных пирамидках при мочекислым инфаркте обнаруживаются золотисто-желтые полосы, сходящиеся в радиальном направлении к верхушкам почечных сосочков и представляющие собой скопление двоякопреломляющихся кристаллов сферической формы с примесью белка и десквамированного нефротелия.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ

Кальций является химическим элементом II группы периодической системы Д. И. Менделеева и обладает высокой биологической активностью. Значение кальция для жизнедеятельности организма велико:

1) он является основным структурным компонентом костей скелета и зубов;

2) относится к важным компонентам свертывания крови, так как при его отсутствии не происходит превращения протромбина в тромбин;

3) соединения кальция укрепляют защитные силы организма;

4) образуя прочные соединения с белками, фосфолипидами, органическими кислотами, кальций влияет на многие физиологические и биологические процессы, постоянно протекающие в организме человека.

Кроме того, кальций участвует в регуляции проницаемости клеточных мембран, в электрогенезе нервной, мышечной и железистой ткани, в процессах синаптической передачи, в осуществлении секреторного и инкреторного процессов пищеварительными и эндокринными железами, в молекулярном механизме мышечного сокращения, в осуществлении контроля ряда ферментативных процессов.

До 90% кальция содержится в зубах, в костной и хрящевой тканях в виде карбоната, кальций-фосфата, соединений с хлором и т.д. Остальная часть его локализуется внутри клеток мягких тканей, во внеклеточной жидкости в виде сложных соединений с белками или в ионизированном состоянии.

Кальций поступает в организм с пищей и всасывается в тонкой кишке. На процесс всасывания кальция оказывает отрицательное влияние избыток магния, фосфора, недостаток или избыток жиров, поступающих с пищей. Всасыванию могут препятствовать и углеводы, содержащиеся в большом количестве в пище, так как они образуют с кальцием нерастворимый осадок. Таким образом, достаточное всасывание кальция может происходить только при рациональном питании. Соли кальция, поступающие в организм с пищей, удерживаются в крови в растворенном состоянии белковыми коллоидами при наличии углекислоты. Кальций выделяется главным образом железами толстой кишки, почками и с желчью. Выделение кальция зависит от характера питания.

К нарушениям обмена кальция относятся: 1) нарушение содержания кальция в костях и связанные с этим болезни костной системы; 2) обызвествление мягких тканей: известковые «метастазы» (общее обызвествление), дистрофическое обызвествление (местное обызвествление), метаболическое обызвествление; 3) камнеобразование в полых органах.

НАРУШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КАЛЬЦИЯ В КОСТЯХ

Спонгиозный слой метафизов и эпифизов костей является лабильным депо кальция и некоторых других элементов (калия, натрия, магния, висмута, ртути и др.), откуда он легко вымывается в кровь. В компактном веществе кости кальций находится в сравнительно стабильном состоянии и плохо вымывается в кровь.

Утилизация кальция, степень его мобилизации из костей контролируются главным образом гормоном паращитовидных желез (паратгормон), гормоном парафолликулярного аппарата щитовидной железы (кальцитонин) и витамином D. Паратгормон и витамин D действуют синергично.

При избыточном образовании паратгормона наблюдается гиперкальциемия, связанная с повышением клеточной активности остеокластов и усиленной резорбцией кости. Кость — место приложения паратгормона. Под его влиянием происходит рассасывание костной ткани за счет растворения как минерального, так и органического компонентов матрицы кости. Паратгормон усиливает реабсорбцию кальция в почечных канальцах, способствуя кальцификации почек. Антагонистом паратгормона является кальцитонин, под влиянием которого уменьшается содержание кальция в крови и число остеокластов в кости, предотвращаются остеопороз, кальцификация сердца и почек.

С нарушением содержания кальция в костях связаны два наиболее часто встречающихся заболевания — это паратиреоидная остеодистрофия и рахит, описанные в соответствующих главах.

ОБЫЗВЕШТВЛЕНИЕ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Обызвествление (петрификация, кальциноз) — это выпадение солей кальция из жидкостей организма, где они находятся в растворенном состоянии и отложение их в тканях. Обычно кальций откладывается вместе с небольшим количеством железа, магния и другими минеральными соединениями. Выпадение солей кальция из раствора может возникнуть вследствие:

1) увеличения кальция в крови (гиперкальциемия), где он перестает удерживаться в растворе. Этот процесс обозначают как *общее* или *метастатическое* обызвествление, при котором соли кальция откладываются в интактных тканях;

2) местных изменений кислотно-щелочного равновесия. При этом соли кальция откладываются в некротические участки ткани или в ткани, подвергнутые глубоким дистрофическим изменениям. Такой вид обызвествления называется *очаговым, местным или дистрофическим*. Содержание кальция в крови находится в пределах нормы;

3) нестойкости буферных систем, в результате чего кальций не удерживается в крови и тканевой жидкости даже при невысокой его концентрации (*метаболическое* обызвествление, *интерстициальный кальциноз*).

Независимо от причин и механизма развития петрифика-

ции кальций выявляется в тканях в виде песчинок или пластинок, напоминающих «битое стекло». Ткань становится плотной, при разрезе хрустит. Иногда в местах отложения кальция может образоваться гетеротопическая кость. Этим и объясняется окостенение, например, лимфатического узла при развитии в нем казеозного некроза (при туберкулезном лимфадените).

Экстрацеллюлярное отложение кальция при *метастатическом обызвествлении* начинается в пузырьках, окруженных наружной мембраной клеток. Диаметр их равен 200 нм. В костной и хрящевой ткани они известны как пузырьки матрикса. Предполагают, что кальций концентрируется в этих пузырьках из-за тропности его к фосфолипидам мембран. Матрицей внутриклеточного обызвествления являются митохондрии погибших или погибающих клеток, которые аккумулируют кальций (инфлюкс).

Метастатическое обызвествление наблюдается при увеличении кальция в крови. Это может произойти при: 1) *хронических, протозойных колитах, когда уменьшается выделение кальция из организма*; 2) *усиленном вымывании кальция из костей, например при гипервитаминозе D, недостатке кальцитонина*; 3) *усиленном рассасывании костей при опухоли паращитовидной железы (паратиреоидная остеодистрофия)*; 4) *диффузной гиперплазии клеток паращитовидных желез*; 5) *миеломной болезни*; 6) *поликистозе почек*; 7) *хроническом нефрите*; 8) *поражении толстой кишки (при отравлении сулемой, хронической дизентерии)*; 9) *системном саркоидозе*; 10) *идиопатической гиперкальциемии*; 11) *аддисоновой болезни*.

Кальций может откладываться в любой ткани, но чаще метастазы наблюдаются в стенке желудка, в альвеолах легочной паренхимы, в стенке артерий, в миокарде. Отложения извести в миокарде и стенке артерий наблюдается по ходу мембран и волокнистых структур. Кальциноз миокарда и стенки артерий связан с омыванием их артериальной кровью, в которой мало углекислоты. При известковых метастазах соли кальция инкрустируют клетки паренхимы, волокна и основное вещество соединительной ткани. В миокарде и почках первичные отложения фосфорнокислого кальция наблюдаются в митохондриях.

Дистрофическое обызвествление (петрификация) возникает в очагах некроза или в тканях, находящихся в состоянии глубокой дистрофии. Известковые конгломераты плотны как камень. Образование петрификатов наблюдается в туберкулезных казеозных очагах, сифилитических гуммах, в зоне инфаркта, в фокусах хронического воспаления, в клапанах при ревматическом эндокардите (рис. 25). Дистрофическому обызвествлению под-



Рис. 25. Дистрофическое обызвествление аортальных клапанов при ревматическом эндокардите.

вергаются рубцовая ткань (например, клапаны сердца при его пороке), атеросклеротические бляшки. Описаны случаи петрификации мертвого плода при внематочной беременности. Петрификации подвергаются погибшие паразиты (трихины, эхинококк), тромбы (венный камень — флеболит) и т.д.

Метаболическое обызвествление может быть местным и системным. В последнем случае известь выпадает в коже, подкожной жировой клетчатке, по ходу сухожилий, фасций, апоневрозов, в мышцах, нервах, сосудах. Предполагают, что при системном метаболическом обызвествлении первично возникают нарушения обмена липидов соединительной ткани, в связи с чем процесс предлагают называть *липокальциногранулематозом*. Ограниченный кальциноз, или известковая подагра, характеризуется отложением извести в виде пластинок в коже пальцев рук и ног.

Патогенез интерстициального кальциноза не изучен. Определенное значение имеет нестойкость буферных систем, при которой кальций не может удерживаться в крови при низком его уровне. Участки обызвествления имеют вид мельчайших зерен, обнаруживаемых лишь под микроскопом (пылевидный

кальциноз), или очагов, хорошо определяемых невооруженным глазом. Ткань, подвергнутая кальцинозу, становится плотной, ломкой, напоминает камень. Вокруг очагов кальциноза развивается реактивное воспаление с размножением клеток соединительной ткани, скоплением гигантских клеток инородных тел и развитием фиброзной капсулы.

Значение кальциноза различно и определяется механизмом его развития, распространенностью и характером обызвествления. Так, генерализованный интерстициальный кальциноз — тяжелое прогрессирующее заболевание. В то же время известковые метастазы не имеют клиники. Отложение солей кальция в стенку сосудов (при атеросклерозе) обуславливает нарушение их функции (сужение просветов сосудов) и может явиться причиной ряда осложнений, например тромбоза сосудов. Вместе с тем отложение солей кальция на месте гибели паразита, в очагах туберкулеза имеет положительное значение, так как свидетельствует о заживлении. В этих случаях происходит как бы захоронение паразита или микобактерий среди живой ткани.

КАМНЕОБРАЗОВАНИЕ

Нарушение обмена кальция лежит в основе другого патологического процесса — *образования камней*, в генезе которого имеет значение также нарушение обмена щавелевой кислоты, пуриновых оснований.

Камни — это свободно лежащие образования, в матрице которых находится кальций. Камни чаще образуются в мочевых и желчных путях с возможным развитием мочекаменной и желчнокаменной болезни. В развитии камней (литогенезе) важное значение имеет: 1) наличие инфекции, местного воспалительного процесса; 2) нарушение биосинтеза желчных кислот и других неорганических веществ, выделяющихся с желчью; 3) гиперфункция паращитовидных желез с развитием гиперкальциемии; 4) идиопатическая гиперкальциемия; 5) гиперкальциемия, возникающая при травме костей, саркоидозе Бенъе — Бека — Шауманна, гипервитаминозах, длительном приеме щелочей, солей кальция, употреблении жесткой питьевой воды; 6) гиперкальциурия (выделение с мочой большого количества кальция) любого происхождения.

При нарушении обменных процессов камень обычно имеет кристаллоидное строение, а образующийся местно, без общего изменения обмена (например, в условиях воспаления), слоистое. Так, при холецистите в желчном пузыре наблюдается слушивание эпителия, который вместе со слизью начинает

пропитываться и покрываться солями, причем послойно, и каждый слой отделяется от другого линиями, как на распиле дерева. Если сочетаются оба процесса — кристаллизация и напластование, то камень имеет комбинированное строение: в центре — слоистый, по периферии — радиарный. Величина камней различна — от мелких песчинок до крупных. Например, в мочевом пузыре обнаруживали камни величиной с ладонь. Следует отметить, что течение болезни не зависит от величины камня. Человек может быть носителем очень крупного камня и не знать об этом. В таком случае речь идет о *носителе камней*, а не о болезни. Форма камней разнообразна: шаровидная, в виде сигары, фасетированная. При рассасывании камни могут принимать кольцевидную форму, вид полулуния, песчинок.

В *мочевых путях* образуются различные по химическому составу камни: *ураты* — желтые гладкие камни из мочевой кислоты, *фосфаты* — белые, как гипс, фосфорнокислой извести, *оксалаты* — из щавелевокислого кальция. Неровная поверхность оксалатов, напоминающая тутовую ягоду, бывает покрыта кровавым пигментом, что придает им грязный, бурый вид.

В *желчных путях* образуются следующие виды камней: 1) чисто холестериновые, легкие, обычно одиночные камни, зеленовато-желтого цвета, имеют вид сигары, плавятся на огне; 2) пигментные, многочисленные, мелкие, темно-зеленого цвета, мягкие, легко крошатся; 3) комбинированные — холестериновая основа, окаймленная пигментно-известковыми солями (рис. 26).

Закупоривая протоки, камни могут вызывать их растяжение выше места препятствия, что приводит в желчных путях

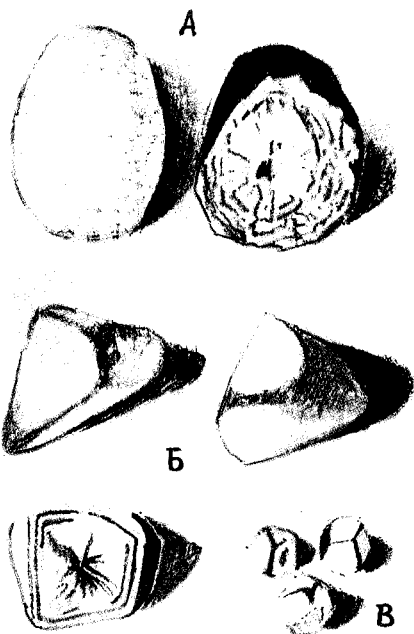


Рис. 26. Различные формы желчных камней:

А — комбинированные, Б — холестериновые, В — мелкие пигментные.

к водянке желчного пузыря или желтухе, а в почках — к так называемому гидронефрозу.

Возможно также образование камней в выводных протоках других органов: поджелудочной железы, слюнных желез, кишечника, бронхов, миндалин, десневых карманов, внутри вен и т.д. Однако они встречаются намного реже, чем камни в мочевых и желчных путях.

Клиническая картина зависит от подвижности камня. Когда камень покидает свое ложе и выходит в проток, он вызывает спазм протока, особенно если камень имеет шероховатую, неровную поверхность. Такие спазмы (колики) очень болезненны.

НЕКРОЗ

Некроз — это омертвление, отмирание части ткани или органа в живом организме, сопровождающееся прекращением их жизнедеятельности. Некроз является завершающей, необратимой стадией альтерации, которой предшествует некробиоз, то есть глубокие, необратимые дистрофические изменения в тканях. Некробиоз, протекающий в течение длительного времени, называют *патобиозом*. К патобиотическим состояниям относятся, например, длительно незаживающие раны, язвы, возникающие при общем истощении, воздействии радиации, нарушениях иннервации и кровообращения. В тканях, находящихся в состоянии некробиоза, отмечается нарушение способности их к регенерации. Вместе с тем следует отметить, что некробиотические и некротические процессы — нормальное явление в физиологии и биологии. Как известно, живые системы в своем развитии постоянно саморазрушаются и самовосстанавливаются. Так, клетки покровного эпителия кожи, пищеварительного, дыхательного и мочеполового тракта непрерывно отмирают и регенерируют. Только с поверхности эпителия ротовой полости за 5 мин отпадает около 500 тыс. погибших клеток.

Этиология. Причины, способные вызвать некроз, разделяются на две основные группы: *экзогенные* и *эндогенные*. К *экзогенным причинам* относятся механическая травма, воздействие крайних температур, электрического тока, ионизирующего излучения, кислот, щелочей, солей тяжелых металлов, микроорганизмов. *Эндогенными факторами* некроза могут быть дисциркуляторные, иммунопатологические процессы, а также нарушения нейрогуморального и метаболического характера.

Классификация некрозов. Исходя из этиологических факторов, способных вызвать некроз, выделяют следующие ос-

новные его виды: 1) травматический, 2) токсический, 3) трофоневротический, 4) аллергический, 5) сосудистый.

Травматический некроз возникает в результате физической, электрической и механической травм. Например, при контакте с линиями высокого напряжения, при воздействии высоких и низких температур или концентрированных кислот и щелочей, вплоть до коагуляции и обугливания.

Токсический некроз развивается при воздействии на ткани токсинов. Примером токсического некроза является омертвление проксимального и дистального отделов нефронов при отравлении сулемой, лекарственными препаратами (сульфаниламиды, синтетические антибиотики и др.). При этом некроз почечных канальцев наблюдается в процессе ее реабсорбции. Токсический некроз развивается также в результате воздействия на ткань токсических веществ бактериального происхождения, например казеозный некроз при туберкулезе, некроз при сифилисе, брюшном тифе.

Нейрогенный некроз наблюдается при поражении головного и спинного мозга, например при ранениях или развитии опухолевого процесса в мозге, что обуславливает развитие пролежней, связанных с нарушением нервной трофики кожи. Причиной нейрогенного некроза может быть денервация. Этот вид некроза является также непрямым, то есть он возникает опосредованно, воздействуя через нервную систему.

Аллергический некроз связан с чрезвычайной чувствительностью ткани к тому или иному биологическому, физиологическому или химическому фактору и возникает в условиях измененной реактивности организма (феномен Артюса). У человека к генерализованным формам этого феномена относят двусторонние кортикальные некрозы почек. Аллергический некроз наблюдается при лекарственных интоксикациях, например при инъекции пенициллина могут возникнуть массивные некрозы кожи.

Сосудистые (ангиогенные) некрозы. Основной причиной таких некрозов является *асфиксия тканей*, которая возникает в результате нарушения их кровоснабжения, блокады и денатурации дыхательных ферментов. Например, при воздействии иприта и люизита развивается некроз, в основе которого лежит их способность связывать SH-группы дыхательных внутриклеточных ферментов. Это блокирует способность тканей воспринимать кислород. Однако чаще всего ангиогенный некроз связан с механическим закрытием сосуда тромбом, эмболом, с наложением лигатуры на сосуд, с функциональной недостаточностью кровоснабжения, со спазмом или параличом периферических разветвлений сосудов. Примером таких некрозов может служить гангрена конечностей при отравле-

нии спорыньей (действующее начало — эрготин — сосудосуживающее вещество), а также болезнь Рейно.

Асфиксия тканей, то есть недостаточное снабжение их кислородом, может возникнуть в связи с развитием функционального несоответствия между возможностями кровоснабжения и повышенной деятельностью данного органа. Таков генез спортивных некрозов миокарда, когда при абсолютно здоровом сердце, но при повышенной нагрузке на него, возникают инфаркты миокарда. Перемежающаяся хромота, или облитерирующий эндартериит, также представляет собой типичный для функционального несоответствия феномен.

В зависимости от механизма действия выделяют прямой и непрямой некроз. Прямой некроз возникает при непосредственном воздействии повреждающего фактора, например при механической травме, воздействии высоких или низких температур. К прямому некрозу относится токсический некроз, который развивается в результате воздействия на ткань токсических веществ, чаще бактериального происхождения. *Непрямой некроз* возникает опосредованно через сосудистую, нервную и эндокринную системы, например некроз слизистой оболочки желудка с развитием острой язвы при травме головного мозга.

Выделяют также *первичный и вторичный некрозы, очаговый и тотальный.*

Патологическая анатомия. Некротизированная ткань теряет блеск, становится матовой, тусклой и отличается по цвету, консистенции, а нередко и по запаху от жизнеспособной ткани. Мертвая ткань может быть бледнее нормальной, иметь бело-желтый цвет (в миокарде, почке, печени) или приобретать грязно-черную окраску (в коже, кишечнике). По консистенции некротизированная ткань становится более мягкой, влажной, дряблой или плотной, что объясняется как свойством самой ткани, так и причинами возникновения некроза. Так, в головном мозге всегда возникает влажный некроз с энцефаломалацией.

Микроскопически в очаге некроза ткань теряет характерную структуру. Цитоплазма клеток подвергается коагуляции, гомогенизации, вакуолизации и растворению. В ядрах выявляется карнопикноз, карioreксис, кариолизис. Эластические и ретикулярные волокна фрагментируются и растворяются, коллагеновые волокна гомогенизируются и разрушаются. Участки некроза пропитываются кровью, инфильтрируются лейкоцитами, макрофагами.

В процессе развития некроза различают три стадии: 1) *стадия преднекроза* (состояние ткани, органа до появления необратимых изменений); 2) *стадия некроза* (гибель тка-

ни, органа) с необратимым прекращением жизнедеятельности; 3) *стадия деструктивных изменений* (распад, удаление тканевого детрита, отграничение остатков).

В живых тканях, окружающих некроз, возникает демаркационное воспаление, способствующее отграничению и рассасыванию очага некроза. В этой зоне вторичного реактивного воспаления резко расширяются сосуды, появляется большое количество макрофагов, поглощающих тканевый детрит. В последующем в эту зону проникают фибробласты, способствующие инкапсуляции или замещению некротического очага соединительной тканью.

Последовательность и темпы развития некробиотических процессов могут быть различными, что связано с характером патогенного фактора, с особенностями ткани, подвергающейся некрозу, с функциональным состоянием организма. Так, в центральной нервной системе некробиотические изменения возникают значительно раньше, чем, например, в соединительной ткани.

В зависимости от условий, в которых возникает некроз, используются различные термины. Если омертвление произошло в ткани, которая не соприкасается с внешней средой, говорят об инфаркте; если мертвое поле подвергается воздействию внешней среды (воздух, микроорганизмы) — о гангрене (гангрена конечностей, кишечника и т.д.).

По морфологическим признакам выделяют два вида некрозов: коагуляционный и колликвационный.

Коагуляционный некроз, в основе которого лежит денатурация белков, характерен для ишемического повреждения тканей, исключая головной и спинной мозг. Этот вид некроза лучше всего представлен в тканях, богатых белком, например в поперечнополосатой мускулатуре. Сопровождаясь глубокой денатурацией ферментных систем клетки, коагуляция приводит к образованию стойких веществ, которые с трудом поддаются действию протеиназ. Коагулированные ткани теряют способность подвергаться гидролитическому расщеплению. Механизм коагуляционного некроза связывают с проникновением в омертвевающие ткани кальция, что активизирует ферменты, свертывающие белки.

Примерами коагуляционного некроза могут служить: 1) ишемический инфаркт миокарда, почек, селезенки; 2) *ценкеровский (восковидный) некроз* поперечнополосатых мышц передней брюшной стенки, наблюдаемый при брюшном тифе; 3) *творожистый (казеозный) некроз*, встречающийся преимущественно в очагах туберкулезной инфекции, вокруг которых определяется зона воспаления, известная как гранулематозная реакция. Важно диагностировать этот вид некроза, так

как он вызывается возбудителем туберкулеза. При ишемическом инфаркте ацидофильные, безъядерные клетки могут сохраняться неделями. Из ткани они удаляются фрагментацией и фагоцитозом лейкоцитами-дворниками или с помощью лизосомальных протеолитических ферментов мигрирующих лейкоцитов.

Колликвационный (влажный) некроз характеризуется расплавлением омертвевшей ткани и наблюдается в тканях, богатых влагой и липидами (головной мозг). Развивается вследствие аутолиза или гетеролизиса. Характерен для бактериальной инфекции, так как бактерии являются мощным стимулом скопления лейкоцитов.

По непонятным причинам при гипоксии в сердце, печени, почках развивается коагуляционный некроз, в то время как в центральной нервной системе — влажный, колликвационный, некроз с образованием кист. Каков бы ни был патогенез, колликвация способствует перевариванию мертвых каркасов тканевых структур.

Ферментативный жировой некроз не является специфической разновидностью некроза. Этот процесс довольно часто встречается и известен как *панкреонекроз*. Он рассматривается как очаговая зона деструкции жиров вследствие аномального высвобождения активированных панкреатических ферментов в паренхиму поджелудочной железы и брюшную полость. Эти ферменты, выходя из ацинарных клеток и протоков, растворяют жиры клеточных мембран, так как активированная липаза расщепляет эфиры триглицеридов, содержащиеся в них. Развивающийся ферментативный аутолиз ацинарных клеток сопровождается образованием очагов некроза. Эти жировые некрозы могут обнаруживаться под капсулой поджелудочной железы, в малом и большом сальнике, капсуле почек, брыжейке кишечника в виде мелких желтоватого цвета очагов.

По **клинико-анатомическим признакам** различают пять видов некрозов: гангрена сухая и влажная, анаэробная гангрена, пролежни, секвестры, инфаркты.

При гангрене (от греч. gangraina — пожар) некротическая ткань сходна с обгоревшими тканями. Некротизированный участок при соприкосновении с внешней средой подвергается воздействию ее факторов, вследствие чего приобретает темную окраску. При *сухой гангрене* мертвые ткани под воздействием сухого воздуха теряют влагу, сморщиваются, становятся плотными и темными (мумификация). Такой вид гангрены наблюдается чаще на конечностях, при спазме и тромбозе артерий у пожилых людей, при ожогах, отморожениях (рис. 27).

Если же мертвая ткань подвергается воздействию гнилостных микроорганизмов, то развивается *влажная гангрена*, при которой ткань приобретает грязно-черно-зеленую окраску. Примером влажной гангрены может служить нома, или «водяной рак» мягких тканей щеки (рис. 28). Влажная гангрена тонкой и толстой кишки возникает при закупорке артерий брыжейки. Описываемый вид гангрены характеризуется прогрессирующим течением, то есть злокачественностью.

Разновидностью гангрены является пролежень, то есть некроз кожи и подкожной клетчатки, развивающийся при поражении нервной системы у ослабленных людей, при тяжелых ин-

фекционных болезнях. Некрозы в покровных тканях возникают на участках, подвергающихся давлению тела (в области крестца, остистых отростков позвонков и др.). Пролежни могут возникать и в кишечнике от давления плотными каловыми массами.

От описанных форм гангрены следует отличать так называемую анаэробную гангрену (газовая гангрена, газовая флегмона), возникающую в тканях при анаэробной инфекции. Часто наблюдается при огнестрельных ранениях.

Секвестр — участок мертвой ткани, располагающийся свободно в живых тканях и не поддающийся организации. Обычно наблюдается в костях при остеомиелите или после огнестрельных переломов (рис. 29). Вокруг участка мертвой ткани образуется секвестральная капсула — полость, наполненная гноем. Секвестрации могут подвергаться также и мягкие ткани, например некротизированные пейеровы бляшки



Рис. 27. Сухая гангрена пальцев ноги.



Рис. 28. Нома (влажная гангрена).

В селезенке, почках, легких инфаркты чаще имеют клиновидную форму. При этом основание клина обращено к капсуле, а вершина — к воротам органов, что связано с особенностью их ангиоархитектоники (магистральный тип ветвления артерий). В сердце, мозге, кишечнике, то есть в тех органах, где преобладает рассыпной или смешанный тип ветвления артерий, инфаркт имеет неправильную форму.

Инфаркт может развиваться по типу коагуляционного или колликвационного некроза. В первом случае некротизированная ткань уплотняется, становится суховатой. Этот вид инфаркта чаще развивается в мышце сердца, почках, селезенке. При развитии инфаркта по типу колликвационного некроза участки омертвения размягчаются, разжижаются. Встречается преимущественно в кишке и головном мозге. В последнем случае в исходе инфаркта образуется киста.

В зависимости от внешнего вида выделяют три вида инфаркта: белый, белый инфаркт с геморрагическим венчиком и красный инфаркт.

Белый инфаркт (ишемический) отличается беловато-желтым цветом, четко отграничен от живой окружающей ткани. Часто встречается в почках и селезенке, отличающихся недостаточным развитием коллатерального кровообращения.

при брюшном тифе. Однако эти секвестры быстро расплавляются.

Инфаркт — наиболее частый вид некроза, возникающий во внутренних органах при остром нарушении кровообращения (сосудистый некроз). Ишемические некрозы характерны для миокарда, почек, печени, селезенки, легких. Форма, величина, цвет, консистенция, размеры и локализация различны. Они могут иметь клиновидную и неправильную форму, быть обширными и определяться невооруженным глазом или обнаруживаться лишь под микроскопом (микроинфаркт).

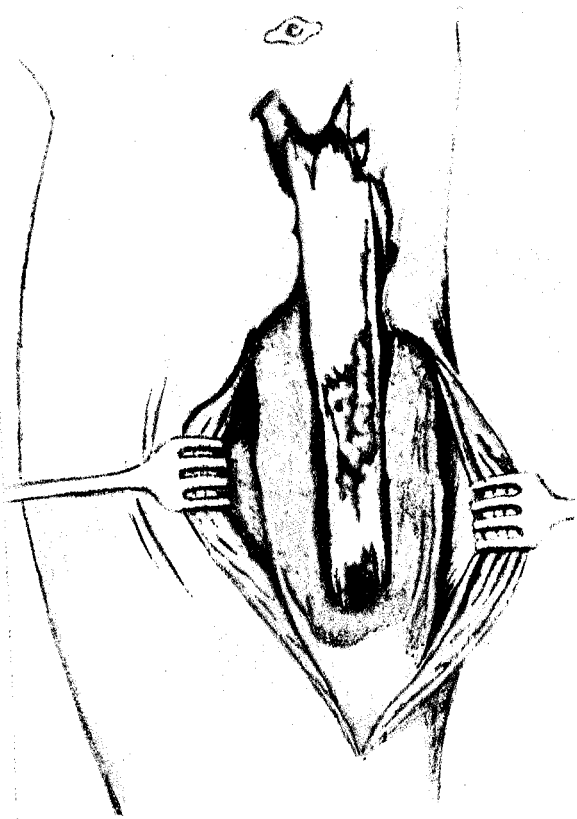


Рис. 29. Секвестрация кости при остеомиелите.

Белый инфаркт с геморрагическим венчиком характеризуется наличием вокруг очага некроза кровоизлияний. В процессе развития ишемического некроза в периинфарктной зоне возникает спазм сосудов с последующим их паретическим расширением и периваскулярными кровоизлияниями. Белый инфаркт с геморрагическим венчиком развивается в почках, миокарде.

При *красном (геморрагическом) инфаркте* участок некроза пропитывается кровью. В его развитии имеют значение наличие венозного застоя, особенности ангиоархитектоники органа. Чаще встречается в легких, при декомпенсации митрального порока сердца. Развивающийся венозный застой в легких, с одной стороны, наличие анастомозов между бронхиальными и легочными артериями, с другой, создают предпо-

сылки для развития геморрагического инфаркта. При обтурации ветвей легочной артерии в зону некроза продолжает поступать кровь из бронхиальной артерии, которая разрывает капилляры и изливается в просвет альвеол. Красный инфаркт может развиваться также в кишечнике, селезенке, почках.

Наиболее часто встречаются инфаркты сердца, головного мозга, селезенки, кишечника.

Инфаркт миокарда может быть белым или белым с геморрагическим венчиком. Отличается неправильной формой, встречается чаще в левом желудочке и межжелудочковой перегородке. Значительно реже развивается в правом желудочке и предсердиях. В зависимости от локализации очага омертвления выделяют: 1) субэндокардиальный инфаркт (процесс локализуется под эндокардом), 2) субэпикардиальный (некроз развивается под эпикардом); 3) трансмуральный (некроз охватывает всю толщу миокарда). В связи с развитием реактивного воспаления вокруг очага некроза на эндокарде образуются тромботические наложения, на перикарде — фибриновые. Инфаркт миокарда рассматривается как острая ишемическая болезнь и чаще развивается при гипертонической болезни и атеросклерозе.

В *головном мозге* возникает белый инфаркт, он носит характер колликвационного некроза. В условиях выраженного нарушения кровообращения, венозного застоя очаг омертвления может пропитываться кровью и носить характер красного размягчения мозга. На месте очага некроза могут формироваться кисты. Белый инфаркт мозга рассматривается как ишемический инсульт, который, как и геморрагический инсульт, представляет собой одно из проявлений цереброваскулярной болезни.

В *легких* чаще возникает геморрагический инфаркт. Он имеет обычно клиновидную форму, основанием обращен к плевре, на которой появляются фибриновые наложения. Некротизированная ткань отличается плотностью, зерниста, имеет темно-красный цвет. Вокруг инфаркта нередко развивается воспаление легочной ткани (перинфарктная пневмония). При массивных кровоизлияниях в легких может возникнуть надпеченочная (гемолитическая) желтуха в связи с гемолизом эритроцитов в очаге геморрагии.

В *почках* инфаркт развивается при тромбоэмболии ветвей почечной артерии, возникающей как осложнение ревматизма, затяжного септического эндокардита, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни. Некроз в почке носит обычно характер белого инфаркта с геморрагическим венчиком, имеет клиновидную форму. Описаны случаи тотального или субтотального инфаркта почек при закрытии ос-

новного ствола почечной артерии. Может развиваться некроз коркового слоя почек, так называемый кортикальный некроз, обусловленный нарушением гемодинамики в организме (резкое снижение артериального давления, геморрагический шок). Возможны венозные инфаркты.

В селезенке встречаются белые инфаркты, осложняющиеся реактивным воспалением капсулы (рис. 30). Образующиеся фибринозные наложения способствуют формированию спаек между капсулой селезенки, диафрагмой, париетальной брюшиной или петлями кишечника.

В кишечнике обычно развивается геморрагический инфаркт колликвационного характера, что приводит к развитию гангрены с перфорацией кишечника и перитонитом.

Исход некрозов различен. В благоприятных условиях, когда очаг некроза небольшой, а кровоснабжение достаточное, погибшая ткань замещается исходной тканью, чего не наблюдается при инфаркте сердца и мозга. Независимо от размеров очаг некроза в миокарде всегда замещается рубцовой тканью, в головном мозге образуется или глиомезодермальный рубец, или киста. Разрастание фиброзной ткани с образованием рубца наблюдается при массивных некрозах; возможны отложения кальция в омертвевшую ткань, как, например, при туберкулезе. При неполном рассасывании некротических масс происходит их инкапсуляция или отделение от живой ткани при секвестрации или в результате мутиляции. Например, у больных лепрой (проказой) при мутиляции может отделяться даже часть конечности. Таким образом, в исходе некроза могут наблюдаться:

- 1) полная регенерация некротизированного участка ткани, органа;
- 2) замещение фиброзной тканью с образованием рубца;
- 3) инкапсуляция;
- 4) петрификация;
- 5) разжижение ткани (в миокарде это называется миомаляцией, в головном мозге — энцефаломалацией);
- 6) секвестрация;
- 7) мутиляция.

Значение некроза для организма определяется его размером, локализацией, возможными осложнениями, значением отмирающей части для организма в целом. Так, даже значительный по размеру некроз кожи не вызывает существенных функциональных изменений в организме. В то же время небольшой фокус некроза в межжелудочковой перегородке сердца, где проходит проводящая система, может привести к его остановке. В результате некроза может наблюдаться и гипофункция органа. Возможна и гибель



Рис. 30. Инфаркт селезенки.

организма, например при ишемическом некрозе в области ствола мозга, при обширном инфаркте, осложняющемся разрывом острой аневризмы. Если очаги некроза подвергаются расплавлению и нагноению, то может возникнуть опасность общей инфекции.

СМЕРТЬ

Каждая болезнь имеет различные исходы, самый печальный из них — это смерть, то есть *необратимое прекращение жизнедеятельности организма*. В зависимости от причин различают три вида смерти: 1) смерть естественная, 2) смерть насильственная, 3) смерть, вызванная болезнями.

Смерть естественная рассматривается как неизбежное завершение жизни человека, наступающая обычно у людей старческого возраста. Причиной этой смерти является естественное изнашивание тканей организма и постепенное прекращение их функций, то есть старение организма. Возникшее в последние десятилетия новое направление в биологии — *геронтология* — занимается изучением явлений старения. Изучение болезней старческого возраста входит в задачу *гериатрии*.

Смерть естественная наступает довольно редко, чаще человек умирает от болезней или в результате каких-либо насильственных действий (автокатастрофы, убийства и т. д.). На-

сильственная смерть является предметом исследования судебной медицины.

Смерть от болезней, которую изучает патологическая анатомия, возникает в результате несовместимости жизни с теми изменениями в организме, которые развиваются при патологических процессах. Обычно смерть от болезней наступает медленно и сопровождается постепенным угасанием жизненных функций. Иногда смерть наступает, казалось бы, на фоне полного здоровья (внезапная смерть). Механизм постепенного угасания жизнедеятельности органов и тканей, ее причины изучает *танатология*.

У человека смерть прежде всего связана с прекращением дыхания и кровообращения. Различают два основных этапа смерти — так называемую клиническую и биологическую, или истинную, смерть.

Клиническая смерть является обратимым этапом умирания, который протекает в течение нескольких минут (до 8) после остановки дыхания и кровообращения. Обратимость ее в основном зависит от степени гипоксического повреждения нейронов головного мозга. Наступлению клинической смерти предшествует предагональное состояние (постепенное снижение артериального давления, угнетение сознания и электрической активности мозга, нарушение ритма сердца вплоть до асистолии). Преагональное состояние переходит в агонию, которую рассматривают как комплекс последних проявлений реактивных и приспособительных функций организма.

Биологическая смерть — это необратимое прекращение всех физиологических процессов в клетках и тканях. При этом реанимационные мероприятия остаются безуспешными. Следует отметить, что смерть биологическая — это гибель прежде всего центральной нервной системы, так как она наиболее чувствительна к гипоксии. Сердце умирает значительно позже, и даже через 20 ч после смерти оно, извлеченное из трупа, может в искусственных условиях восстановить свою деятельность. Позже всего умирает соединительная ткань.

Достоверные признаки наступившей биологической смерти — это посмертные изменения. Последние проявляются в разные сроки, в связи с чем их условно разделяют на две группы: I — ранние: 1) охлаждение трупа, 2) трупные пятна, 3) трупное окоченение, 4) перераспределение крови, 5) высыхание, 6) аутолиз и II — поздние: посмертные изменения, в результате которых труп подвергается разложению и разрушению (аутолиз, гниение).

Ранние посмертные изменения. *Охлаждение трупа*. Температура тела после прекращения сердечной дея-

тельности в течение первых десяти минут обычно остается на одном уровне, затем начинает постепенно снижаться — в среднем на 1° за час при температуре окружающего воздуха $16-18^{\circ}\text{C}$. Со временем за счет испарения влаги с поверхности кожи температура тупа снижается на $0,5-3^{\circ}$ ниже температуры окружающего воздуха; если она менее -4° , охлаждение переходит в замерзание. При смерти от столбняка, сепсиса, сыпного тифа, некоторых отравлений температура тела после остановки сердца на непродолжительное время может повышаться до $40-41^{\circ}$ и более.

Трупные пятна — своеобразное окрашивание кожи за счет стекания и скопления крови в нижерасположенных участках тела. Они начинают формироваться через 2—4 ч после прекращения сердечной деятельности. Степень их выраженности зависит от темпа умирания организма. Так, обильные разлитые, насыщенные трупные пятна характерны для быстрой смерти (механическая асфиксия, острая коронарная недостаточность), скудные бледные пятна — для смерти от обильной кровопотери, при длительной агонии, резком истощении организма.

Обычно трупные пятна имеют сине-фиолетовую окраску. Алый, красный цвет указывает на отравление окисью углерода, сероводородом, цианидами, смерть от переохлаждения организма; серовато-коричневый цвет — на отравление ядами, превращающие гемоглобин в метгемоглобин (бертолетовая соль, нитриты).

Принято различать три стадии развития трупных пятен: *гипостаз* (от момента смерти до 12—14 ч посмертного периода); *диффузию*, или *стаз* (от 12—14 ч до конца первых суток), и *имбибицию* (более одних суток). Гипостаз характеризуется переполнением вен кровью; стаз — гемолизом эритроцитов и диффузией жидкой части крови через стенку сосудов, началом прокрашивания окружающих тканей кровяным пигментом; имбибиция — завершением прокрашивания тканей кровью.

Трупное (мышечное) окоченение — своеобразное уплотнение и укорочение скелетных мышц, создающие препятствие для пассивного движения в суставах, а также гладкой мускулатуры внутренних органов и мышцы сердца. Трупное окоченение начинает внешне проявляться спустя 2—4 ч после прекращения сердцебиения, достигает максимальной выраженности к концу первых суток посмертного периода и самопроизвольно разрешается на 3—4-е. В его основе лежит нарушение ресинтеза АТФ и накопление молочной кислоты. Сепсис, тяжелые истощающие заболевания, предшествующие смерти, некоторые отравления (хлоралгидратом, бледной по-

ганкой) обуславливают слабое или полное отсутствие трупного окоченения.

Высыхание за счет некомпенсированного испарения влаги с поверхности кожи начинается сразу после наступления смерти, однако визуально оно проявляется лишь спустя несколько часов. Процесс начинается на участках, лишенных эпидермиса, то есть на слизистых оболочках глаз, губ, половых органов или на тех местах, где эпидермис наиболее тонок — мошонке, концевых фалангах пальцев. Первым признаком высыхания и, следовательно, достоверным признаком смерти является образование тусклых, желтовато-серых и буроватых участков подсыхания склер глаз в виде равнобедренных треугольников, основаниями обращенных к радужной оболочке, вершинами — к углам глаз (пятна Ларше). Быстро развивается высыхание и в тех участках, где эпидермис был поврежден вскоре после наступления смерти; на этих местах формируются «пергаментные» пятна — плотные, буровато-желтые западающие участки кожи с просвечивающимися красными сосудами. Процесс высыхания ускоряется в условиях повышенной температуры и пониженной влажности окружающего воздуха. Обычно он ограничивается отдельными участками тела, но в особых условиях окружающей среды высыхание может быть тотальным, что приводит к мумификации трупа.

Аутолиз — это распад структур организма под действием гидролитических ферментов в связи с наступающей после смерти дезорганизацией ферментных систем и сдвигом рН в кислую сторону. Внешне этот процесс характеризуется постепенным размягчением и разжижением органов и тканей, выраженность которых зависит от содержания в них протеолитических ферментов. Высокое содержание лизосомальных ферментов в поджелудочной железе, надпочечниках, селезенке, печени обуславливает появление первоначальных признаков аутолиза именно в этих органах. Довольно быстрому аутолизу подвергается кровь. Посмертный гемолиз — по существу, проявление аутолиза. В желудке и тонкой кишке ведущее значение имеют пищеварительные соки, содержащие пепсин, трипсин и другие ферменты. Их действие после смерти направляется на собственную слизистую оболочку, лишившуюся защитных барьерных функций. Таким образом, происходит самопереваривание слизистой оболочки, интенсивность которого находится в прямой зависимости от стадии пищеварения, имевшейся непосредственно перед смертью. Самопереваривание чаще ограничивается слизистой оболочкой, но у грудных детей в процесс аутолиза могут вовлекаться стенки желудка и кишечника. При некоторых условиях

желудочный сок может попасть в пищевод, глотку, даже трахею и обусловить эзофагомаляцию, «кислое» размягчение легких.

Поздние посмертные изменения. *Гниение* — сложный биологический процесс, вызываемый многочисленными микроорганизмами, которые интенсивно размножаются в трупе и выделяют большое количество протеолитических ферментов, разлагающих органические вещества, прежде всего белки, жиры и углеводы. Гнилостное разложение трупа может протекать в двух формах: *гниение* и *тление*. В первом случае процесс сопровождается образованием простых летучих водородистых соединений, во втором — образованием кислотосодержащих соединений. Обычно гнилостное разложение трупа состоит из трех этапов: *образование газов, размягчение тканей с последующей их имбибицией и полное их разложение.*

ПРОЦЕССЫ АДАПТАЦИИ И КОМПЕНСАЦИИ

ГИПЕРТРОФИЯ

Физиологическая
Компенсаторная
Викарная
Нейрогуморальная
Гипертрофические
разрастания

АТРОФИЯ

Физиологическая
Патологическая
Общая атрофия
Местная атрофия

ГИПЕРПЛАЗИЯ

МЕТАПЛАЗИЯ

ДИСПЛАЗИЯ

В патологии человека приспособление на уровне тканей и органов проявляется в виде различных процессов, которые могут не только носить компенсаторный характер, но и приобретать черты явно патологического процесса, например гипертрофия, атрофия, организация, гиперплазия, дисплазия, метаплазия.

ГИПЕРТРОФИЯ

Гипертрофия — это увеличение объема и массы ткани, органа за счет размножения паренхиматозных клеток (гиперплазия) или увеличения их объема (гипертрофия) в результате гиперплазии внутриклеточных органелл, обеспечивающих специализированную функцию.

Гипертрофия и гиперплазия играют исключительно важную роль в компенсаторных и приспособительных процессах организма, обеспечивая устойчивость гомеостаза при многих болезнях. Они возникают при сходных условиях и близки к регенерации. Вместе с тем следует отметить, что эти процессы в условиях возникающей повышенной функциональной нагрузки на органы и ткани являются тем материальным субстратом, который обеспечивает усиление их функции.

В зависимости от причины и механизма развития ги-

пертрофии и ее значения для организма выделяют следующие виды гипертрофий: *физиологическая, компенсаторная, викарная, нейрогуморальная, гипертрофические разрастания*. Рабочая и компенсаторная гипертрофия в свою очередь разделяется на два вида: гипертрофия, развивающаяся при физиологических условиях (физиологическая гипертрофия) и гипертрофия, возникающая при патологических процессах (компенсаторная).

Физиологическая гипертрофия возникает в условиях напряженной физической деятельности того или иного органа.

Наблюдения анатомов о соответствии величины сердца человека величине его кулака в общем отвечают действительности и отражают не только рост и сложение человека, но и роль физического труда (молотобойцы, грузчики). Функциональная гипертрофия наблюдается также у лиц, занимающихся спортом. Так, у спортсменов развивается гипертрофия правого желудочка (спортивное сердце), у штангистов и культуристов — гипертрофия скелетных мышц. Гипертрофия, связанная с физическим трудом или спортом, представляет собой обратимое явление. Например, у лыжников по окончании сезона лыжного спорта масса и размеры сердца заметно уменьшаются.

Компенсаторная гипертрофия. Совершенно иное значение имеет компенсаторная гипертрофия тканей и органов, развивающаяся при наличии того или иного патологического процесса. Этот вид гипертрофии отличается от физиологической следующими особенностями: причина, вызывающая гипертрофию, действует постоянно; увеличение размеров и массы органов происходит в условиях дополнительных вредных воздействий на орган (например, гипоксия, интоксикация).

Наиболее часто компенсаторная гипертрофия развивается в сердце (рис. 31) при сужении кровеносного русла как в самом сердце (например, при стенозе митрального клапана), так и в магистральных или периферических сосудах. При этом если имеется склероз сосудов легких, то развивается гипертрофия правого желудочка. При стенозе устья аорты гипертрофируется левый желудочек. Причиной увеличения объема и массы левого желудочка сердца является и гипертония (рис. 32). При резкой степени гипертрофии и левого и правого желудочков сердца оно может достигать колоссальных размеров (так называемое «бычье сердце»).

Гипертрофии подвергается преимущественно тот отдел миокарда, который выполняет основную работу при данных условиях нарушенного кровообращения. При этом происходит: 1) выраженная гипертрофия мышечных волокон; 2) разрастание аргирофильных волокон, необходимых для укрепления

Рис. 31. Нормальное и гипертрофированное сердце.

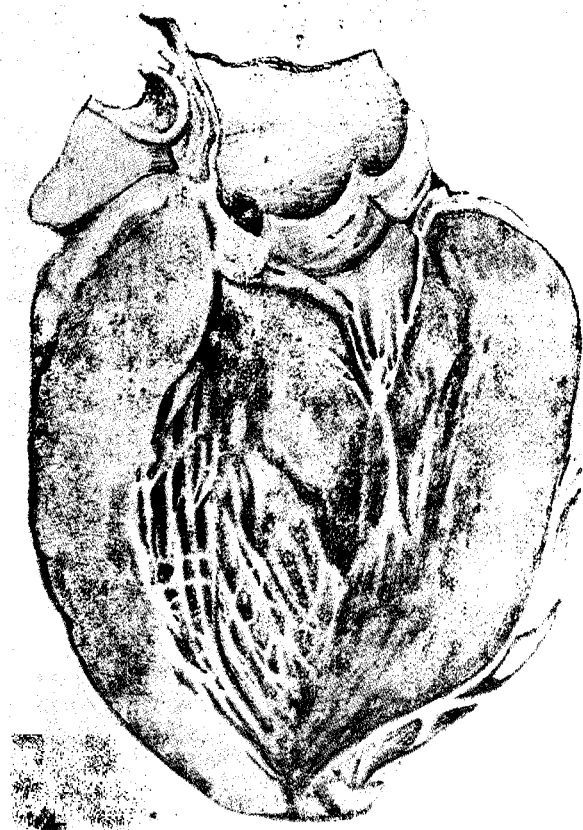
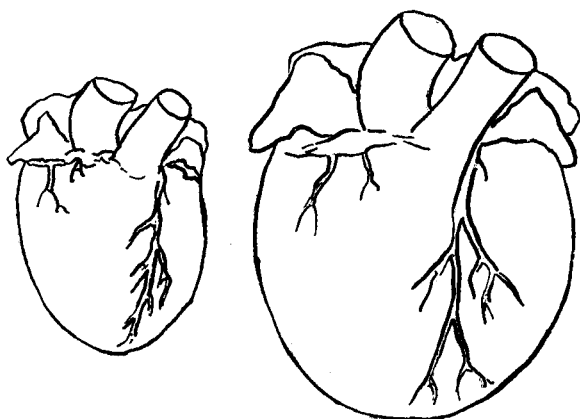


Рис. 32. Гипертрофия левого желудочка.

соединительнотканного каркаса напряженно работающего сердца; 3) гиперплазия интрамуральных сосудистых ветвей; 4) гипертрофия элементов нервного аппарата сердца. Каждый из этих процессов представляет собой составной элемент комплексного понятия «гипертрофированное сердце».

Гипертрофические изменения в различных структурных компонентах сердца при разных заболеваниях нарастают постепенно, в течение длительного, нередко многолетнего периода и имеют компенсаторное значение. Размеры и масса гипертрофированного сердца может увеличиваться в 3—4 раза по сравнению с нормой. При этом резкое утолщение стенок желудочков, трабекулярных и папиллярных мышц может привести к сужению полостей желудочков или, наоборот, к расширению. В первом случае говорят о *концентрической гипертрофии*, во втором — об *эксцентрической*. Со временем в гипертрофированном миокарде за счет снижения уровня кровоснабжения, интоксикации развиваются дистрофические и склеротические изменения, что приводит к ослаблению сократительной функции миокарда с развитием декомпенсации. В этот период мышца сердца не в состоянии продолжать напряженную деятельность, направленную на компенсацию того или иного патологического процесса в системе органов кровообращения.

При устранении причины в период компенсации сердца его размеры и масса могут постепенно уменьшаться до нормальных величин, то есть компенсаторная гипертрофия миокарда — процесс обратимый, при котором наблюдается уменьшение числа и объема внутриклеточных структур кардиомиоцитов.

При значительно выраженных дистрофических и склеротических изменениях гипертрофия труднее и медленнее подвергается обратному развитию. Следовательно, при патологии необходимо как можно раньше устранять причины, обуславливающие компенсаторную гипертрофию. Так, при гипертрофии миокарда, вызванной приобретенным или врожденным пороком сердца, после своевременной реконструктивной операции кардиомиоциты приобретают нормальные размеры.

Компенсаторная гипертрофия встречается также в органах с гладкой мускулатурой. Например, гипертрофия мышечной оболочки желудка при стенозе привратника, благодаря чему на определенное время (период компенсации) сохраняется эвакуаторная функция желудка. Компенсаторная гипертрофия мышечного слоя пищевода и кишечника может наблюдаться также при сужениях их нижележащих отделов;

гипертрофия стенки мочевого пузыря развивается при гиперпластической простатопатии и стриктурах уретры. Как проявление компенсаторной и приспособительной реакции сосудистой системы при гипертонической болезни описана гипертрофия стенки артерий: ее гладкой мускулатуры, эластических и аргирофильных волокон. Исходом компенсаторной гипертрофии стенки сосудов часто является декомпенсация, в основе которой лежат некрозы сосудистой стенки с плазматическим ее пропитыванием.

Викарная гипертрофия развивается при гибели или выключении функции одного из парных органов. Например, гипертрофия одной почки при врожденном недоразвитии, гибели вследствие развивающегося патологического процесса или при оперативном удалении другой почки. В аналогичных ситуациях развивается гипертрофия сохранившегося легкого, яичка. Оставшийся орган гипертрофируется, замещая функцию удаленного. Поэтому данный вид гипертрофии называется *заместительным*. Следует отметить, что в основе гипертрофии, например, сохранившейся почки лежит гипертрофия нефронов. При этом новообразования нефронов, то есть увеличения их числа, не наблюдается. Масса оставшейся почки равна массе удаленной лишь у молодых. У взрослых компенсация массы составляет 70%. Масса гипертрофированного легкого соответствует массе двух легких. Заместительная гипертрофия легочной ткани связана с усиленной пролиферацией клеток альвеолярных перегородок, гиперплазией эластических волокон и капилляров.

Нейрогуморальная гипертрофия. Не всегда увеличение объема и массы органа представляет собой компенсаторную реакцию. Иногда гипертрофия развивается вследствие нарушения функции эндокринных желез (нейрогуморальная, гормональная или коррелятивная гипертрофия). Примером такой гипертрофии является увеличение размеров ряда органов при акромегалии в связи с усилением функции передней доли гипофиза и гиперсекрецией соматотропного гормона (гормона роста); гинекомастия — увеличение объема грудных желез у мужчин, обусловленное снижением функциональной активности яичек в результате их атрофии; гипертрофия слизистой оболочки матки (железистая гиперплазия эндометрия), в основе которой лежит дисфункция яичников с повышенной секрецией эстрогенов.

Гипертрофические разрастания. К гипертрофии, то есть увеличению объема ткани, которая не имеет компенсаторного значения, относят также *гипертрофические разрастания, тесно связанные с хроническим воспалительным процессом, и слоювость*. Как известно, при хроническом воспалении на-

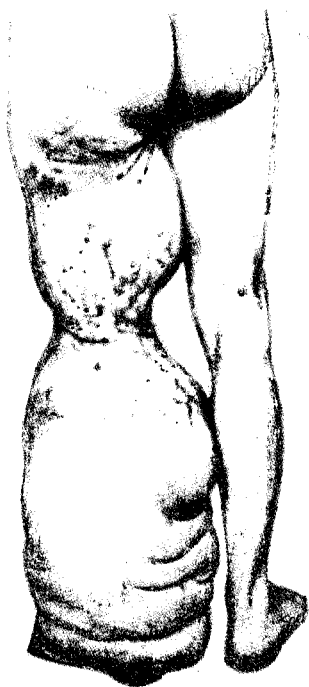


Рис. 33. Слоновость ноги.

блюдается не только инфильтрация стромы воспалительными клетками, но и размножение паренхиматозных клеток, например эпителия слизистых оболочек. В результате образуются воспалительные разрастания слизистых оболочек — *полипы, кондиломы*. Наиболее часто полипы возникают в носоглотке, желудке, мочевом пузыре, матке.

Слоновость (элефантиаз) представляет собой стойкое диффузное увеличение объема той или иной части тела, обусловленное нарушением лимфооттока. В начальной стадии развития она характеризуется хроническим отеком с развитием в последующем фиброзных изменений кожи, подкожной клетчатки и фасций. Элефантиаз чаще наблюдается на нижних конечностях (рис. 33), реже — на наружных половых органах, верхних конечностях, лице, яичках.

Выделяют первичную и вторичную слоновость. Развитие *первичной формы слоновости* связывают с врожденной лимфангиопатией, пороками развития лимфатической системы (аплазия, гипоплазия, гиперплазия коллекторных лимфатических сосудов, недостаточность клапанного аппарата). *Вторичная слоновость*, как правило, является осложнением многих воспалительных и невоспалительных заболеваний, таких, как рожистое воспаление, внелегочный туберкулез, лимфаденит, лимфангит, сифилис, фурункулез, сдавление лимфатических сосудов опухолью, закупорка лимфатических сосудов гельминтами.

В основе развития слоновости лежит нарушение проходимости лимфатических сосудов и капилляров, что наблюдается при воспалении с последующим их склерозом. Стойкое нарушение проходимости лимфатических сосудов осложняется лимфостазом, хроническим отеком, диспротеинозом.

Различают мягкую и твердую стадии слоновости: *мягкая* — характеризуется развитием выраженного отека, *твердая* —

резким увеличением объема пораженного органа с деформацией, утолщением кожи, с образованием язв и папилломатозных разрастаний, что связано с развитием тотального фиброза ткани.

Следует отметить, что **истинную гипертрофию** необходимо дифференцировать с **ложной**, при которой увеличение объема и массы органа и ткани происходит за счет разрастания жировой, волокнистой, соединительной или костной ткани (вакатная гипертрофия). При этом паренхима органа или ткани подвергается атрофии, что сопровождается снижением его функциональной активности. Примером такой ложной гипертрофии может служить ожирение сердца, при котором наблюдается атрофия мышечных волокон с разрастанием жировой ткани между ними; ложная гипертрофия почек, при которой наблюдается разрастание жировой ткани; резкое утолщение костей черепа при атрофии головного мозга.

К гипертрофии не имеют никакого отношения врожденные увеличения органов (пороки развития). Например, общий гигантский рост (гигантизм); гигантизм отдельных органов и тканей, конечностей, кишечника (болезнь Гиршпрунга); увеличение рогового слоя эпидермиса (ихтиоз).

Значение компенсаторной гипертрофии для организма велико, так как даже в условиях тяжелой патологии орган хорошо функционирует. Воспалительные и нейрогуморальные разрастания могут нанести ущерб организму и привести к развитию опухолей.

АТРОФИЯ

Атрофия (от греч. *atrofia* — отсутствие пищи, увядание) — это *прижизненное уменьшение объема и массы ткани и органов, сопровождающееся снижением или прекращением их функции. Отражает приспособление организма к новым условиям существования. Атрофия — это процесс приобретенный и его следует отличать от врожденных пороков развития, таких, как агенезия (полное отсутствие органа и его зачатка), аплазия (орган сохраняет характер самого раннего зачатка) и гипоплазия (уменьшение органа, лишённого типичной структуры).*

Атрофия разделяется на физиологическую и патологическую.

Физиологическая атрофия наблюдается в ряде тканей и связана с возрастной инволюцией, например атрофия и облитерация пупочных артерий, атрофия боталлова протока, атрофия вилочковой железы, яичек, молочных желез. При-

мером физиологической атрофии может служить также старческая атрофия кожи (истончение, потеря эластичности), костей (истончение их компактного вещества и разрежение губчатого слоя). В процессе старения отмечается уменьшение объема внутренних органов и головного мозга. Атрофия коры головного мозга лежит в основе старческого слабоумия. Старческая атрофия тесно связана со снижением регенераторной способности организма.

Патологическая атрофия наблюдается при воздействии различных причин и развивается в любом возрасте, может иметь обратимый и необратимый характер. Атрофию связывают со снижением активности цитоплазматических ферментов, что влечет за собой преобладание процессов диссимиляции над процессами ассимиляции.

В зависимости от распространенности выделяют *общую и местную* атрофию.

При **общей атрофии** уменьшаются масса и объем всех внутренних органов и мускулатуры. В зависимости от причин выделяют следующие формы общей атрофии: 1) алиментарное истощение, 2) раковая кахексия, 3) дисгормональная кахексия, 4) церебральная кахексия, 5) атрофия, обусловленная кахексическими проявлениями ряда болезней.

Алиментарное истощение, при котором атрофируются практически все органы и ткани, развивается при недостаточном поступлении в организм питательных веществ, при неполноценном питании. При голодании в первую очередь атрофируются жировые депо организма (сальник, подкожная жировая клетчатка, окологречная клетчатка), которые в связи с накоплением в них пигмента липохрома приобретают охряно-желтый цвет. Жировая клетчатка эпикарда и жировой костный мозг пропитываются серозной жидкостью и выглядят отечными (серозная атрофия жира). Атрофия кожи сопровождается истончением эпидермиса и гиперпигментацией, а атрофия костной ткани — остеопорозом. При продолжающемся голодании начинается атрофия внутренних органов, особенно печени, сердца. В последнюю очередь атрофируется головной мозг. Этим и объясняется тот факт, что при умирании человека от голода его сознание сохраняется до последней минуты.

Раковая кахексия — вид атрофии, развивающийся при злокачественных опухолях любой локализации и любого генеза. Наиболее выраженный характер кахексия принимает при раке различных отделов желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка, кишечника), так как наряду с токсическим влиянием опухоли нарушается всасывание питательных веществ (алиментарный фактор).

Дисгормональная кахексия обусловлена нарушением функции желез внутренней секреции и наблюдается при болезни Симмондса (гипофизарная кахексия), связанной с атрофией передней доли гипофиза вследствие фиброза. Другим примером дисгормональной кахексии является микседема, возникающая при гипофункции щитовидной железы, гипопаратиреоз. При этом наблюдается атрофия ряда органов. В головном мозге развивается атрофия нервных клеток, что сопровождается уменьшением их числа вплоть до полного исчезновения.

Церебральная кахексия — это одна из тяжелых форм истощения и развивается при поражении гипоталамуса опухолевым или воспалительным процессом.

Уменьшение объема тканей и органов наблюдается и при *инфекционных* болезнях, отличающихся затяжным и хроническим течением: туберкулезе, бруцеллезе, хронической дизентерии. В основе кахексии лежит хроническая интоксикация, нарушение обмена веществ.

Внешний вид больных при кахексии весьма характерен. Отмечается резкая потеря в массе, полное отсутствие подкожной жировой клетчатки, западение глаз, сухость и дряблость кожи, живот втянут. При кахексии независимо от ее происхождения уменьшаются масса и размеры органов, содержание жировой клетчатки, остатки которой отличаются желто-бурой окраской за счет накопления липидогенного пигмента — липохрома. Атрофии подвергаются не только паренхиматозные органы, но и железы внутренней секреции. Следует подчеркнуть неравномерность атрофических процессов в различных органах.

Местная атрофия. В зависимости от причин выделяют следующие виды атрофий: 1) нейротическую, 2) дисфункциональную, 3) атрофию от недостаточности кровоснабжения, 4) атрофию в результате действия физических и химических факторов, 5) атрофию от воздействия механических факторов (от давления).

Нейротическая атрофия развивается при повреждении нейронов, денервации тканей и органов вследствие разрушения нервных проводников опухолью, воспалением, травмой. Например, атрофия нижней конечности при перерезке седалищного нерва, атрофия поперечнополосатых мышц при полиомиелите, связанная с гибелью мотонейронов передних рогов спинного мозга, прогрессирующая мышечная атрофия, обусловленная распадом периферических нервных стволов.

Дисфункциональная атрофия, или атрофия от бездействия, развивается при снижении деятельности того или иного органа. Например, атрофия мышц конечностей при переломе

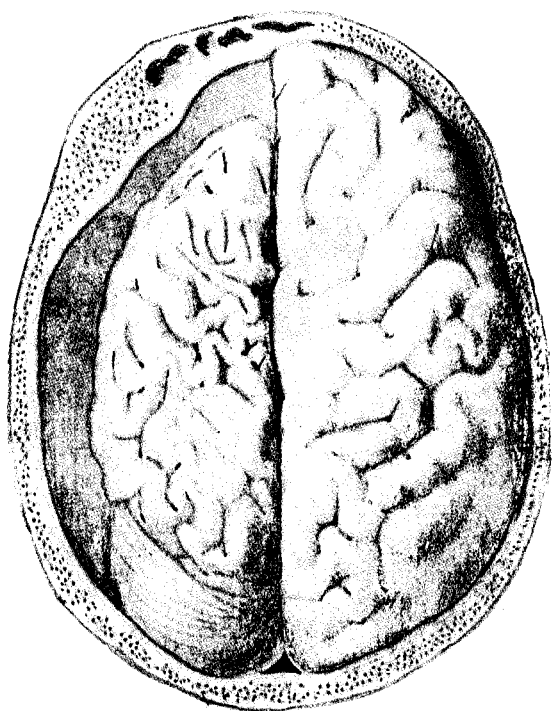


Рис. 34. Атрофия левого полушария головного мозга.

костей, когда длительная иммобилизация создает условия для их бездействия; атрофия зубной лунки при экстирпации зуба; атрофия зрительного нерва при удалении глазного яблока и т. д.

Атрофия от недостатка кровоснабжения (или атрофия от недостатка питания) возникает при сужении питающей артерии атеросклеротическим процессом. Например, атеросклероз почечной артерии приводит к уменьшению размеров и массы почек с последующим развитием хронической почечной недостаточности (первично-сморщенная почка). Атеросклероз сосудов, кровоснабжающих мозг, является причиной атрофии коры больших полушарий с развитием старческой деменции (рис. 34).

Атрофия в результате действия физических факторов связана преимущественно с лучевой энергией. На этом основана радиотерапия опухолей, например, молочной железы, связанных с гиперэстрогемией. Так, при облучении яичников в них возникают атрофические изменения со снижением выра-

ботки ими эстрогенов. Способность ионизирующего излучения вызывать атрофию клеток используется также при лечении злокачественных опухолей различного генеза.

Атрофия от воздействия химических факторов, к которым относятся йод, тиоурацил, некоторые гормональные препараты. Так, при длительном применении йода развиваются атрофические изменения в паренхиме щитовидной железы, а продолжительное использование гормонов коры надпочечников обуславливает атрофию надпочечников. В последнем случае имеется и атрофия от бездействия, так как при длительном введении готовых гормонов клетки коры надпочечников перестают функционировать в должной степени и атрофируются. Примером атрофии от воздействия химических веществ служит атрофия лимфоидной ткани реципиентов аллогенных органов при длительном применении иммуносупрессоров.

Атрофия от давления наблюдается, например, при мочекаменной болезни. Камни, находящиеся в лоханке, могут обтурировать мочеточник и затруднить отток мочи. Скопившаяся в лоханке моча, оказывая давление на почечную паренхиму, вызывает ее атрофию с последующим развитием гидронефроза. При снижении уровня кровоснабжения, а также затруднении оттока цереброспинальной жидкости из желудочков мозга развивается атрофия головного мозга. В таких случаях накапливающаяся в полостях желудочков цереброспинальная жидкость (водянка мозга) оказывает давление на ткань мозга. Истончению подвергаются и кости черепа.

Внешний вид органов при местной атрофии характерен и сопровождается уменьшением размеров и массы. Исключение составляют гидроцефалия и гидронефроз, при которых наблюдается ложная гипертрофия. При атрофии паренхимы мозга и почек эти органы увеличиваются за счет накапливающейся в них жидкости. В сердце при атрофии уменьшается толщина стенок желудочков, а полости расширяются.

Микроскопически в тканях и органах при их атрофии обнаруживается уменьшение числа и размеров клеток, при этом строма органов или не изменяется, или подвергается разрастанию. В клетках уплотняются цитоплазма и ядро, уменьшаются в числе и атрофируются внутриклеточные органеллы. Ядро уменьшается значительно позже, чем цитоплазма. В цитоплазме клеток некоторых органов появляются глыбки пигмента липофусцина бурого цвета. Этот пигмент, как уже отмечалось, имеет жирно-белковую природу и возникает при активации перекисного окисления липидов. Наиболее часто липофусцин обнаруживается в гепатоцитах, нерв-

ных клетках и кардиомиоцитах. Появление липофусцина в клетках в большом количестве придает этим органам бурю окраску, что позволяет говорить в таких случаях о бурой атрофии миокарда, печени.

Значение атрофии для организма определяется локализацией процесса, степенью ее выраженности. Например, атрофия кожи не столь опасна для жизни, как, например, атрофия мозга, приводящая к слабоумию, или атрофия почек, которая обуславливает хроническую почечную недостаточность с развитием уремии вследствие первичного или вторичного их сморщивания.

ГИПЕРПЛАЗИЯ

Гиперплазия — это процесс, характеризующийся увеличением числа клеток в тканях и органах. Наблюдается только в тех тканях, клетки которых способны к митотическому делению. Исключение составляют нейроны и кардиомиоциты, в которых наблюдается лишь гиперплазия внутриклеточных структур с увеличением их объема (гипертрофия), при этом митотического деления в них не наблюдается.

Гиперплазия может возникать как в *физиологических*, так и *патологических условиях*. Физиологическая гиперплазия разделяется на *компенсаторную* и *гормонально обусловленную*. *Компенсаторная гиперплазия* возникает при гибели или удалении одного из парных органов (надпочечники, почки, легкие). Например, в сохранившейся почке наблюдается гиперплазия эпителия канальцев, увеличение объема клубочков, что приводит к гипертрофии нефронов. Гиперплазии самих нефронов не наблюдается.

Примером *гормональной гиперплазии* является увеличение числа железистых структур в молочной железе при беременности, что связано с резким повышением уровня эстрогенов в крови, влияющих на пролиферацию клеток в тканях-мишенях (матка, молочные железы). Такая гиперплазия в конечном итоге приводит к гипертрофии этих органов. Гормональная зависимость клеток обусловлена наличием на их поверхности рецепторов как к эстрогенам, так и прогестерону. Связываясь с этими рецепторами, стероиды инициируют синтез как ДНК, так и предшественников РНК.

Вследствие нарушения функции эндокринных желез возникает *патологическая гиперплазия* клеток предстательной железы (гиперпластическая простатопатия), железистая гиперплазия эндометрия, гиперплазия клеток фолликулярного

эпителия щитовидной железы, очаговая гиперплазия кожи (лейкоплакия).

Железистая гиперплазия эндометрия (увеличение числа желез, удлинение с превращением их в извитые штопорообразные каналы за счет гиперплазии их клеток) наблюдается 1) при дисфункции яичников, когда развивается дисбаланс между синтезом эстрогенов и прогестерона; 2) при опухолях яичников, продуцирующих избыточное количество эстрогенов; 3) при длительном приеме эстрогенов в качестве лечебных препаратов.

Гиперпластические процессы в щитовидной железе приводят к увеличению ее объема и массы (первичный гипертиреозидизм). Предполагают, что иммуноглобулины (генез их неясен), стимулирующие функцию щитовидной железы, связываются с рецепторами тиреотропного гормона, которые находятся на мембране клеток фолликулярного эпителия. Это связывание приводит к активации гормонов гипофиза, что усиливает пролиферативные процессы в щитовидной железе с увеличением ее объема и гиперпродукцией тироксина. Однако указанные патологические формы гиперплазии контролируются и регулируются организмом, и при ликвидации вызвавших их причин нивелируются.

При определенных условиях гиперпластические процессы могут стать источником развития опухоли. Так, железистая гиперплазия эндометрия в 3—5% случаев приводит к развитию рака эндометрия. Это связано с тем, что пролиферирующие клетки более чувствительны к воздействию канцерогенных веществ.

Таким образом, патологическая гиперплазия, с одной стороны, может стать причиной болезни (например, гиперфункция щитовидной железы), а с другой — повышает риск в развитии опухоли.

МЕТАПЛАЗИЯ

Метаплазия — одна из форм аномальной пролиферации клеток, которая характеризуется замещением одного типа зрелых и дифференцированных клеток на другой тип клеток, тоже зрелых и дифференцированных (например, замещение цилиндрического эпителия многослойным плоским, соединительной ткани — костной тканью). Эта метаплазия наблюдается обычно при длительном хроническом раздражении ткани, например эпителия дыхательных путей при хроническом воспалительном процессе, когда весьма чувствительные и легко ранимые клетки мерцательного эпителия замещаются

клетками многослойного плоского эпителия. Считают, что эта метаплазия является адаптивной или защитной реакцией на вредные воздействия окружающей среды, например курение.

Очаговая перестройка эпителиальной выстилки слизистых оболочек — главное проявление недостаточности витамина А. Это выражается в метаплазии цилиндрического эпителия в многослойный плоский ороговевающий эпителий. При этом метаплазии и ороговению подвергается эпителий дыхательных путей (носа, его придаточных полостей, трахеи, бронхов), почек, мочевого пузыря, оболочек глаз, матки, труб, влагалища, предстательной железы. Метаплазии могут подвергаться не только клетки эпителия, но и соединительной ткани при ее повреждении. Например, описаны случаи образования костных пластинок при регенерации стенки мочевого пузыря после повреждения его гелий-неоновым лазером.

Следует отметить, что метаплазия эпителия в отличие от метаплазии соединительной ткани носит обратимый характер. При метаплазии эпителия возможны два варианта изменений. При первом — многослойный плоский эпителий, заместивший цилиндрический, ничем не отличается по своему строению от нормального эпителия. При втором варианте клетки метаплазированной эпителия становятся атипичными, отличаются по величине и форме, ядра их гиперхромны (атипичная метаплазия). Этот вид метаплазии может стать источником развития рака. Например, установлено, что курение способствует метаплазии эпителия бронхов с последующим развитием бронхогенного рака легких.

ДИСПЛАЗИЯ

Дисплазия также относится к числу обратимых пролиферативных процессов неопухоловой природы. Однако при дисплазии появляются признаки морфологической анаплазии. Чаще дисплазия наблюдается в эпителии. Для дисплазии характерны полиморфизм клеток, появление большого числа митозов и не только в базальном слое, но и в клетках всех слоев эпителия. Это приводит к тому, что поверхностные слои эпидермиса представлены клетками, напоминающими его базальные клетки. Основные причины дисплазии — хроническое раздражение, хроническое воспаление. Дисплазия наблюдается в шейке матки, в полости рта, дыхательных путях, мочевом пузыре, бронхах (чаще у курильщиков).

Дисплазия — потенциально обратимый процесс, который находится под контролем регулирующих механизмов организма. При ликвидации причин, вызвавших дисплазию, этот пролиферативный процесс подвергается обратному развитию с восстановлением нормальной структуры эпителия. Однако возможна малигнизация эпителиальных клеток, особенно эпителия бронхов и шейки матки. Вероятно, это связано с тем, что митотически делящиеся клетки при дисплазии более склонны к мутации. В результате появляются aberrантные клетки, которые выходят из-под контроля организма и дают начало опухолевому росту.

Диспластические процессы по степени выраженности делят на три стадии: *слабую, умеренную и сильную*, последнюю рассматривают как предопухолевый процесс.

Из изложенного следует, что гиперплазия, метаплазия и дисплазия могут рассматриваться как процессы, предшествующие развитию опухоли. Они наблюдаются также обычно при патологической регенерации, что сопровождается задержкой развития дифференцировки.

НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ЛИМФООБРАЩЕНИЯ

НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИЗМЕНЕНИЕМ КРОВЕНАПОЛНЕНИЯ

Артериальная гиперемия
Венозная гиперемия
Малокровие

НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ СО- СУДИСТОЙ СТЕНКИ И ИЗМЕНЕНИЕМ ЕЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ

Кровотечения и кровоизлия-
ния
Диапедезные кровоизлияния
Плазморрагии

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА И РЕО- ЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ

Стаз
Тромбоз
Диссеминированное внут-
рисосудистое свертыва-
ние крови
Эмболия

ШОК НАРУШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ТКАНЕВОЙ ЖИДКОСТИ

Отек
Дегидратация

Кровообращение — это непрерывное движение крови по замкнутой системе полостей сердца и кровеносных сосудов. С одной стороны, благодаря кровообращению к тканям доставляются кислород, питательные вещества, вода и соли, которые поступают из окружающей среды; с другой — оно способствует выведению из тканей углекислоты, конечных продуктов обмена веществ. Кровообращение является также необходимым звеном газообмена и теплообмена организма с окружающей средой. Кроме того, непрерывное движение крови способствует переносу гормонов и других физиологически активных веществ, что обеспечивает функционирование организма как целостной системы.

К органам кровообращения относятся сердце, сосуды, которые образуют большой и малый круг кровообращения. Правый желудочек сердца, легочная артерия, легочные вены и левое предсердие формируют малый круг кровообращения; левый желудочек, аорта, нижняя полая вена, правое предсердие — большой круг кровообращения.

Нормальное функционирование сердца обеспечивает про-

движение крови по сосудистой системе, которая имеет пять участков, отличающихся по своим биофизическим особенностям:

1) магистральные сосуды, к которым относятся аорта и крупные артерии, характеризуются преобладанием в их стенке эластических волокон. Они обеспечивают преобразование резко пульсирующего кровотока в более равномерный и плавный благодаря своей эластичности;

2) сосуды сопротивления — мелкие артерии и артериолы, стенка которых содержит большое количество мышечных волокон, обеспечивающих активное изменение просвета сосудов. Последнее обстоятельство влияет в достаточной степени на общее периферическое сопротивление системы кровообращения;

3) обменные сосуды — капилляры — способствуют обмену веществ между кровью и тканями, в связи с чем относятся к важнейшим элементам кровообращения;

4) сосуды шунта — артериовенулярные анастомозы — обеспечивают сброс крови из артерий в вены, минуя капилляры, что имеет важное физиологическое значение, например в условиях воздействия низкой температуры на организм человека;

5) емкостные сосуды — вены — характеризуются самой большой растяжимостью и относительной эластичностью. Вены вмещают 70—80% всей крови организма, определяют емкость всей системы кровообращения, величину возврата крови к сердцу, минутный объем крови.

Величину кровотока в тканях и органах, адекватную уровню их функции, обеспечивают также регуляторные механизмы кровообращения, которые условно разделяются на *саморегуляцию* и *нейрогуморальную регуляцию*. Механизм саморегуляции заложен в конструкции системы кровообращения и в ее взаимосвязи с другими органами и системами. В нейрогуморальной регуляции кровообращения принимают участие рецепторные поля системы кровообращения (например, каротидный синус дуги аорты, легочной артерии), сердечно-сосудистый центр продолговатого мозга, гипоталамуса, старой и новой коры головного мозга, преганглионарные и постганглионарные симпатические и парасимпатические нейроны, расположенные в различных отделах нервной системы. Важное значение в нейрогуморальной регуляции кровообращения имеют эндокринные железы: надпочечники, задняя доля гипофиза, юкстагломерулярный аппарат почек.

Изменения функции сердца, сосудов, реологических свойств крови, нарушения механизма регуляции могут повлечь за собой нарушение кровообращения общего и местного характера.

Все виды нарушений кровообращения в зависимости от причин и механизма развития можно разделить на следующие основные группы:

1) нарушения, связанные с изменением кровенаполнения: артериальная и венозная гиперемия, малокровие, ишемия;

2) нарушения, связанные с повреждением сосудистой стенки и изменением ее проницаемости: кровотечения и кровоизлияния, диапедезные кровоизлияния, плазморрагии;

3) нарушения гемостаза и регуляции жидкого состояния крови: стаз, тромбоз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, эмболия;

4) шок;

5) нарушения содержания тканевой жидкости.

НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИЗМЕНЕНИЯМИ КРОВЕНАПОЛНЕНИЯ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Артериальное полнокровие (артериальная гиперемия) возникает при условии увеличения поступления крови в артериальную систему при сохраняющемся нормальном оттоке. Гиперемия — это своего рода приспособительное явление, наблюдаемое в норме и патологии.

Она может носить общий характер при увеличении общего количества крови (плетора) или числа эритроцитов (эритремия). Чаще наблюдается гиперемия, которая носит местный характер. В зависимости от причин выделяют: 1) ангионевротическую (нейропаралитическую) гиперемию, 2) коллатеральную, 3) гиперемию после анемии, 4) вакатную гиперемию, 5) воспалительную, 6) гиперемию на почве артериовенозного свища.

Ангионевротическая гиперемия возникает при повреждении нервов, например при параличах суживающих нервов или вследствие раздражения сосудорасширяющих нервов.

Коллатеральная гиперемия наблюдается при закрытии магистральной артерии тромбом, эмболом. В этих условиях кровь устремляется по окольным коллатеральным сосудам, просвет их резко расширяется с усилением притока крови.

Гиперемия после анемии развивается в тех случаях, когда устраняется фактор, ведущий к сдавлению артерии и ишемии (опухоль, скопление жидкости в полости, наложение лигатуры). Сосуды при этом резко расширяются, переполняются

кровью, что может, с одной стороны, привести к их разрыву и кровотечению, а с другой — вызвать ишемию других органов, например головного мозга.

Вакатная гиперемия возникает в результате уменьшения барометрического давления. Она может быть общей и местной. Резкое расширение и кровенаполнение артерий (*общая вакатная гиперемия*) может развиваться у водолазов при быстром подъеме их из зоны высокого атмосферного давления, у космонавтов при разгерметизации космического корабля. *Местная вакатная гиперемия* возникает, например, на коже от действия медицинских банок.

Наиболее часто встречается *воспалительная гиперемия*, являющаяся неизменным признаком воспаления и возникающая в связи с усиленным притоком крови к очагу воспаления.

Значение артериальной гиперемии для организма зависит прежде всего от вида полнокровия. Так, местная вакатная гиперемия оказывает благотворное влияние, потому что обеспечивает усиленный приток крови к пораженному органу. Коллатеральная гиперемия является фактором, предотвращающим некроз в обескровленной ткани. В то же время при длительной гиперемии может наступить разрыв артерии с опасным для жизни кровотечением, например при гиперемии после анемии, вакатной, коллатеральной гиперемии. Однако следует отметить, что серьезных последствий для организма артериальная гиперемия обычно не вызывает.

ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРЕМИЯ

В отличие от артериальной *венозная гиперемия чаще имеет общий характер, бывает длительной, приводит к развитию значительных, а иногда необратимых структурных и функциональных изменений в органах*. Застой венозной крови сопровождается замедлением кровотока, что обуславливает гипоксию, повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и развитие отека. Венозное полнокровие может быть общим и местным.

Местное венозное полнокровие возникает при затрудненном оттоке крови от определенного органа или части тела при нормальном или несколько уменьшенном ее притоке. Примером местной венозной гиперемии является коллатеральная венозная гиперемия, возникающая при затруднении или прекращении оттока крови по основным венозным магистралям, при прекращении давления на вены, например опухолью, асцитической жидкостью. В обоих случаях веноз-

ная гиперемия может стать причиной опасных кровотечений, например из расширенных и истонченных вен пищевода при циррозе печени. К местному полнокровию может привести и тромбоз вен. Венозное полнокровие желудочно-кишечного тракта возникает при тромбозе воротной вены. Воспаление печеночных вен с тромбозом их просвета (облитерирующий тромбофлебит, или синдром Бадда — Киари) осложняется венозным полнокровием печени (мускатная печень) с последующим развитием мускатного цирроза печени.

Общее венозное полнокровие отражает общее нарушение кровообращения.

Общее нарушение кровообращения наблюдается при дисфункции всей кровеносной системы и сопровождается *изменениями минутного объема крови (МО), объема циркулирующей крови (ОЦК), времени кругооборота крови, распределения крови в организме*, которое обеспечивает соответствие между кровоснабжением органов и их функцией.

Расстройство кровообращения в пределах целого организма связано с функциональными и структурными изменениями сердца (сердечная недостаточность), сосудов (сосудистая недостаточность), легких, нервной системы; наблюдается при шоке и изменениях реологических свойств крови. К развитию *сердечной недостаточности* могут привести эндокардиты (воспаление эндокарда, чаще ревматической природы), миокардиты (инфекционные и ревматические), инфаркт миокарда. *Сосудистая недостаточность* возникает при нарушении функции периферических артерий, изменении их вазомоторики (функциональное расширение или сужение их просвета), структурных изменениях их стенки (артериосклероз, атеросклероз), при полной или частичной закупорке просвета сосудов (тромбоз, эмболия).

Общее расстройство кровообращения может быть связано с нарушением емкостной функции вен, от которой зависит объем циркулирующей крови, и с нарушением функции стенки капилляров, что вызывает изменения в транскапиллярном обмене веществ. Например, при шоке объем циркулирующей крови резко снижается, что приводит к ослаблению возврата венозной крови к сердцу, а следовательно, к уменьшению артериального давления.

Нарушение кровообращения связано и с изменением физических свойств крови, особенно при увеличении ее вязкости и сгущении (ангидремия), что наблюдается при азиатской холере, острых диспепсиях у детей, некоторых интоксикациях, например при отравлении фосгеном и дифосгеном. Увеличение вязкости крови ведет к замедлению тока крови в капил-

лярах вплоть до остановки ее (стаз), что вызывает нарушение питания тканей с развитием некроза.

Общее нарушение кровообращения, обусловленное легочными заболеваниями, наблюдается при пневмосклерозах различного происхождения, хронических неспецифических воспалительных процессах в легких, туберкулезе.

Определенное значение в развитии общего нарушения кровообращения имеют: 1) нарушение деятельности вегетативной нервной системы; 2) дисфункция желез внутренней секреции; 3) нарушение синтеза и превращений в организме биологически активных веществ (адреналин, вазопрессин, тироксин и др.), под влиянием которых изменяется тонус стенки периферических сосудов, повышается или снижается общее периферическое артериальное давление.

При нарушениях общего кровообращения возникают компенсаторные процессы, которые можно разделить на два вида: 1) функциональная компенсация, которая не сопровождается структурными изменениями (например, усиление сокращения миокарда при повышении общего артериального давления); 2) компенсация, осуществляемая с помощью структурных изменений в каких-либо компонентах сердечно-сосудистой системы (гипертрофия сосудов при гипертонической болезни, гипертрофия миокарда левого желудочка при стенозе аортального клапана).

В первом случае полностью устраняются те или иные нарушения кровообращения, во втором — структурная перестройка лишь способствует улучшению работы механизмов компенсации. Например, при недостаточности митрального клапана часть крови возвращается в левое предсердие. При этом расширение его полости носит компенсаторный характер. В последующем продолжающаяся дилатация полости левого предсердия создает дополнительную нагрузку для сердечной мышцы, так как при увеличении поперечного сечения полости сердца миокард должен сильнее сокращаться, чтобы создать необходимое давление. Это приводит к гипертрофии миокарда. Нарастающая дилатация ухудшает кровоснабжение миокарда, что создает предпосылки для ослабления сокращения мышцы сердца и развития декомпенсации сердечной деятельности. В этих условиях сердце не в состоянии перекачать кровь из малого круга кровообращения в большой и наоборот, в результате чего развивается общий венозный застой. При этом если преобладает недостаточность левого желудочка, то венозный застой развивается преимущественно в малом круге кровообращения, при недостаточности правого желудочка — в большом.

Острая сердечная недостаточность (инфаркт миокарда, острая декомпенсация сердца) сопровождается развитием острого венозного полнокровия.

В развитии хронической сердечной недостаточности выделяют три стадии: I — начальная, при которой отсутствуют нарушения гемодинамики и функции органов в покое; II стадия характеризуется признаками застоя в малом и большом круге кровообращения; III — дистрофическая — отличается тяжелыми нарушениями гемодинамики, обмена веществ и функционального состояния органов, характеризуется развитием необратимых структурных изменений в них. При хронической сердечной недостаточности во всех органах развивается хронический венозный застой.

Патологическая анатомия. Венозный застой влечет за собой возникновение тканевой гипоксии, в результате в органах и тканях развиваются следующие патологические процессы: 1) плазморрагия, 2) отек и кровоизлияние, 3) дистрофия и некроз, 4) атрофия, 5) склеротические изменения в органах.

Разрастание соединительной ткани в органах при хронической гипоксии связано с усилением синтеза тропоколлагена фибробластами. При этом фиброзная ткань замещает погибающие элементы паренхимы, в результате чего органы и ткани уплотняются. Эти изменения лежат в основе *цианотической индурации*, этапы которой можно хорошо проследить на застойной (мускатной) печени.

В механизме развития *застойной печени* имеют значение два фактора: 1) уменьшение артериального кровотока в ней вследствие уменьшения сердечного выброса и сужения его артериол; 2) ретроградный венозный застой, возникающий в результате резкого нарастания давления в правом предсердии и нижней полой вене.

Венозный застой возникает в центре печеночных долек, что приводит к расширению и кровенаполнению синусоидов. По периферии долек застойные явления отсутствуют, поэтому центр долек выглядит темным, а периферия — светлой. На разрезе печень имеет пестрый вид, напоминая мускатный орех (мускатная печень). Продолжающийся венозный застой вызывает кровоизлияния, атрофию гепатоцитов, центрлобулярные геморрагические некрозы. В последующем разрастается соединительная ткань с развитием мускатного (сердечного) цирроза печени. Отмечается также склероз центральных вен.

Мускатная печень на анатомическом уровне увеличена, плотная, края ее закруглены, цвет серо-желтый с темно-красным крапом. Микроскопически в центральных отделах печеночных долек обнаруживаются полнокровие центральной вены и синусоидов, атрофия гепатоцитов с деструкцией; по

периферии долек — гиперплазия гепатоцитов и жировая дистрофия.

В легких в связи с развивающейся гипоксией возникают многочисленные диапедезные кровоизлияния в альвеолы, межальвеолярные перегородки с последующим развитием гемосидероза. Затем межальвеолярные перегородки фиброзируются с облитерацией капилляров и прогрессивным утолщением легочных артерий и артериол. В итоге развивается гипертония малого круга кровообращения. Склероз межальвеолярных перегородок в сочетании с их гемосидерозом лежит в основе *бурой индурации легких*, которая чаще наблюдается при стенозе митрального клапана ревматической этиологии. Микроскопически капилляры межальвеолярных перегородок наполнены кровью с образованием аневризматических расширений. Разрывы капилляров обуславливают кровоизлияние в просвет альвеол, распад эритроцитов. Альвеолярные макрофаги, фагоцитируя обломки эритроцитов, гемосидерин, превращаются в гемосидерофаги (клетки сердечного порока). При выраженных застойных явлениях стенка альвеол утолщается за счет расширения капилляров и периваскулярного отека.

Почки при венозном застое увеличены, плотные, цианотичные, венозное полнокровие отмечается в мозговом веществе и интермедиарной зоне. В эпителии канальцев наблюдается дистрофия. В более поздние сроки разрастается соединительная ткань.

При общем нарушении кровообращения развивается также цианотическая индурация *селезенки* с атрофией лимфатических фолликулов. На ранних стадиях масса селезенки увеличивается до 250—300 г (в норме 150 г). На разрезе она мягкая, дряблая. Микроскопически определяются расширение синусоидов, очаги свежих кровоизлияний и отложения гемосидерина. При продолжающемся венозном застое масса селезенки увеличивается до 500—700 г. Нарастают склеротические процессы в красной пульпе. Селезенка уплотняется. Иногда в фиброзной ткани можно видеть скопления сидерофагов.

В *желудке* на фоне полнокровия сосудов и отека могут обнаруживаться эрозии, язвы. В *поджелудочной железе* определяются кровоизлияния, очаги жирового некроза, деструкция клеток экскреторного аппарата. В *надпочечниках* застойное полнокровие наблюдается преимущественно в сетчатом слое коркового вещества, на фоне которого возникают мелкие кровоизлияния, очаги некроза, очаговая делипидизация клеток клубочкового и сетчатого слоев. Для венозного полнокровия характерен также цианоз кожи и слизистых оболочек, возникновение которого связано с избыточным поглощением тканями кислорода крови и повышением содержания в

крови восстановленного гемоглобина. В развитии цианоза имеет значение и недостаточное насыщение крови кислородом в легочных капиллярах.

МАЛОКРОВИЕ

Малокровие — процесс, противоположный полнокровию, и может носить общий и местный характер. В данном разделе будет рассмотрено местное малокровие.

Малокровие (ишемия) возникает в результате недостаточного притока крови к той или иной части тела или органа, что ведет к недостаточности или прекращению снабжения тканей кислородом (гипоксия и аноксия). Ишемический участок характеризуется снижением температуры, бледностью, дряблой консистенцией. При *остром малокровии* развиваются дистрофические и некротические изменения в органах и тканях. При *хроническом малокровии* возникают атрофические и склеротические процессы.

В зависимости от причин и условий развития ее выделяют следующие виды малокровия: 1) ангиоспастическое (рефлекторное), 2) обтурационное, 3) компрессионное, 4) малокровие, возникающее в результате перераспределения крови.

Ангиоспастическое малокровие связано со спазмом и сужением просвета сосудов, что наблюдается при ангионевротических кризах, болезни Рейно, введении сосудосуживающих лекарственных препаратов, травме. В последнем случае спазм сосудов принимает нередко распространенный характер, в результате даже в отдаленных органах развивается ишемия. Такой механизм лежит в основе развития язв желудка и двенадцатиперстной кишки при травмах головного мозга. Ангиоспазм обуславливает не только ишемию тканей, но и глубокие структурные изменения в стенке самих сосудов в виде некробиоза гладкой мускулатуры, надрывов интимы и эластических мембран. Таким образом, наблюдается переход ангиоспастических явлений в ангиопаралитические и ангионевротические. К ангиопаралитическим процессам относятся внутривенные плазморагии и геморрагии.

Обтурационное малокровие может возникнуть вследствие закрытия просвета артерии тромбом, эмболом или атеросклеротической бляшкой (стенозирующий атеросклероз).

Компрессионное малокровие развивается при сдавлении артерии опухолью, выпотом, жгутом, лигатурой.

Малокровие в результате перераспределения крови наблюдается, например, в головном мозге, при быстром извлечении асцитической жидкости из брюшной полости.

И. В. Давыдовский (1969) выделяет так называемые *застойные гипоксии*, связанные с замедлением тока крови, *гипоксемическую гипоксию*, возникающую при недостаточном насыщении крови кислородом в результате уменьшения его количества в воздухе, при пневмонии, эмфиземе.

Анемическая гипоксия обусловлена уменьшением содержания гемоглобина в крови или изменением его состояния, например при превращении его в метгемоглобин при отравлении мышьяковистым водородом или в карбоксигемоглобин при отравлении угарным газом. У больных анемией, лейкозами при гипоксемической гипоксии часто наблюдаются дистрофические изменения во всех тканях, в частности в сердечной мышце.

Эти виды гипоксий следует отличать от *тканевой гипоксии*, когда при нормальном транспорте крови, нормальном содержании в ней кислорода и адекватном кровенаполнении в силу денатурации дыхательных ферментов возникает неспособность тканей к окислительным процессам.

Большое значение в развитии ишемии имеет фактор функционального несоответствия между работой органа и кровоснабжением, что нередко служит причиной возникновения инфарктов, особенно при наличии stenotизирующего коронарного атеросклероза. Такие инфаркты встречаются, например, при физическом перенапряжении у спортсменов (спортивные некрозы миокарда).

Клиническое значение и анатомические последствия ишемии связаны с чувствительностью тканей к кислородному голоданию, с продолжительностью возникших расстройств кровообращения и особенностями ангиоархитектоники. Так, даже часами продолжающаяся ишемия кожи, мышц и костей не вызывает серьезных клинических и анатомических последствий. В то же время при ишемии мозга за сравнительно короткое время могут возникнуть очаги размягчения (постаноксическая энцефалопатия).

НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ИЗМЕНЕНИЕМ ЕЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ

КРОВОТЕЧЕНИЯ И КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Кровотечение — понятие динамическое — представляет собой процесс истечения крови из сосудов или полостей сердца в окружающую среду или в полости тела. Прямым следстви-

ем его является *кровоизлияние* — геморрагия, то есть скопление крови в тканях или полостях. Разграничение этих двух понятий очень важно при клинической оценке явлений.

Кровотечение может быть наружным, когда кровь изливается во внешнюю среду, или внутренним — при истечении крови в какую-нибудь полость. Примерами *наружного кровотечения* могут служить кровохарканье (гемоптоз), кровотечение из носа (эпистаксис), рвота кровью (гематомезис), выделение крови с калом (мелена), кровотечение из полости матки (метроррагия).

При *внутреннем кровотечении* наблюдается скопление крови в полостях плевры (гемоторакс), сердечной сорочке (гемоперикард), сустава (гемартроз). Плоскостные кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки называются *кровоподтеком*, мелкие точечные кровоизлияния — *петехиями и экхимозами*. При многочисленных мелкоточечных кровоизлияниях говорят о пурпуре (пурпура кожи, пурпура мозга, и т. д.). Иногда в результате внутреннего кровотечения образуется *гематома* — обширное скопление свернувшейся крови со значительным нарушением целостности ткани. В ряде случаев излившаяся кровь не разрушает ткань, а скапливается в ней, раздвигая тканевые элементы (геморрагическая инфильтрация ткани).

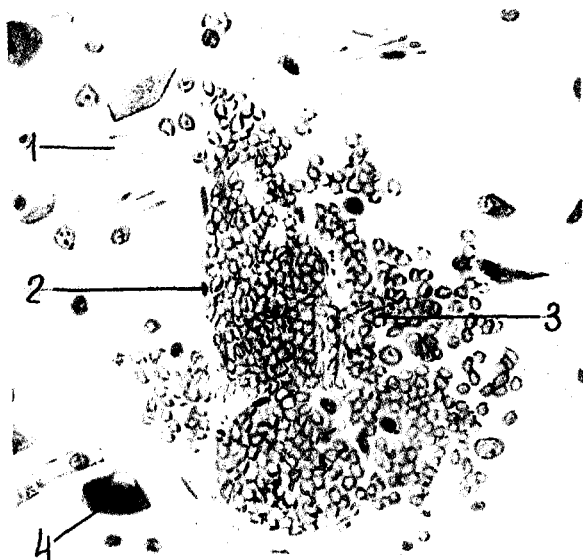
Кровотечение может произойти в результате нарушения целостности сосудистой стенки или путем диапедеза. Наиболее часто кровотечения связаны с разрывом стенки здоровых сосудов, что наблюдается при травматических повреждениях, резком повышении кровяного давления или усиленном притоке крови. Разрыв сосуда может произойти также в результате развития в стенке сосуда патологического процесса. Например, при гипертонической болезни в средней оболочке аорты развивается своеобразный процесс, приводящий к ее некрозу. Этот медианекроз является нередко причиной разрыва аорты с опасным для жизни кровотечением. Кровоизлияние может также возникнуть в результате разъедания стенки сосуда гноем, собственными ферментами или при прогрессирующем аутолизе тканей (например, при опухолевом или туберкулезном процессах).

ДИАПЕДЕЗНЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ

При диапедезном кровоизлиянии целостность сосудистой стенки сохранена, структурные изменения в капиллярах и артериолах, в которых обычно наблюдается диапедез, отсутствуют (рис. 35). И. В. Давыдовский (1968) указывал, что прохождение эритроцитов через сосудистую стенку принято

Рис. 35. Диapedезное кровоизлияние:

1 — ткань мозга, 2 — эндотелий капилляра, 3 — скопление эритроцитов за пределами сосуда, 4 — нейроны.



сравнивать с «бесследным прохождением дробинки через расплавленный желатин». При диapedезе речь идет о своеобразном изменении проницаемости сосудистой стенки, причем избирательно для плазмы и эритроцитов, так как выхода лейкоцитов при этом не наблюдается.

Кровотечение путем диapedеза возникает: 1) при нарастании венозного давления, 2) при асфиксиях, 3) при декомпенсированных пороках сердца, 4) при состояниях, близких к стазу, 5) при острых инфекциях. Диapedезные кровотечения могут иметь рефлекторную основу и возникать при тяжелых повреждениях, например при сотрясении головного мозга, опухолях.

Существуют заболевания (геморрагические диатезы), которые сопровождаются диapedезными кровоизлияниями. Геморрагические диатезы — это группа наследственных или приобретенных болезней, основной клинический признак которых — повышенная кровоточивость, то есть склонность организма к повторным кровотечениям и кровоизлияниям, возникающим спонтанно или после незначительных травм. К геморрагическим диатезам относятся гемофилия, эссенциальная тромбоцитопения, геморрагическая болезнь новорожденных, скорбут и т. д.

В патогенезе геморрагического диатеза в одних случаях первенствует нарушение тех или иных звеньев процесса свертывания крови, в других — причины кровоточивости следует ис-

катель в физико-химических изменениях стенки капилляров и окружающих тканей.

Значение кровотечения и кровоизлияния определяется массивностью и скоростью развития их, а также характером поврежденных сосудов. Несомненно, кровотечение, связанное с повреждением крупных сосудов, более опасно для жизни, чем повреждение сосудов мелких, так как это может привести к геморрагическому шоку.

Большое значение для исходов кровотечения и кровоизлияния имеет и локализация. Обширные гематомы в подкожной жировой клетчатке не влекут за собой серьезных последствий. В то же время даже небольшой очаг кровоизлияния в мозге может стать причиной инвалидности или даже смерти.

ПЛАЗМОМОРРАГИИ

Плазморрагия — это процесс пропитывания плазмой крови стенки сосудов и периваскулярной ткани. Развитие плазморрагии связывают с 1) нарушением проницаемости стенки сосудов микроциркуляторного русла, обеспечивающего в норме обмен веществ между кровью и тканями; 2) с увеличением содержания в крови антикоагулянтов — гистамина, серотонина, липопротеидов; 3) с нарушениями реологических свойств крови. В норме через стенку сосуда с током жидкости переносятся лишь молекулы, размеры которых не превышают величину пор капиллярной стенки. При различных патологических процессах поры расширяются, что способствует прохождению более крупных молекул, в частности белков плазмы.

Органы отличаются между собой по степени сосудистой проницаемости даже в норме. Так, печень, селезенка, костный мозг относятся к органам с относительно высокой сосудистой проницаемостью; сердце, легкие, головной мозг — к органам с низкой сосудистой проницаемостью.

Плазморрагия наблюдается при: 1) гипертонической болезни, 2) сахарном диабете, 3) некоторых инфекционных заболеваниях, 4) аллергических реакциях, 5) тканевой гипоксии.

Повышение сосудистой проницаемости способствует выходу плазмы из кровеносного русла. При этом белки плазмы крови — альбумин, глобулин, фибриноген — пропитывают стенку сосуда, выходя иногда в периваскулярные ткани. Стенка сосуда становится утолщенной, гомогенной. В последующем белки плазмы денатурируются, повреждая эндоте-

лий сосудов, базальные мембраны, эластические волокна. В итоге стенка сосудов подвергается фибриноидному набуханию с исходом в гиалиноз, что наблюдается, например, при гипертоническом кризе. При каждом гипертоническом кризе происходит спазм артериол с повреждением их структурных компонентов, что способствует повышению проницаемости сосудистой стенки с последующим пропитыванием ее белками плазмы. В итоге развивается склероз окружающей ткани. Таков, например, генез первичного сморщивания почек при гипертонической болезни.

Значение плазморрагии определяется нарушением транскапиллярного обмена.

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ

СТАЗ

Стаз — это замедление и остановка кровотока в сосудах микроциркуляторного русла. С общепатологической точки зрения стаз следует рассматривать как срыв или декомпенсацию приспособительных механизмов, лежащих в основе регуляции периферического кровообращения и кровенаполнения.

Стаз может развиваться при наложении на сосуд лигатуры, при венозном застое, при непосредственном воздействии на сосуд физических или химических факторов, при вазомоторных нарушениях, инфекционных, инфекционно-аллергических заболеваниях.

Следует различать *простую остановку кровотока и истинный стаз*. При *простой остановке кровотока* происходит сокращение просвета артерий, столб крови приобретает зернистую структуру, однако не наблюдается ее сгущения и выхода клеточных элементов, а также гемолиза и свертывания. При истинном стазе кровь теряет зернистость своей структуры, становится однородной, эритроциты набухают, теряют гемоглобин. Плазма, насыщенная освобожденным гемоглобином, выходит за пределы сосуда, окрашивая ткани в медно-красный цвет. Если причина, которая вызвала стаз, продолжает действовать, то может произойти свертывание стазированной крови. Кровь при стазе может состоять не только из сгущенной эритроцитной массы, но и из лейкоцитов. Такие лейкоцитарные стазы обычно наблюдаются при коллапсах.

Изменение кровотока, непосредственно предшествующее стазу, именуется как *престатическое*, а изменения, которые следуют за разрешением стаза, — *постстатические*. Эти изменения обуславливают дополнительные расстройства — ишемическую деструкцию, диапедезные кровоизлияния. Престатическое состояние крови может способствовать тромбообразованию. Стойкие стазы обычно приводят к некрозу.

Стазы представляют собой довольно частое явление. Они наблюдаются при ангионевротических кризах, которые лежат в основе макро- и микроапплексий мозга. Стазы могут наблюдаться также в очагах воспаления, что влечет за собой омертвление тканей. Например, при воспалении легких в результате стазов может развиваться гангрена легких.

ТРОМБОЗ

Тромбоз — это процесс прижизненного выделения из крови плотных масс с осаждением их на стенке или в просвете сосуда, то есть прижизненное свертывание крови. Эта плотно свернувшаяся масса называется тромбом. Тромбоз — весьма важный физиологический процесс, возникающий вследствие активации гемостаза — защитной реакции организма, направленной на остановку кровотечения при повреждении стенки сосуда.

ГЕМОСТАЗ

В процессе гемостаза важную роль играют: 1) эндотелиальные клетки, 2) форменные элементы крови, особенно тромбоциты, 3) свертывающая система крови.

Эндотелиальные клетки раньше рассматривались как инертный барьер. Однако в настоящее время установлено, что они обладают противосвертывающими свойствами, способностью препятствовать агрегации тромбоцитов и влиять на функцию прокоагулянтов (рис. 36). При образовании тромба эндотелиоциты участвуют в фибринолизе. *В неповрежденном сосуде интактный эндотелий изолирует тромбоциты, плазменные факторы свертывания крови от активного тромбогенного субэндотелиального компонента, в основном от коллагена.* Таким образом, тромбоциты, находящиеся в токе крови, в норме не прилипают к эндотелиоцитам. Эта «антитромбоцитарная» функция присуща плазматической мембране эндотелиоцитов.

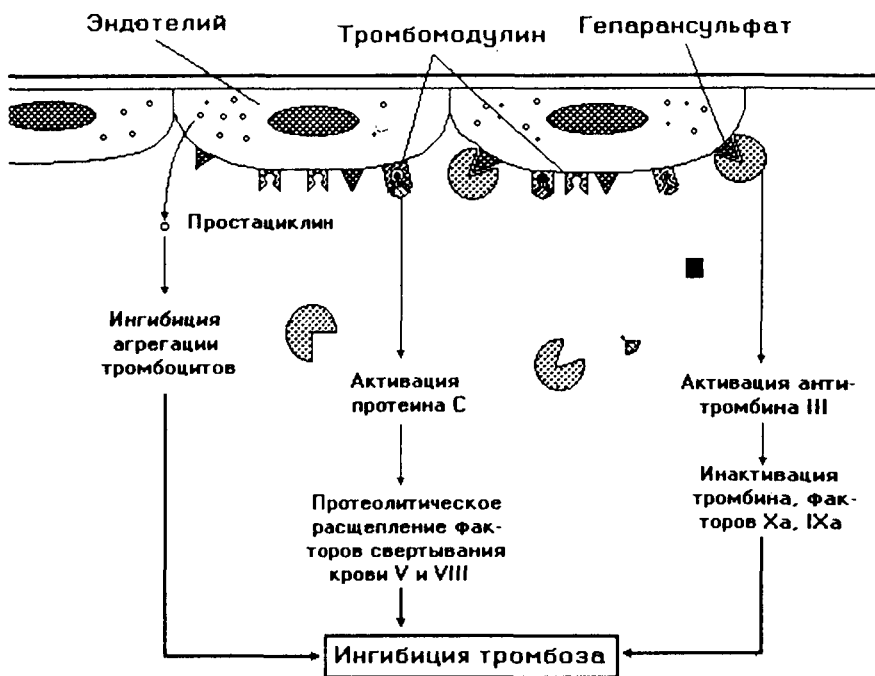


Рис. 36. Роль эндотелия в гемостазе (Kumar V., 1987).

При очаговом повреждении эндотелия тромбоциты «активируются» и начинают прилипать к эндотелиальным клеткам, но агрегации их не наблюдается, так как эндотелиоциты начинают выделять простаглицлин, который обладает способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов. Простаглицлин — потенциальный дилататор и принадлежит к семейству простаглицлинов.

Нормальные эндотелиальные клетки обладают также мощным противосвертывающим свойством благодаря наличию на их поверхности гепариноподобной субстанции и белка — тромбомодулина. Гепариноподобная субстанция действует не прямо, а активирует антикоагулянт — анти тромбин III, который инактивирует тромбин и ряд других факторов свертывания крови, включая фактор Ха. Антикоагулирующий эффект анти тромбина III ускоряется приблизительно в 2000 раз после его связывания с гепарансульфатом эндотелиальных клеток.

Другой антикоагулянт — тромбомодулин, располагающийся на поверхности эндотелиоцитов, — также действует опосред-

дованно. Он активирует действие другого антикоагулянта — протеина С. Активированный протеин С ингибирует тромбообразование путем протеолитического расщепления факторов V и VIII. Кроме того, прекоагулянтная активность тромбина (свертывание фибриногена, активация фактора V) заметно снижается после связывания с тромбомодулином. Таким образом, комплекс тромбин — тромбомодулин, образующийся на эндотелиальных клетках, ингибирует тромбообразование двумя разными путями: во-первых, активирует протеин С, что способствует антикоагуляции, во-вторых, снижает способность тромбина активировать образование тромба.

Как уже отмечалось, повреждение эндотелия сразу вызывает адгезию тромбоцитов к субэндотелиальному коллагену (рис. 37). Эндотелиальные клетки секретируют фактор ван-Виллебранда (компонент фактора VIII комплекса), который необходим для прикрепления тромбоцитов к коллагену и другим поверхностям. Это один из механизмов, с помощью которого процесс свертывания крови локализуется в пределах поврежденного эндотелия.

Следует подчеркнуть, что интактные эндотелиальные клетки, обладающие множеством функций, служат главным образом для ингибиции (угнетения) адгезии тромбоцитов на начальных этапах свертывания крови. И наоборот, при повреждении эндотелиальных клеток их противосвертывающее свойство исчезает, и они принимают активное участие в тромбообразовании.

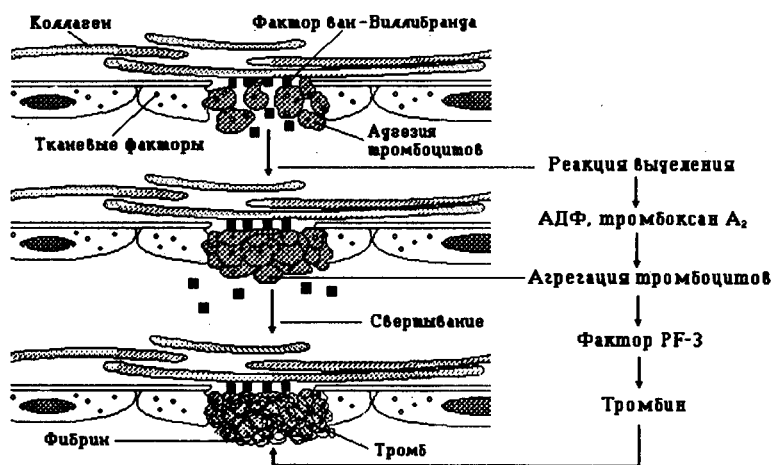


Рис 37. Механизм свертывания крови при повреждении эндотелия и активации тромбоцитов (Tansig M., 1984)

Тромбоциты играют ключевую роль в гемостазе. Они представляют собой цитоплазматические фрагменты мегакариоцитов костного мозга — кровяные пластинки (бляшки Биццоцери) и рассматриваются как важные и сложные элементы крови.

В крови тромбоциты имеют овальную или округлую форму с гладкой поверхностью. В них выделяют четыре зоны: 1) надмембранную — гликокаликс, 2) мембранную, 3) гель-зону — матрикс, 4) зону органелл. Гликокаликс выполняет функцию рецепторных белков, то есть способствует активации тромбоцитов. Мембрана обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с факторами свертывания крови. У внутреннего слоя мембраны располагается каналикулярная система, представляющая собой глубокие инвагинации плазматической мембраны; глубже — в гель-зоне — комплекс микротрубочек и микрофиламентов, содержащих сократительные белки — актин и миозин, обеспечивающие контрактильную функцию. В зоне органелл находятся митохондрии, лизосомы, а также *два вида специфических гранул*. Альфа-гранулы содержат фибриноген, фибронектин, факторы V и VIII, фактор тромбоцита (гепарин-нейтрализующий полипептид), фактор роста. Другой вид гранул представляет собой скопление адениннуклеотидов, ионизированного кальция, гистамина, серотонина и эпинефрина.

Основными физиологическими свойствами тромбоцитов являются: 1) способность к адгезии и агрегации, 2) сорбционно-транспортная функция, 3) способность к адсорбции на поверхности плазменных факторов свертывания крови и их транспорт, 4) ангиотрофическая функция (уменьшение проницаемости капилляров, контакт с эндотелием сосудистой стенки), 5) гемостатическая функция, которая стимулируется фактором ван-Виллебранда, синтезируемым в эндотелии сосудов. Считают, что последний действует как клей между тромбоцитами и коллагеном. На мембране тромбоцитов обнаружены специфические рецепторы для фактора ван-Виллебранда.

Повреждение сосудистой стенки создает условия для контакта тромбоцитов с ее структурными элементами: субэндотелиальным коллагеном, базальной мембраной, фибробластами, гладкими мышечными клетками. Хотя все эти элементы способны вызывать адгезию тромбоцитов, все же самым мощным стимулом для агрегации тромбоцитов является коллаген. При контакте с коллагеном тромбоциты подвергаются структурным и функциональным изменениям, способствующим их адгезии, агрегации и освобождению гранул. Эти изменения рассматриваются как *феномен активации тром-*

боцитов. Активированные тромбоциты приобретают звездчатую форму с нитевидными отростками.

Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальному коллагену способствует высвобождению содержащихся в них аденозиндифосфорной кислоты (АДФ), серотонина, гистамина, адреналина и некоторых других факторов свертывания крови, в частности тромбосана A_2 . Особенно важным представляется выделение АДФ, усиливающей агрегацию тромбоцитов. Вначале она носит обратимый характер (временные гемостатические пробки), в последующем под влиянием тромбина, тромбосана A_2 — факторов необратимой агрегации тромбоцитов, нарастающего содержания АДФ пластинки сокращаются, обеспечивая ретракцию кровяного сгустка.

Освобождающийся из тромбоцитов кальций стимулирует образование эндоперекисей простагландинов, в частности TXA_2 , который является индуктором агрегации тромбоцитов и вазоконстриктором. Это соединение рассматривается как антагонист простаглицлина. *Взаимодействие между TXA_2 и простаглицлином составляет основной механизм модуляции функции тромбоцитов у человека, который в нормальном состоянии предотвращает агрегацию тромбоцитов и образование тромба, а при повреждении эндотелия способствует образованию гемостатической пробки.*

Образовавшийся сгусток крови в месте повреждения сосуда выполняет различные функции: в мелких сосудах эта тромбоцитная масса может приостановить кровотечение, в крупных — агрегированные тромбоциты способны вызвать последующую коагуляцию с помощью фактора III, который располагается на поверхности тромбоцитов и представляет собой фосфолипидный комплекс. Этот феномен имеет исключительно важное значение, так как процесс коагуляции на всех его этапах нуждается в фосфолипидной поверхности.

Таким образом, поверхность тромбоцитов служит как бы гаванью для аккумуляции тромбина, который является потенциальным индуктором агрегации тромбоцитов. Фибрин (конечный продукт коагуляции) цементирует агрегированные тромбоциты.

Свертывающая система является третьим компонентом гемостатического процесса. Свертывание крови протекает по типу каскада, то есть происходит последовательное превращение проферментов (неактивного фактора) в активные ферменты, завершающие образование тромбина (рис. 38). Последний превращает растворенный плазменный фибриноген в нерастворенный белковый фибрин. На разных этапах свертывания крови образуются комплексы, включающие ферменты, субстрат профермента и кофактор. Эти комп-

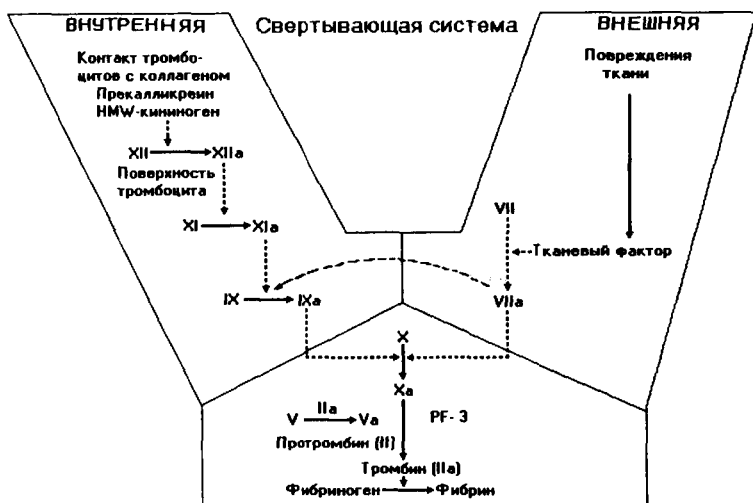


Рис. 38. Механизм свертывания крови (Robbins S., 1992).

лексы концентрируются на фосфолипидной поверхности тромбоцитов и удерживаются вместе с помощью ионов кальция. Тромб имеет тенденцию локализоваться в зоне расположения этого комплекса, то есть на поверхности активированных тромбоцитов.

Важной ключевой реакцией в образовании тромба является превращение фактора X в фактор Xa. В свертывании крови участвуют: 1) плазменные факторы свертывания крови (прокоагулянты), 2) тканевые (сосудистые) и 3) клеточные (тромбоцитарные, эритроцитарные) факторы свертывания крови.

К основным плазменным факторам относятся факторы I, II, III (тромбопластин), IV (ионизированный кальций), VII (фактор Коллера), V, X, XI, XII, XIII.

Тканевыми факторами являются: фактор ван-Виллебранда, синтезируемый в эндотелии сосудов, активаторы и ингибиторы фибринолиза, простагландин — ингибитор агрегации тромбоцитов, субэндотелиальные структуры (особенно коллаген).

Клеточные факторы включают группу коагуляционных тромбоцитарных факторов: 1) фосфолипидный (мембранный) фактор тромбоцитов; 2) белковый антигепариновый фактор; 3) тромбоксан A₂, простагландин TXA₂; 4) эритроцитарный аналог фактора III тромбоцитов (эритропластин, эритроцитин).

Выделяют внутреннюю и внешнюю системы свертывания крови, между которыми существуют сложные взаимоотношения. Внешняя система свертывания крови (быстрая) включается при повреждении кровеносных сосудов, когда из ткани в кровь поступает тканевый тромбопластин. Запуск внутреннего механизма свертывания крови (замедленный) осуществляется за счет форменных элементов, содержащихся в крови или плазме. До активации фактора X и образования протромбинового комплекса эти два механизма действуют раздельно, после чего реализуются по общему пути.

Как только активируется система свертывания крови, формирование тромба должно происходить в месте повреждения сосуда, иначе в процесс может быть вовлечена вся сосудистая сеть. Однако при появлении в кровотоке относительного избытка тромбина происходит раздражение хеморецепторов кровеносного русла, что вызывает активацию механизмов, поддерживающих жидкое состояние крови. Эта так называемая противосвертывающая система имеет рефлекторную природу, и ее эффект связан с выбросом из тканевых источников в кровоток гепарина и активаторов фибринолиза. Гепарин оказывает немедленное антикоагулянтное действие. Он образует комплексы с антитромбином III, тромбином, фибриногеном, которые обладают антикоагулянтной активностью, лизируют нестабилизированный фибрин.

Важное значение в противосвертывающей системе имеет высокая активность фермента — плазмина, который конвертируется из плазминогена под влиянием стрептокиназы и фактора XII, фактора t — PA, который обнаруживается во многих клетках, в том числе и в эндотелиальных. Под влиянием плазмина происходит расщепление фибрина, продукты которого ингибируют агрегацию тромбоцитов и коагуляцию. Плазмин способен разрушать фибриноген и факторы V, VIII.

В нормальной сыворотке имеется сложная система ингибиторов протеолитических ферментов, которые могут нейтрализовать ряд активированных факторов свертывания крови. Наиболее важное значение имеет антитромбин III, он ингибирует тромбин и фактор Xa, а также факторы XIIa, XIa, IXa. Другой естественный антикоагулянт — белок C. Он активируется комплексом тромбин — тромбомодулин на эндотелиальных клетках. Ингибиторами протеолитических ферментов являются также альфа-макроглобулин, альфа-плазмин.

Все указанные компоненты противосвертывающей системы способствуют ограничению коагуляции крови именно в зоне повреждения сосуда. Таковы основные моменты гемостаза.

ТРОМБОГЕНЕЗ

В основе патогенеза тромбоза лежат следующие факторы: 1) повреждение эндотелия, 2) замедление тока крови, 3) вихреобразные движения крови (турбулентное течение крови), 4) гиперкоагуляция крови (повышенная свертываемость крови).

Повреждение эндотелия имеет доминирующее значение в тромбогенезе и может явиться причиной образования тромба. Это достаточно хорошо документируется частотой тромбообразования при изъязвлении атеросклеротических бляшек, особенно в аорте, в местах повреждения стенки сосудов воспалительным процессом. Образование тромба в полостях сердца связано с повреждением эндокарда, может наблюдаться при инфаркте или разных формах миокардита.

Повреждение эндотелия может возникнуть при: 1) гипертонических кризах, 2) реакции антиген — антитело, 3) воздействии бактериальных токсинов, 4) воздействии эндотоксинов, 5) гиперхолестеринемии, 6) воздействии веществ, абсорбируемых из сигаретного дыма, 7) при активации перекисного окисления липидов, 8) при ряде заболеваний (сыпной тиф, бруцеллез, сифилис, ревматизм, инфекционные васкулиты). Следует отметить, что повреждение эндотелия может быть выраженным или неуловимым, даже под электронным микроскопом.

Повреждение эндотелия — важный пусковой момент в тромбообразовании, так как при этом обнажаются структурные элементы субэндотелиальной ткани, обладающие тромбогенным эффектом, особенно коллаген, к которым прилипают тромбоциты (см. рис. 37). Адгезию тромбоцитов усиливает тромбин. Вслед за адгезией в зоне повреждения стенки сосуда развивается агрегация. Из поврежденных эндотелиальных клеток и тромбоцитов выделяется АТФ, под воздействием аденозинтрифосфатазы превращающаяся в АДФ. Последняя также способствует агрегации тромбоцитов при наличии в среде ионов кальция, фактора ван-Виллебранда, фактора XIII (фибринстабилизирующего фактора). Под влиянием тромбина тромбоциты подвергаются вязкому метаморфозу, в процессе которого из тромбоцитов освобождаются факторы свертывания крови: серотонин, гистамин, адреналин. Возникает спазм сосуда. Агрегация тромбоцитов становится необратимой. Параллельно происходит реакция фибринообразования.

Замедление тока крови (стаз) и вихреобразные движения крови также имеют значение в патогенезе тромбообразования. При нормальной скорости тока крови главная

масса клеточных элементов крови располагается по осевой линии. Краевая зона представлена плазмой и единичными лейкоцитами. Замедление тока крови и вихреобразные движения крови: 1) способствуют выходу тромбоцитов в плазменную зону, что создает условия для соприкосновения тромбоцитов с эндотелиоцитами; 2) препятствуют растворению активированных факторов свертывания до субкритических концентраций; 3) тормозят приток ингибиторов факторов свертывания; 4) благоприятствуют агрегации тромбоцитов и образованию фибрина как при замедленном токе крови, так и в зоне тромбоза; 5) способствуют повреждению эндотелия, предрасполагая к депозиции фибрина и тромбоцитов.

Замедление тока крови обычно наблюдается при различных патологических процессах как общего, так и местного характера: например, при декомпенсации сердца, кахексии, аневризме сердца, сосудов; при вынужденном и длительном покое (в послеоперационном периоде) и т. д. Сейчас справедливо выдвигается положение о том, что учащение тромбозов, наблюдаемое в последнее время, связано с расширением хирургических мероприятий, которые неизбежно сопровождаются предписанным или вынужденным покоем. Так, установлено, что у 82% оперированных больных наблюдается замедление тока венозной крови. Вот почему усиленно пропагандируется идея раннего вставания после операций и родов. Замедление тока крови и турбулентность играют несомненную роль в образовании тромба при аневризмах сосудов, часто связанных с их атеросклеротическим поражением.

Повышенная свертываемость крови определяется как изменение механизма свертывания, нарушение взаимоотношения свертывающей и противосвертывающей систем, что приводит к тромбозу. Примером может служить тромбогеморрагический синдром, наблюдаемый при нефротическом синдроме, обширной травме, диссеминированном раке, поздней беременности, сердечной недостаточности. Частота тромбозов у пациентов с диссеминированным раком или при поздней беременности, учащение случаев тромбоза как в венах, так и в артериях у женщин, принимавших длительное время оральные контрацептивы, позволяют рассматривать гиперкоагулопатию как фактор, предрасполагающий к тромбозу. Так, у женщин, принимавших длительное время оральные контрацептивы, повышается концентрация плазменного фибриногена, протромбина, факторов VII, VIII, X при снижении фибринолитической активности. Секрция тромбогенных факторов или абсорбция прокоагулянтов из некротизированных опухолевых клеток у больных диссеминированным раком рас-

смаатривается как фактор, способствующий тромбозу. Следует обращать внимание на увеличение числа тромбоцитов и их вязкости при тех или иных патологических состояниях, особенно при гиперлипидемии.

Обобщая изложенное, можно выделить несколько этапов тромбогенеза:

— I— повреждение стенки сосуда, обуславливающее локальную активацию систем гемостаза;

— II— адгезия тромбоцитов к поврежденному участку стенки сосуда;

— III— скопление и агрегация тромбоцитов у места повреждения стенки сосуда;

— IV — образование тромбина, превращающего фибриноген в фибрин, в нитях которого задерживаются тромбоциты, лейкоциты, эритроциты, что способствует образованию тромба;

— V — ретракция тромба.

Патологическая анатомия. Тромбы могут возникать в любом отрезке сердечно-сосудистой системы: в полостях сердца, артериях, венах, капиллярах. Строение, величина и форма их различны и зависят от места образования. Они могут быть микроскопическими или заполнять всю полость сердца. Тромбы, возникающие в полости сердца и артериях, отличаются от образующихся в венозной системе.

Артериальные тромбы начинают формироваться в зоне повреждения эндотелия, в условиях вихреобразных движений крови, в областях бифуркации и разветвления сосудов. Классический артериальный тромб имеет неровную поверхность, испещрен светло-серыми крапинками и полосками, располагающимися параллельными рядами. Эти полоски известны как линии Цана, формирование которых связано с пульсовыми волнами, отражающими ритмичное выпадение тромбоцитов и фибрина. Тромбы состоят в основном из фибрина, тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов.

В зависимости от строения выделяют белые, красные, смешанные и гиалиновые тромбы. *Белые тромбы* состоят из тромбоцитов, фибрина и лейкоцитов; *красные* — из тромбоцитов, фибрина и эритроцитов; *смешанные*, имеющие слоистое строение — из элементов как белого, так и красного тромба; *гиалиновые* — из фибрина, разрушенных эритроцитов, тромбоцитов и преципитатов плазменных белков.

Артериальные тромбы относятся обычно к белым тромбам (агглютинационный или конгломинационный), которые образуются медленно, в условиях достаточно быстрого тока крови. Как правило, эти тромбы локализуются между трабекулярными мышцами внутренней поверхности сердца, на створках клапанов в аорте. Располагаются обычно пристеночно. При-

стеночные тромбы возникают даже в аневризмах артерий. В более мелких артериях образуются тромбы, закрывающие их просвет полностью (обтурирующие тромбы). Тромбообразование может происходить во всех артериях, но чаще оно наблюдается в коронарных, церебральных, бедренных и мезентериальных.

Венозные тромбы, известные как *флеботромбы*, носят характер окклюзионных и часто закрывают просвет вен на значительном протяжении (рис. 39). Они образуются при быстром свертывании крови в условиях замедленного кровотока. Венозные тромбы относятся к красным, или коагуляционным, тромбам, в которых на поперечных срезах определяются сплетения фибрина. Тромбы богаты эритроцитами. Флеботромбоз чаще наблюдается в венах нижних конечностей: в глубоких венах ног — бедренных, подколенных, реже — в венозных сплетениях, располагающихся вокруг простаты, яичников, матки, в портальной вене.

Коагуляционные тромбы легко отличить от посмертных свертков крови, которые имеют гладкую, блестящую поверхность и не прикрепляются к сосудистой стенке. Они эластичны и напоминают желатинозную субстанцию, могут плавать в просвете сосудистой стенки. Коагуляционные тромбы (венозные) обычно более плотные, компактные, всегда прикреплены к стенке, легко крошатся и ломаются. На поперечном разрезе определяются сплетения бледно-серого фибрина.

В венозных тромбах, особенно в больших, колбасовидных, обычно различают головку, тело, хвост. Головка тромба, как правило, является наиболее светлой и плотной его частью и отличается содержанием большого количества тромбоцитов и лейкоцитов. Обычно головка тромба образуется у места его возникновения, имеет небольшие размеры. Следует отметить, что главную массу тромба составляют тело и хвост. В основе их возникновения лежит преимущественно коагуляция крови. Вот почему тело представляет собой смешанный или красный тромб, а хвост выглядит часто как красный тромб и по своей консистенции напоминает посмертный сверток крови. Хвостовая часть тромба нередко достигает больших размеров, располагаясь по току крови. Например, при локализации головки тромба в углублении клапана бедренной вены тело и хвост могут находиться в наружной или еще выше — в общей подвздошной вене. Нередко хвост может располагаться на протяжении почти всей нижней полой вены. В сложных гемодинамических условиях в сетях венозной системы таза, нижних конечностей, лица и шеи может наблюдаться массовое образование тромбов. При таком мультицентричном возникновении тромбов возможно слияние хвостов, в результате за-

кряваются и те петли, которые оставались до этого свободными.

Как уже отмечалось, тромб состоит обычно из склеенных тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов и фибрина. Однако наблюдаются и отклонения от типовой структуры тромбов. Так, могут формироваться: 1) лейкоцитарные тромбы, состоящие только из лейкоцитов, образующиеся при переливании крови; 2) эритроцитарные (только из эритроцитов), наблюдаемые обычно в условиях неразрешившихся стазов крови, когда эритроциты теряют гемоглобин, набухают и подвергаются агглютинации; 3) коагуляционные (фибринозные), представляющие собой свернувшуюся кровь; 4) гиалиновые (состоящие из



Рис. 39. Венозный тромб, поднимающийся из левой подвздошной вены в нижнюю полую.

компактного фибрина, белков плазмы или тромбоцитов с примесью фибрина). Последние располагаются обычно в сосудах микроциркуляторного русла и обнаруживаются только при микроскопическом исследовании.

Тромбы могут возникать на любом участке сердечно-сосудистой системы — в камерах сердца, аорте, сосудах и капиллярах большого и малого круга кровообращения. В клинко-анатомической практике наибольшее значение имеет тромбообразование в венозной системе и камерах сердца. Очень многие заболевания сопровождаются тромбозом, например атеросклероз, гипертоническая болезнь, септикопиемия, эндокардиты (бактериальные и асептические), отиты, метриты, облитерирующий эндоартерит.

Венозные тромбы могут стать источником тромбоэмболии при отрыве тела или хвоста коагуляционного тромба, располагающегося свободно в просвете сосуда. Эмболизация при артериальных тромбах развивается при отрыве тромба целиком.

Более частое образование тромбоза вен объясняется морфологическими особенностями их стенки. Она, как известно, тоньше артериальных, что способствует более активному всасыванию и проникновению в просвет сосуда тромбогенных веществ, то есть веществ, способствующих тромбозу, которые обычно образуются в периваскулярной ткани при различных патологических процессах. Эта особенность имеет большое клиническое значение. Так, если нагноительные процессы в тканях переходят на стенку аорты или ее ветвей, то возникает опасность тяжелого кровотечения, так как повреждение в артериальной системе сопровождается слабым тромбированием или его отсутствием. В то же время при тех же условиях в венах на участке угрожаемого прорыва всегда образуются тромбы.

Таким образом, существуют различные виды тромбов: 1) белый (агглютинационный), 2) красный (коагуляционный) 3) смешанный, 4) гиалиновый. Выделяют также *локализованный* и *прогрессирующий* тромбы. В первом случае они возникают в артерии и располагаются лишь в месте повреждения эндотелия, а во втором — венозной системе. Особыми видами тромбов являются марантический, опухолевый и септический. *Марантический тромб* наблюдается при истощении, возникает в поверхностных венах конечностей и в синусах твердой мозговой оболочки, является по виду смешанным тромбом. При врастании опухоли в сосуд в нем формируется смешанный тромб (опухолевый). *Септические тромбы* возникают при воспалительных процессах в стенке сосудов, в условиях бактериемии. Такие инфекционные васкулиты наблюдаются при

сыпном тифе, бруцеллезе, сифилисе, ревматизме. У реципиентов аллогенной почки нами описан тромб в магистральном сосуде трансплантата, состоящий исключительно из иммунокомпетентных клеток. Поверхность лимфо-плазмоцитарного тромба покрыта фибрином.

Исход тромбоза. В последующие дни или недели после образования тромба могут развиваться следующие процессы: 1) ликвидация тромба благодаря фибринолитическому процессу; 2) организация и реканализация тромба; 3) прогрессирующее обтурацией важнейших сосудов; 4) тромбозомболия; 5) сморщивание тромба с уменьшением его размеров; 6) септический аутолиз.

В настоящее время используют фибринолитическую терапию тромбозов стрептокиназой или плазминогеном, полученными с помощью генной инженерии. При их применении получен блестящий эффект по предотвращению инфаркта миокарда.

Через несколько дней после образования тромба обычно начинается процесс его организации. Первоначально клеточные элементы тромба распадаются и сливаются вместе с нитями фибрина, превращаясь в гиалиноподобную массу. Со стороны сосуда отмечается пролиферация и вращание в тромботические массы гладкомышечных и мезенхимальных клеток. Появляются также клеточные тяжи, в центре которых возникают щели, которые впоследствии выстилаются эндотелием и превращаются в капилляры (реканализация тромба). При организации тромба гладкомышечные клетки и фибробласты начинают продуцировать коллаген. В исходе пристеночный тромб превращается в фиброзно-мышечную бляшку. При организации обтурирующего тромба может возникнуть реканализация тромба с восстановлением кровообращения.

Клиническое значение тромбоза определяется его локализацией, скоростью образования тромба, состоянием больного. Печальные последствия тромбоза обусловлены двумя причинами: *полным закрытием тромбом просвета сосудов и тромбозомболией.*

Венозные тромбы в месте своего возникновения вызывают боль, эритему и отек. Однако местный отек и ослабление венозного дренажа могут привести к инфицированию кожи и развитию варикозных язв. Тромбоз вен имеет различное клиническое значение, что зависит от его локализации. Так, тромбоз в системе воротной вены ведет к портальной гипертензии и асциты. Тромбоз печеночных вен — к болезни Бади — Киари. Для тромбозов глубоких вен нижних конечностей (например, бедренной, подколенной) и подвздошной вены бо-

лее характерно такое осложнение, как тромбоэмболия. При тромбозе указанных глубоких вен наблюдаются боли, отек в области стоп, лодыжек. Однако в более чем 50% случаев тромбоз нижних конечностей протекает бессимптомно и может быть диагностирован с помощью плетизмографии, контрастной венографии, ультразвуковой диагностики.

Тромбоз вен компенсируется открытием коллатералей. Самое *серьезное осложнение* тромбоза глубоких вен — *тромбоэмболия* легочной артерии и ее ветвей, что является причиной внезапной смерти или инфаркта легкого.

Тромбоз артерий может стать источником тромбоэмболии, а также причиной инфаркта миокарда при обтурации венечных артерий сердца, ишемического инсульта (белого размягчения мозга) при окклюзии сосудов мозга, гангрены конечности при тромбозе, например бедренной артерии.

Факторами риска тромбообразования в венозной сети являются низкая физическая активность, длительный вынужденный покой (например, в послеоперационном периоде), сердечная недостаточность, нефротический синдром, диссеминированный рак, применение оральных контрацептивов, а также послеродовой период. Сердечная недостаточность способствует замедлению венозного тока крови. Травма, операция и ожоги вызывают снижение физической активности, повреждение сосудов, высвобождение тканевых прокоагулянтов и снижение активности активатора плазминогена. У больных раком, особенно при неоплазме брюшной полости (например, карциноид поджелудочной железы), также наблюдается предрасположенность к тромбозу вен, причем характерно образование «мигрирующего тромбофлебита», в развитии которого играют роль возраст, хирургическое вмешательство, прикованность к постели, развитие гиперкоагуляции, связанной с выделением опухолевыми клетками прокоагулянтов.

Образование артериальных тромбов наблюдается при инфаркте миокарда, ревматическом поражении сердца, атеросклерозе, аневризме аорты и других крупных артерий. Инфаркт миокарда обычно сочетается с повреждением эндокарда, особенно левого желудочка, что способствует образованию тромба. Преклонный возраст, вынужденный покой и нарушение циркуляции крови усиливают возможность образования тромба.

Опасность артериальных тромбов заключается не только в обтурации сосудов, но и в возможности развития тромбоэмболий в сосудах жизненно важных органов: мозга, почек, нижних конечностей, селезенки. Следует отметить, что тромбоз может наблюдаться не только при перечисленных патологи-

ческих процессах, но и у практически здоровых людей, особенно при сидячем их образе жизни.

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Тромбоз микроциркуляторного русла, или диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), — это патологический процесс, который характеризуется образованием множественных мелких тромбов в микроциркуляторном русле, геморрагическим диатезом и склонностью к кровотечениям. ДВС-синдром возникает в результате активации свертывающей системы крови, которая способствует выпадению фибрина во всем микроциркуляторном русле.

Этиология и патогенез. ДВС-синдром является осложнением различных болезней и патологических процессов, таких, как:

1) осложнения беременности: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, длительное пребывание мертвого плода в утробе матери, септический аборт, эмболия околоплодными водами, токсемия (гестозы);

2) инфекции (сепсис, менингококкемия, малярия);

3) опухоли: карцинома поджелудочной железы, простаты, легких, желудка; острая промиелоцитарная лейкемия;

4) массивное повреждение тканей (травма, ожог, обширные хирургические вмешательства);

5) разнообразные процессы: переливание несовместимой крови, шок, васкулиты, болезни печени.

В основе развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови лежит тот же механизм, что и при тромбозе: 1) высвобождение тканевого фактора в циркулирующую кровь (внешний механизм свертывания), 2) активация внутреннего механизма, 3) замедление тока крови и стаз, 4) дефект в образовании активированных факторов свертывания крови, 5) недостаточность фибринолиза.

Освобождение тканевого фактора при ДВС-синдроме наблюдается, например, из плаценты при осложнениях беременности, из мертвого плода, из цитоплазматических гранул лейкозных клеток при промиелоцитарной лейкемии, из опухолевых клеток муцинсекретирующих аденокарцином. Коагуляция может быть активирована диффузным повреждением эндотелия артериол и капилляров, наблюдаемым при отложении комплекса антиген — антитело, гипертермии, васкулитах, воздействии эндотоксинов микроорганизмов. Повреждение эндотелия может происходить также при шоке, гипоксии, аци-

дозе. Как уже отмечалось, повреждение эндотелия, с одной стороны, способствует агрегации тромбоцитов (в результате обнажения коллагена), с другой — активации фактора XII.

При ДВС-синдроме независимо от механизма развития наблюдаются: 1) повсеместное отложение фибрина в микроциркуляторном русле, что приводит к ишемии органов, тканей и гемолизу, так как эритроциты, проходя через нити фибрина, повреждаются (микроангиопатическая гемолитическая анемия); 2) геморрагический диатез в результате снижения числа тромбоцитов и факторов свертывания. Следует отметить, что плазмин не только расщепляет фибрин (фибринолиз), но и переваривает факторы V и VII, снижая их концентрацию. Продукты распада фибрина, образуемые вследствие фибринолиза, оказывают ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов, обладают антитромбиновой активностью и снижают полимеризацию фибрина.

Патологическая анатомия. Морфологические изменения при ДВС-синдроме определяются распространенностью тромбообразования в микроциркуляторном русле и выраженностью геморрагий. Микротромбы образуются главным образом в артериолах и капиллярах почек, надпочечников, головного мозга, сердца. В процесс может вовлекаться также микроциркуляторное русло легких, печени, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

В сосудистых клубочках почек тромбы мелкие, чисто фибриновые. Вокруг них отмечается реактивное набухание клеток эндотелия или очаговый гломерулит. Возникающая ишемия вызывает микроинфаркты в корковом слое почек. В более тяжелых случаях может развиваться двусторонний кортикальный некроз почек. При ДВС-синдроме микроинфаркты могут возникать в головном мозге. Обычно они окружены фокусами выраженных кровоизлияний. Подобные изменения встречаются в сердце и гипофизе. Предполагают, что ДВС-синдром может лежать в основе послеродового некроза гипофиза, описанного Сихеном. При токсикозах беременности развивается тромбоз капилляров плаценты и повреждение сосудистой стенки. Почти все ворсинки лишены синцитиотрофобласта. При ДВС-синдроме геморрагии наблюдаются не только вокруг фокусов инфарктов, но и повсеместно в виде петехий и экхимозов в коже, серозных оболочках, эпикарде, эндокарде, легких и слизистых оболочках мочевыводящих путей.

Клиническая картина. Выделяют острый, подострый и хронический ДВС-синдром. Парадоксальным клиническим симптомом при ДВС-синдроме является тенденция к кровотечению на фоне распространенной коагуляции в микроциркуля-

торном русле. Острый ДВС- синдром (например, при осложнениях беременности) отличается преобладанием геморрагического диатеза и кровотечением. Для хронического ДВС- синдрома характерны осложнения, связанные с тромбозом, например при опухолях.

Клинические проявления могут быть минимальными или лежать в основе шока с острой почечной недостаточностью, диспноэ, цианоза, судорог и комы. Опасны такие проявления ДВС- синдрома, как геморрагии в жизненно важные органы, кровотечения в желудочно-кишечный тракт, мочевыводящую систему.

Прогноз ДВС- синдрома довольно переменчивый и зависит от локализации процесса, степени внутрисосудистого свертывания, активности моноцитарно-макрофагальной системы, степени фибринолиза.

ЭМБОЛИЯ

Эмболия (от греч. embullo — вбрасываю, вталкиваю) — это перенос током крови плотных, жидких и газообразных частиц и закупорка ими сосуда с нарушением кровообращения. Следует отметить, что расстройства кровообращения, которые возникают при эмболии, связаны не только с механической закупоркой сосудов, но и с рефлекторным спазмом сосуда на участке закупорки. В результате такого рефлекторного спазма эмбол часто выглядит насильственно вколоченным в сосуд. При этом спазм может распространяться не только по протяжению пораженного сосуда и его коллатералей, но и за пределами данного сосудистого бассейна, например в парном или другом каком-нибудь органе. Таковы рено-ренальные рефлексы, когда внезапно возникающие расстройства кровообращения в одной почке (например, при эмболии) обуславливают аналогичные расстройства в другой. Тромбоэмболия легочной артерии в результате раздражения нервно-рецепторного аппарата интимы легочной артерии вызывает рефлекторный спазм коронарных сосудов и остановку сердца (пульмокоронарный рефлекс). В основе таких внутриорганных и межорганных рефлекторных расстройств при эмболии лежит общность иннервации.

В отличие от тромбоза, который является и физиологическим процессом, эмболия наблюдается исключительно при патологических условиях.

Частица плотного вещества, жидкости или газа, переносимая током крови, называется эмболом. Эмболия может наблюдаться и в лимфатических сосудах и чаще возникает при

перемещении оторвавшихся частей тромбов (тромбоэмболия).
Описаны различные виды эмболий:

I. По месту в кровеносной системе: 1) эмболия малого и большого круга кровообращения, 2) эмболия системы воротной вены (редкая форма);

II. По направлению тока крови: 1) прямая (по току крови), 2) ретроградная (против тока крови, обычно в нижней полой вене), 3) парадоксальная (эмбол проникает из вен большого круга в его артерии, минуя малый круг кровообращения: через овальное окно между предсердиями, боталлов проток, артериовенозные анастомозы легких);

III. По строению частиц (эмболов): 1) тромбоэмболия, 2) жировая, 3) воздушная, 4) газовая, 5) тканевая (комплексы клеток), 6) бактериальная (колонии микробов), 7) эмболия животными паразитами, 8) инородными телами.

Пути распространения эмболов обычно соответствуют направлению движения крови (или лимфы), то есть все частицы — эмболы — обычно двигаются по току крови. Например, если эмболы попадают в систему нижней или верхней полой вены, то они продвигаются и могут застрять в сосудах легких. В большом круге кровообращения они двигаются от левого сердца к периферии и застревают в коронарных сосудах сердца, сосудах мозга, селезенки, желудочно-кишечного тракта. При этом возникает прямая эмболия. Подобный путь перемещения эмболов является правилом. Однако из него имеются два исключения:

— первое — это ретроградная эмболия, возникающая при резком венозном застое или при обратном токе крови по вене. Место развития ретроградной эмболии — нижняя полая вена, реже — печеночная вена. При подобном явлении у больного обычно имеется недостаточность трехстворчатого клапана. Эмболы двигаются против тока крови, они крупные, тяжелые, чаще ими являются оторвавшиеся тромбы, возникшие в венах шеи или камерах правого сердца. Спускаясь вниз, эмболы могут закупоривать печеночные, почечные или поддошные вены;

— второе — это парадоксальная эмболия. Под этим подразумевается непосредственное попадание эмбола из вен большого круга кровообращения в артерии этого же круга. Эмбол в таком случае обходит малый круг кровообращения.

Парадоксальная эмболия может наблюдаться:

1) при незаращении овального окна в межпредсердной перегородке. Считается, что овальное окно остается открытым у 15—20% людей. Однако парадоксальная эмболия встречается гораздо реже — в 1,2% от всех эмболий. Это объясняется тем, что для перехода крови (и эмболов) из правого пред-

сердца в левое необходим застой крови в правом предсердии (повышение внутрипредсердного давления);

2) при незаращении артериального (боталлова) протока между легочной артерией и аортой;

3) при переходе эмболов по артериовенозным анастомозам легких, активно функционирующим при некоторых патологических состояниях.

Большое значение в возникновении эмболии имеет архитектура сосудов. Так, эмболия левой почки отмечается чаще, чем правой, потому что левая почечная артерия отходит от аорты под более острым углом. Полагают, что чем меньше угол отхождения артерии от более крупного ствола, тем легче и чаще попадает в нее эмбол. По этой же причине, вероятно, эмболия левого полушария головного мозга наблюдается чаще, чем правого.

Направление движения эмболов, по-видимому, зависит отчасти от воздействия силы тяжести. Так, эмболия чаще обнаруживается в нижней половине тела; эмболия ветвей брюшной аорты встречается чаще, чем эмболия артерий мозга. В легких эмболы чаще наблюдаются в нижних долях, чем в верхних. Имеет значение также большая интенсивность (масса) струи крови.

ТРОМБОЭМБОЛИЯ

Большинство тромбов в нормальных условиях подвергается организации. Однако при снижении скорости кровотока, изменении физико-химических и биохимических свойств крови тромбы нередко быстро растут. Такие тромбы по своей сущности являются аксиальными, то есть почти свободными. В связи с этим достаточно слабого толчка в виде некоторого увеличения скорости тока крови, чтобы оборвать микроскопические крепления, связывающие такой тромб со стенкой сосуда. Оторвавшиеся частицы хвоста тромба или даже тела также могут явиться причиной эмболии. Тромб, рыхло связанный с местом своего прикрепления, может оторваться и превратиться в эмбол при внезапном повышении внутрибрюшинного и внутригрудного давления (например, при дефекации, кашле), при ускорении кровотока в связи с физической нагрузкой, лихорадкой, при смене положения тела. Отрыву внутрисердечного тромба способствует усиление сердечных сокращений. Таким образом, эмболом может быть тромб или его часть, оторвавшаяся от стенки сосуда или от основной массы тромба.

Тромбоэмболия — наиболее частый вид эмболии. Тромбы

обычно отрываются в начале своего образования, а также позднее — при асептическом или септическом их расплавлении. Место развития подобных эмболий — как малый, так и большой круг кровообращения. Отрыв венозных тромбов происходит гораздо чаще (в 60—70% случаев тромбоэмболий), чем отрыв сердечных или артериальных тромбов (около 40%). Самым частым источником тромбоэмболий являются тромбы, образующиеся в венах большого круга кровообращения, главным образом в системе нижней полой вены.

Величина отрывающихся частиц разная. Артериальные эмболы небольшие, ими часто бывают мелкие «тромбы-бородавки», возникающие при клапанном или парietальном эндокардите. Венозные эмболы достигают огромных размеров. Ими могут быть ветвящиеся слепки вен малого таза. По форме венозного эмбола в ряде случаев можно решить, откуда он оторвался. Иногда вокруг эмбола, на концах его, то есть по току и против тока крови, возникает вторичный коагуляционный тромбоз. В результате эмбол окутывается рыхлыми, более светлыми тромботическими массами. В таких случаях трудно дифференцировать тромбоэмбол от первичного тромба.

Клиническое значение тромбоэмболии зависит от локализации, калибра, общего объема сосудов, выключенных из кровообращения. Массивная тромбоэмболия крупных сосудистых стволов, например легочной артерии, или сосудов жизненно важных органов может стать причиной внезапной смерти. Большое клиническое значение имеют тромбоэмболии артерий головного мозга с развитием ишемического инсульта и параличей, селезеночных или почечных артерий с развитием в них инфарктов, тромбоэмболия артерий брыжейки с клинической картиной абдоминальной ишемии, гангреней кишечника и перитонитом.

Острая непроходимость магистральных артерий конечностей проявляется исчезновением пульса, снижением температуры кожи дистальнее зоны окклюзии, острой болью, нарушением чувствительности кожи, отеком, цианозом. Реальна угроза развития гангрены конечностей.

Венозные эмболы, попадающие в артерии, часто задерживаются в местах деления крупной артерии на две более мелкие ветви. При этом эмбол перегибается и закрывает обе отходящие ветви («тромб-наездник»). Такие эмболы, часто наблюдаемые в ветвях легочной артерии, быстро вызывают свертывание крови вокруг себя и полную закупорку просвета сосудов, что является причиной внезапной смерти.

Тромбоэмболии артериальной системы приводят к инфарктам. Наиболее опасны инфаркты, возникающие при: 1) эм-

болии сосудов головного мозга с развитием параличей или с быстрым смертельным исходом, 2) эмболии венечных артерий сердца, вызывающей инфаркт миокарда, 3) эмболии ветвей брюшной аорты с некрозом кишки и перитонитом.

Помимо механической закупорки сосуда эмболия опасна возникновением рефлекторного его спазма. Поэтому последствия тромбоэмболии сосуда намного тяжелее, чем при перевязке его лигатурой. Если эмболом служат частички септически расплавленной тромба, имеется опасность развития вторичных гнойников в разных участках тела. Ведущее значение при тромбоэмболиях имеют коллоидно-химические факторы, касающиеся процессов ретракции тромбов и смачиваемости сосудистой стенки. При малой смачиваемости сосудистой стенки сверток крови не отделяется от нее. Выделение большого количества сыворотки тромбом способствует отодвиганию его от стенки сосуда. В результате тромб становится плавучим.

Состояние, при котором отмечается повышенная склонность к внутрисосудистому тромбообразованию и повторным тромбоэмболиям, называют тромбоэмболической болезнью.

Тромб-эмбол, фиксированный в сосуде, подвергается тем же превращениям, что и обычный тромб: организации, васкуляризации, реканализации, обызвествлению, расплавлению и т. п.

Наибольшее практическое значение имеет эмболия ствола легочной артерии и ее основных ветвей, так как это одна из наиболее частых причин внезапной смерти. По уровню поражения выделяют тромбоэмболию легочного ствола и главных легочных артерий (массивная тромбоэмболия, тромбоэмболия долевых, сегментарных и мелких ветвей). Тромбоэмболии легочной артерии предшествует тромбообразование в венах большого круга кровообращения или в правых полостях сердца. Тромбоэмболия периферических разветвлений легочной артерии наблюдается при тромбоэндокардитах правого сердца, тромбфлебитах в системе печеночных вен, а также при тромбозе в системе геморроидальных вен и вен нижних конечностей. При этом наибольшее значение имеет тромбоз глубоких вен стопы и голени, так как тромбы, возникающие в поверхностных венах бедра и голени, как правило, не дают эмболии.

В основе тромбоэмболии большого круга кровообращения лежит клапанный тромбоэндокардит, а также пристеночное тромбообразование в левом сердце. Наиболее часто тромбоэмболии наблюдаются в сосудах селезенки, в средней артерии мозга, печеночных и брызжеечных артериях.

ЖИРОВАЯ ЭМБОЛИЯ

Жировая эмболия — это закупорка сосудов каплями жира, который, как правило, представляет собой жир собственного тела. Реже жировая эмболия обусловлена инородным жиром, то есть вводимым извне в различные органы с диагностической или терапевтической целью (например, в качестве растворителя лекарственных или контрастных веществ).

В большинстве случаев жировые эмболии связаны с травматическим повреждением подкожной жировой клетчатки и трубчатых костей. При этом мелкие капли жира попадают в вены, отсасывающие кровь от разных отделов тела (вены костей при переломах зияют, так как стенка вен прикреплена к костным перегородкам). Капли жира вместе с венозной кровью попадают в легкие и легко проходят их благодаря своим физико-химическим свойствам (скользящая поверхность, эластичность, свободное изменение формы). Заполнение жиром около 75% просвета сосуда в легких (рис. 40) приводит к быстрой смерти. В иных условиях капли жира попадают в большой круг кровообращения и разносятся по разным органам. Жировая эмболия может воз-

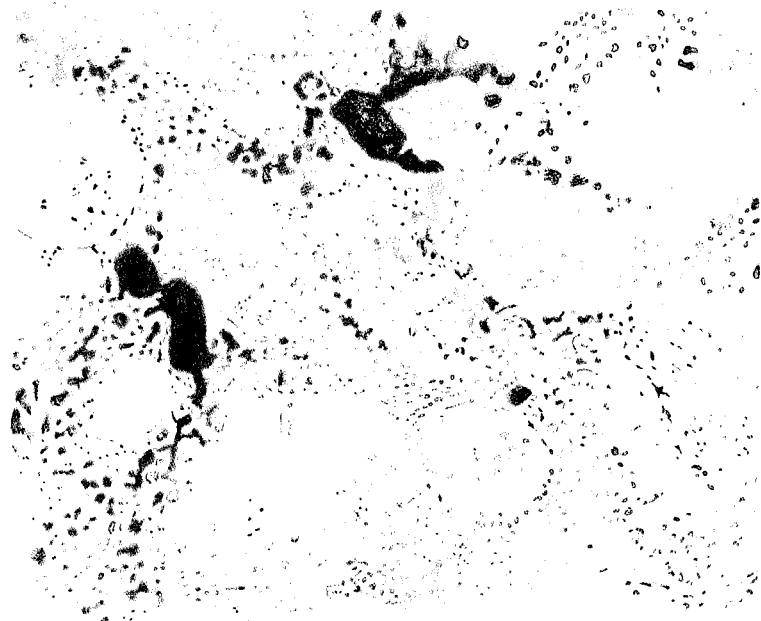


Рис. 40. Жировая эмболия легких.

никнуть при сильном сотрясении скелета или жировых депо без видимых анатомических изменений, например при падении с высоты без переломов, при незначительной травме костного мозга (при пункциях его с диагностической целью). Чаще эмболия возникает при закрытой травме. Это связано с тем, что жир оказывается замкнутым в пространстве и под давлением, что способствует, вернее, облегчает поступление жира в вены.

В зависимости от момента травмы жировая эмболия может быть *немедленной* (сверхранней), *ранней и поздней*, то есть *замедленной*. Если момент эмболии почти совпадает с моментом травмы, то в этих случаях говорят о *немедленной, сверхранней эмболии* (несколько секунд, минут). При *ранней эмболии* между моментом жировой эмболии и травмы проходит несколько часов; при *поздней* — до нескольких дней или даже недель. Сверхранные и ранние формы жировой эмболии характерны для травм подкожной жировой клетчатки, поздние — для травм трубчатых костей.

Клиническая картина жировой эмболии разнообразна и зависит от количества жира, поступившего одновременно в ток крови, общей продолжительности процесса и локализации эмбола. Так, для жировой эмболии малого круга кровообращения характерны острая легочная недостаточность и асфиксия. При жировых эмболиях большого круга кровообращения возникают симптомы мозговой недостаточности, сердечной слабости. Особенно опасны жировые эмболии центральной нервной системы. Кроме того, повышается температура тела, появляются петехиальные высыпания на коже и слизистых оболочках.

Первый и часто единственный результат резорбции жира из очага — эмболия малого круга. Эмболия большого круга, как правило, является вторым этапом. Следовательно, основная масса жира, прежде чем попасть в большой круг, проходит малый круг кровообращения. При этом если в кровь попадает небольшое количество жира, то он подвергается расщеплению. Часть жира, попавшего в легкие, всасывается лимфатической системой.

На возникновение жировой эмболии и тяжесть течения влияют также возраст, состояние здоровья, в частности состояние сердца и легких. Если у человека здоровое сердце, то силой сердечных сокращений эмболы из малого круга продвигаются в систему большого круга кровообращения. При сердечных заболеваниях закупорка значительного количества капилляров малого круга не дает возможности ослабленному сердцу с достаточной быстротой преодолеть это препятствие. В результате наступает расширение и паралич сердца рань-

ше, чем жир силой сердечных сокращений продвинется в систему большого круга. Вот почему жировая эмболия большого круга кровообращения наблюдается чаще у крепких и здоровых молодых людей. При закупорке эмболом сосуда в ткани возникают дегенеративно-некротические изменения.

Жировая эмболия может быть и спонтанной, возникающей при резком ожирении печени. Капельки жира, сливаясь, образуют жировые кисты, деструкция которых способствует попаданию жира в кровь.

Жировая эмболия может быть установлена только при микроскопическом изучении тканей, а также косвенно — при клиническом обследовании больного (жировые капли попадают в мочу).

Опасна жировая эмболия мозга, обуславливающая острую рефлекторную недостаточность сердца, мелкие очаги некроза и кровоизлияний в ткани мозга, на слизистой оболочке желудка, в коже. В исходе жировой эмболии капли жира омыляются и рассасываются фагоцитами.

Этот вид эмболии легких может осложниться пневмонией. У детей жировая эмболия наблюдается гораздо реже, что, очевидно, связано с преобладанием у них красного костного мозга над желтым.

ВОЗДУШНАЯ ЭМБОЛИЯ

Воздушная эмболия возникает при попадании в вены воздуха. Это случается при травмах или хирургических операциях с повреждением вен, в которых отрицательное давление крови способствует засасыванию атмосферного воздуха (вены, расположенные близко к сердцу, например шейные). Описаны воздушные эмболии через вены матки, зияющие после родов, через вену на дне язвы желудка. У маленьких детей при резком кашле (корь, коклюш) могут возникать разрывы альвеолярных перегородок с развитием воздушной эмболии головного мозга. К воздушной эмболии могут привести ошибки, допущенные при внутривенных вливаниях лекарственных веществ.

Клиническая картина воздушной эмболии зависит от количества и темпа поступления воздуха. Медленное введение его в вену не вызывает резких функциональных расстройств, а быстрое (даже небольшого количества воздуха) — приводит к смерти от закупорки сосудов. Своеобразен механизм закупорки сосудистого русла воздухом. Он скапливается в виде пузыря в правом сердце, прикрывает устье легочной артерии и нарушает кровообращение, не проникая в артерию. Если

же воздух попадает в сосуды в виде мелкопузырчатой смеси, он поступает в капилляры легких и, вызвав кратковременную закупорку, быстро рассасывается, не приводя к осложнениям.

ГАЗОВАЯ ЭМБОЛИЯ

Газовая эмболия развивается при высвобождении газов крови, бывших до того в растворенном состоянии, и закупорке сосудов пузырьками газа. Наблюдается главным образом при резком снижении давления наружной среды на тело человека или животного. Кровь при этих условиях как бы вскипает. Классическим примером газовой эмболии является так называемая кессонная болезнь, когда человек работает в условиях повышенного атмосферного давления. Кровь его при этом растворяет атмосферные газы в большем количестве, чем в норме. Быстрый переход в условия с нормальным атмосферным давлением способствует освобождению из крови газообразных масс азота, углекислоты, кислорода. Кислород быстро растворяется, так что закупорка капилляров происходит главным образом пузырьками азота. Газовая эмболия наблюдается в большом круге кровообращения.

Клинически газовая и воздушная эмболии могут проявляться одинаково: на первый план выступают признаки резкой асфиксии, бледность кожных покровов, цианоз, судороги, потеря сознания и т.п. Эмболы могут привести к развитию очаговых некрозов в мозге, в хорошо васкуляризированных костях, сердце и в других органах и тканях. В легких могут возникнуть отек, геморрагии, очаговые ателектазы или эмфизема, которые способствуют развитию респираторного дистресс-синдрома. В менее тяжелых случаях появляются болевые ощущения и симптомы расстройства кровообращения с выпадением функции соответствующего органа.

Газовая эмболия лежит в основе так называемой болезни авиаторов, когда при подъеме на большие высоты массы альвеолярного воздуха диффундируют в капиллярную систему малого круга. Опасности газовой эмболии подвергаются пассажиры самолетов, космонавты при авариях и разгерметизации кабин, а также водолазы, работавшие под водой и быстро поднятые на ее поверхность.

Газовая эмболия может наблюдаться также при анаэробной гангрене. Существует мнение, что именно газовая эмболия жизненно важных органов является причиной смерти при этой инфекции.

ТКАНЕВАЯ ЭМБОЛИЯ

Тканевая эмболия наблюдается при внедрении и перемещении в сосудах комплексов клеток или кусочков ткани или органа. Так, возможны отрывы и переносы с кровью частей клапанов сердца при язвенном эндокардите, кусочков разных тканей при травмах, клеток опухолей, прорастающих сосудах. Такая эмболия может быть вызвана кристаллами холестерина при язвенном атеросклерозе.

Особенно опасно распространение по сосудам клеток злокачественных опухолей — метастазирование (от греч. *metastatis* — перемещение), а также метастазирование гнойного процесса при эмболии продуктами клеточного распада.

Важное клиническое значение имеет эмболия *околоплодными водами*, так как она всегда приводит к летальному исходу, непредсказуема и непредотвратима. Наблюдается, как правило, у рожениц старшего возраста и многорожавших. Характеризуется внезапным появлением диспноэ, цианоза, геморрагий, коллапса. Очень часто судороги заканчиваются комой. Терапия чаще малоэффективна, летальность наблюдается в 85—90% случаев.

При вскрытии умерших от эмболии околоплодными водами в легочных капиллярах и артериолах обнаруживаются чешуйки эпителия кожи плода, обрывки волос, жир, слизь, поступившие, по-видимому, из желудочно-кишечного тракта. Наличие указанных веществ — классический признак эмболии околоплодными водами. В мелких сосудах матки, легких, почек, щитовидной железы и в миокарде выявляются фибриновые тромбы, свидетельствующие о развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Патогенез эмболии околоплодными водами неясен. Предполагают, что в основе ее развития лежит инфузия амниотической жидкости в кровь через вены эндоцервикса (шейки матки), маточно-плацентарной площадки, при разрывах тела матки и шейки. Ранее предполагали, что чешуйки эпителия кожи, попадающие в легочные сосуды, обуславливают их спазм. Однако в настоящее время установлено, что в амниотической жидкости имеются вазоактивные вещества, такие, как простагландины, которые и вызывают спазм сосудов легких. Кроме того, в амниотической жидкости обнаружены тромбогенные факторы, способствующие внутрисосудистой коагуляции крови с развитием ДВС-синдрома.

БАКТЕРИАЛЬНАЯ ЭМБОЛИЯ

Бактериальная эмболия связана с внутрисосудистым перемещением колоний микроорганизмов и наблюдается при наличии в организме какого-либо инфекционно-воспалительного процесса, гнойного расплавления тромба, при септическом эндокардите. Бактериальная эмболия отмечается при закупорке сосуда лишь целой колонией микробов (рис. 41). Циркуляция отдельных бактерий в крови к эмболии не относится — это бактериемия. Бактерии могут вызвать эмболию тогда, когда они агглютинированы. В результате бактериальной эмболии возникает генерализация (распространение) соответствующего инфекционного процесса или местное расстройство кровообращения.

ЭМБОЛИЯ ПАРАЗИТАМИ

Эмболия паразитами встречается редко. Эмболами могут быть аскариды, пузырь эхинококка, печеночная двуустка и др. Например, аскариды могут проникнуть в кровеносный сосуд следующим путем: двенадцатиперстная кишка — желчные пути — абсцесс печени, сообщающийся с кровеносным сосудом (гнойное расплавление стенки вены) — крупные вены — правое сердце — устье легочной артерии (место остановки эмбола).

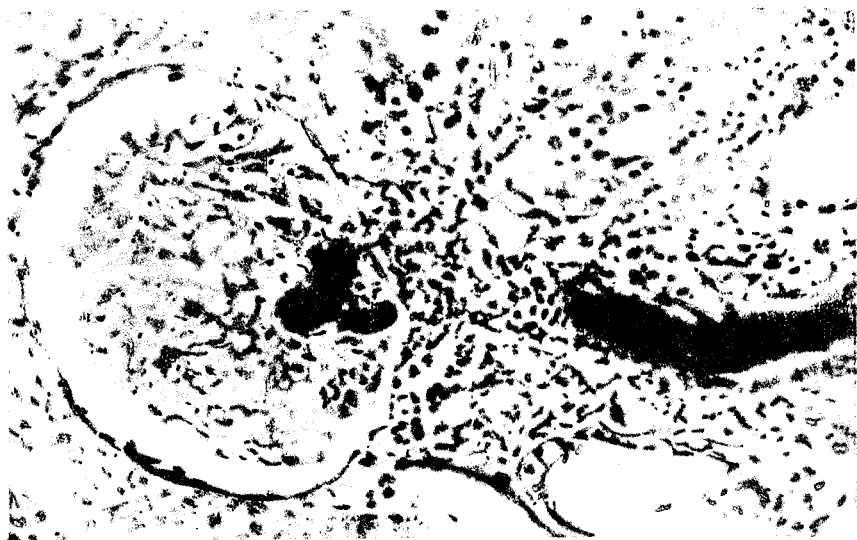


Рис. 41. Бактериальная эмболия в сосудах почки.

ЭМБОЛИЯ ИНОРОДНЫМИ ТЕЛАМИ

Эмболия инородными телами — тоже редкая разновидность эмболий. Она возможна при ранениях, особенно огнестрельных, и рваных ранах крупных вен. В качестве эмболов описаны пули, мелкие осколки снарядов, обрывки одежды.

ПОСЛЕДСТВИЯ ЭМБОЛИИ

Эмболия, независимо от ее вида, приводит к нежелательным последствиям, основными из которых являются:

1) стойкое выпадение функций и очаговые некрозы в различных органах, кровообращение которых нарушено (серое размягчение головного мозга, инфаркт миокарда, гангрена конечностей);

2) развитие метастазов опухолевого или воспалительного процесса;

3) эмболия может быть причиной смерти, особенно при рефлекторном спазме сосудов жизненно важных областей кровеносной системы (опасна эмболия легочной артерии).

Расстройство кровообращения при эмболии может быть компенсировано развитием окольного (коллатерального) кровообращения в обход сосуда, просвет которого закрыт эмболом.

Для исхода эмболии важное значение имеет общее состояние организма, его способность компенсировать нарушение кровообращения и дыхания.

ШОК

Шок — это патологический процесс, характеризующийся резким уменьшением кровоснабжения тканей, неадекватным уровнем обменных процессов. Шок рассматривается как реакция организма адаптивного характера, как пассивная защита, направленная на сохранение жизни при воздействии различных экстремальных факторов. Он сопровождается гипоксией и угнетением функций организма.

Этиология и патогенез. Причины, вызывающие шок, разнообразны. В связи с этим выделяют следующие виды шока: 1) травматический, 2) кардиогенный, 3) гемотрансфузионный, 4) инфекционно-токсический, 5) анафилактический, 6) гиповолемический, 7) нейрогенный шок.

Травматический шок возникает при механической травме; *кардиогенный* — при инфаркте миокарда, аритмиях, тампонаде сердца, эмболии легочной артерии; *гемотрансфузионный и*

посттрансфузионный — при переливании несовместимой крови; *инфекционно-токсический* (эндотоксический, септический) — при бактериальных инфекциях, вызываемых грамотрицательными и грамположительными бактериями; *гиповолемический* — в результате кровотечения, при потере значительного количества жидкости (при неукротимой рвоте, диарее, ожогах); *нейрогенный* — при анестезиях, повреждении спинного мозга.

Механизм развития шока сложен (рис. 42). В основе *кардиогенного шока* лежит резкое снижение насосной функции миокарда вследствие его повреждения или сдавления сердца при гемотораксе. Патогенетическим механизмом *гиповолемического шока* является уменьшение объема циркулирующей крови или плазмы. При этом снижается сердечный выброс, развивается гипотензия, уменьшается перфузия тканей и возникает гипоксия клетки. Механизм развития *токсико-инфекционного шока* более сложный и изучен недостаточно. В большинстве случаев он вызывается грамотрицательными бактериями, вырабатывающими эндотоксин (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*). В связи с чем этот шок называют еще *эндотоксическим*. В противоположность гиповолемическому и кардиогенному шоку при септическом шоке сердечный выброс вначале не снижается. Однако периферическое сопротивление системы кровообращения снижено благодаря вазодилатации артериол, связанной с освобождением вазоактивных медиаторов, таких, как кинин, активные вещества тромбоцитов. Не исключен и прямой токсический эффект на сосуды. В результате вены, относящиеся к емкостным сосудам, переполняются кровью, приводя к резкому снижению кровенаполнения на периферии. Секвестрация большого объема крови в емкостных сосудах (венах) уменьшает возврат венозной крови к сердцу. В итоге снижается сердечный выброс с падением артериального давления. Кроме того, эндотоксины или другие бактериальные токсины могут вызвать повреждение эндотелия сосудов, что приводит к активации как внутреннего, так и внешнего механизма свертывания крови, к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, которое еще более усиливает тканевую гипоксию. Эндотоксины, активируя комплемент, генерируют образование многих факторов, включая и те, которые повышают проницаемость сосудов и притягивают нейтрофилы, которые могут оказывать дополнительное токсическое и вазоактивное действие.

Недавно установлено, что активация эндотоксином мононуклеарно-фагоцитарной системы приводит к выделению интерлейкина-1, который действует на ряд органов, включая эн-

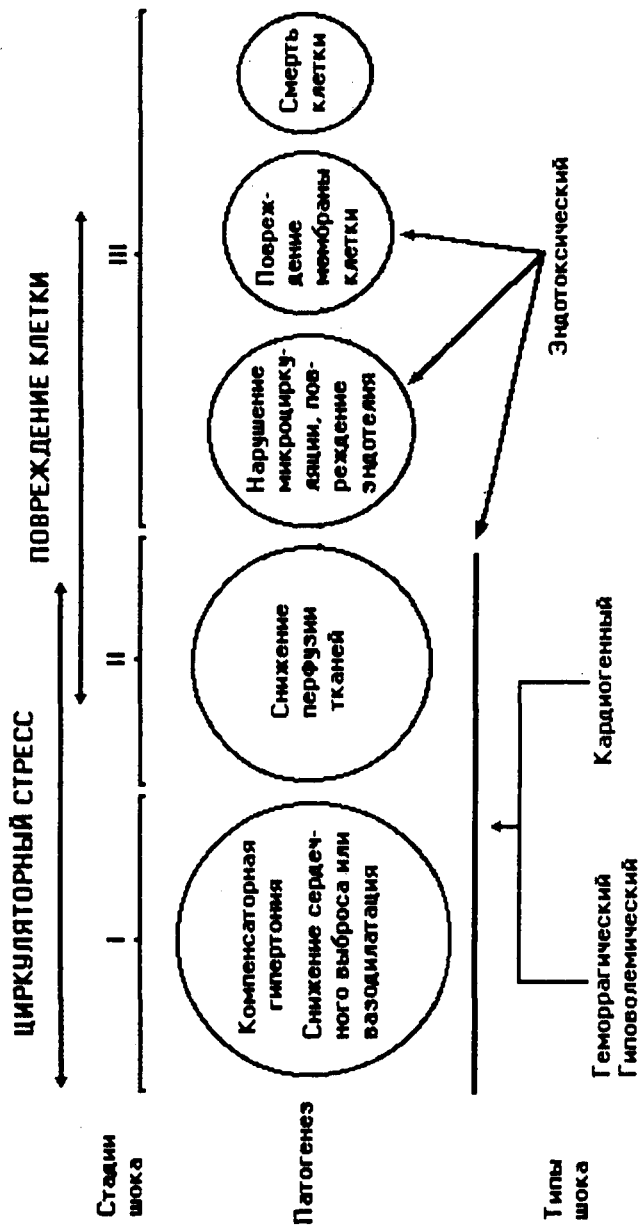


Рис. 42. Патогенез и стадии развития шока (Wingaarden R., 1985).

докринный отдел поджелудочной железы, мышцы, гипоталамус. При этом усиливается секреция глюкагона и инсулина, катаболизм мышечных белков, развивается лихорадка.

Септический шок сопровождается нарушением распределения крови, активацией эндотоксином воспалительного и иммунного ответа, а также прямым токсическим повреждением клеток и тканей.

Стадии шока. Шок относится к прогрессирующему патологическому процессу, который может привести к смерти. В его развитии выделяют три стадии:

— I— начальная, непрогрессирующая стадия, при которой активируются компенсаторные механизмы и сохраняется перфузия жизненно важных органов;

— II— прогрессирующая стадия, характеризующаяся гипоперфузией и появлением дисбаланса между уровнями кровоснабжения и обменных процессов;

— III— необратимая стадия, при которой развиваются тяжелые и необратимые повреждения клеток и тканей. При этой стадии, даже если и корригируется гемодинамика, спасти жизнь человека не удастся.

В первой фазе (ранний шок) для поддержания нормального сердечного выброса и артериального давления подключаются нейрогуморальные механизмы, такие, как 1) рефлекс барорецепторов; 2) высвобождение катехоламинов; 3) активация оси ренин — ангиотензин; 4) выделение антидиуретического гормона; 5) генерализованная стимуляция симпатической нервной системы. В результате воздействия этих механизмов отмечается тахикардия, сужение просвета (вазоконстрикция) периферических сосудов и сохранение жидкости почками. Следует отметить, что в этой стадии коронарные артерии и артерии мозга в меньшей степени реагируют на воздействие симпатической нервной системы, в связи с чем их просвет суживается в незначительной степени и кровоснабжение жизненно важных органов — сердца и мозга — сохраняется в пределах нормы. В этой стадии шок поддается терапевтической коррекции.

Если коррекция не проводится, шок переходит во II — прогрессирующую стадию, при которой в жизненно важных органах развивается гипоксия. Возникающий дефицит кислорода снижает внутриклеточное аэробное дыхание, усиливает анаэробный гликолиз, который обуславливает избыточное образование молочной кислоты с развитием ацидоза. Снижение рН тканей изменяет вазомоторную реакцию, артериолы расширяются и кровь депонируется в микроциркуляторном русле. Это не только снижает сердечный выброс, но и способствует аноксическому повреждению эндотелиальных клеток,

развертыванию ДВС- синдрома. Выделение тромбксана A_2 способствует агрегации тромбоцитов, что вызывает окклюзию микроциркуляторного русла. В связи с развивающейся гипоксией в организме нарушаются функции жизненно важных органов. У пациентов отмечается спутанное сознание, уменьшается выделение мочи.

С этого момента начинает развиваться необратимая (III) стадия шока. Повсеместная гипоксия клеток с развитием ацидоза способствует высвобождению лизосомальных ферментов, что еще более усугубляет шоковое состояние. При ишемическом повреждении поджелудочная железа выделяет фактор, подавляющий деятельность сердечной мышцы. Ишемия слизистой оболочки тонкой кишки способствует поступлению в кровь кишечной флоры, что может явиться причиной наложения на гиповолемический шок эндотоксического. В этой стадии прекращается диурез в связи с острым некрозом канальцев почек (некротический нефроз).

Патологическая анатомия. Основные патологоанатомические признаки шока: 1) жидкое состояние крови в сосудах, 2) диссеминированное внутрисосудистое свертывание с геморрагическим синдромом, 3) шунтирование кровотока, 4) депонирование крови в микроциркуляторном русле, 5) циркуляторно-гипоксическое повреждение органов.

Жидкое состояние крови при шоке возникает вследствие коагулопатии потребления, то есть использования всех факторов свертывания крови. Предполагают также, что фибринолиз при шоке — следствие экстремального повышения активности противосвертывающей системы. Депонирование крови в микроциркуляторном русле макроскопически проявляется неравномерным кровенаполнением внутренних органов и признаками гиповолемии — «пустое» сердце, незначительное количество крови в крупных венах. Бледность коркового слоя почек при резком полнокровии юкстамедуллярной зоны и пирамид свидетельствует о шунтировании кровотока в почках.

Микроскопически в просвете сосудов определяется склеивание эритроцитов в агрегаты. При этом между плотным агрегатом эритроцитов и стенкой сосуда остается просвет, заполненный плазмой. При сладж-феномене, несмотря на плотное слипание эритроцитов, оболочка их сохраняется. При шоке, кроме сладж-феномена, наблюдается картина стаза, при котором расширенный просвет сосуда заполнен деформированными эритроцитами. Плазмы мало, эндотелий набухший. При длительном стазе выявляется частичный гемолиз эритроцитов, выход плазмы в периваскулярную межтканевую ткань. В связи с выходом из просвета сосудов плазменных факторов тромбы не образуются.

Для шока характерно повсеместное циркуляторно-гипоксическое повреждение жизненно важных органов. Так, в *головном мозге* развивается картина ишемической энцефалопатии, в *сердце* — инфаркт миокарда, субэндокардиальные геморрагии, некрозы. Кроме того, при шоке описаны контрактильные изменения в миоцитах (их пересокращение) с укорочением саркомер, фрагментация Z-полосок, деформация миофиламентов. Последние изменения характерны не только для шока, они могут возникнуть и при введении катехоламинов. В *почках* развивается острый некротический процесс в канальцевом эпителии (некротический нефроз), в связи с этим у больных наблюдаются олигурия, анурия, дисбаланс электролитов.

При гиповолемическом шоке редко поражаются *легкие*, так как они резистентны к гипоксии. Однако при травматическом и бактериальном шоке в них отмечаются повышение проницаемости капилляров альвеолярных перегородок, повреждение альвеолярного эпителия и эндотелия капилляров. Указанные изменения способствуют накоплению отечной жидкости, богатой белком, в альвеолярных перегородках с последующим заполнением просвета альвеол. Коагуляция экссудата, содержащего фибрин и клеточный детрит, способствует образованию в стенке альвеол гиалиновых мембран. Описанные изменения, характерные для шокового легкого, лежат в основе «респираторного» дистресс-синдрома взрослых.

Изменения в *надпочечниках*, возникающие при шоке, характерны для всех форм стресса и поэтому рассматриваются как стрессовые реакции. На первой стадии наблюдается уменьшение содержания липидов в клетках ретикулярной зоны коры надпочечников. В последующем они начинают исчезать и из клубочковой зоны, что свидетельствует о повышении активности клеток, синтезирующих стероиды и нуждающихся в большом количестве липидов. В надпочечниках могут возникать фокусы некрозов.

В *желудочно-кишечном тракте* при шоке обнаруживаются геморрагии и некрозы, лежащие в основе геморрагической энтеропатии. В *печени* отмечаются жировая дистрофия, центролобулярные некрозы.

Если больной выживает, описанные изменения нивелируются. Исключение составляют нейроны головного мозга, кардиомиоциты, гипоксическое повреждение которых носит необратимый характер. Кроме того, септальный отек легких завершается септальным фиброзом, который тоже необратим.

В патологоанатомической картине различного по этиологии и патогенезу шока имеются некоторые отличия. Так, для *гиповолемического шока*, обусловленного массивным кровоте-

чением, характерно полнокровие одних органов (легкие, печень) при малокровии других. Особенно выражено ишемическое повреждение почек с развитием кортикального некроза, лежащего в основе острой почечной недостаточности.

При *бактериальном (эндотоксическом) шоке* наблюдается более выраженный ДВС-синдром с преимущественным поражением жизненно важных органов, в том числе желудочно-кишечного тракта и легких. Характерны некрозы в почках, надпочечниках и аденогипофизе.

Анафилактический шок отличается главным образом поражением легких с выраженным интерстициальным и альвеолярным отеком, распространенными кровоизлияниями в паренхиму легких. При острейшем варианте анафилактического шока наблюдается резкий отек слизистой оболочки гортани со стенозом дыхательных путей и выраженной морфологической картиной асфиксии.

Кардиогенный шок характеризуется скудными патологоанатомическими изменениями, наблюдаемыми лишь в III стадии шока. При этом обнаруживается неравномерное капиллярное и венозное кровенаполнение. При скоропостижной смерти выявляются венозное полнокровие внутренних органов, переполнение жидкой кровью крупных венозных стволов, точечные и пятнистые кровоизлияния под серозные оболочки, отек легких. Для *гемотрансфузионного шока* характерно поражение почек (некротический нефроз) с развитием острой почечной недостаточности.

Клиническая картина определяется видом шока. У больного при кардиогенном и гиповолемическом шоке отмечаются гипотония, мертвенно-бледный цвет лица, холодная и влажная кожа, нитевидный пульс, учащение дыхания и сердцебиения. При сепсисе кожа может быть теплой, так как происходит расширение и полнокровие периферических сосудов.

Прогноз шока определяется степенью повреждения жизненно важных органов, что усложняет лечение шока. При кортикальном некрозе почек нарастает анурия, что обуславливает значительный дисбаланс в содержании электролитов. Повышается чувствительность организма к бактериальным инфекциям. Имеют значение также возраст больного, вид шока, интенсивность и своевременность терапии.

НАРУШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ТКАНЕВОЙ ЖИДКОСТИ

Содержание тканевой жидкости определяется состоянием крово- и лимфообращения, а также степенью сосудистой проницаемости. Нарушение содержания тканевой жидкости мо-

жет проявляться в двух формах: в виде отека (увеличение ее количества) и дегидратации (уменьшение ее количества).

ОТЕК

Отек — это избыточное накопление жидкости в межклеточной ткани или серозных полостях организма вследствие нарушения обмена воды между кровью и тканями. В большинстве случаев отек выражается в виде гипергидратации межклеточных пространств с одновременным нарушением водно-электролитного баланса в клетках.

Накопление отечной жидкости в подкожной клетчатке называется *анасаркой*, в плевральных полостях — *гидротораксом*, в полости сердечной сорочки — *гидроперикардиумом*, в брюшной полости — *гидроперитонеумом* (асцитом). При отеке, связанном с гидродинамическими нарушениями, накапливается жидкость с низким удельным весом (1012 и ниже), низким содержанием белков и других коллоидов. Эта отечная, или водяночная, жидкость называется *транссудатом*. При отеке воспалительной природы образуется *экссудат* — жидкость, отличающаяся от транссудата более высоким удельным весом (1020 и выше), высоким содержанием белков. Выделяют местный (локализованный) и общий отек.

Механизм развития. Возникновение местного отека, а также преимущественная локализация транссудата в определенных участках тела при распространенных отеках объясняются нарушением в этих тканях физико-химических процессов обмена воды через капиллярную стенку. Эти процессы впервые были изучены Э. Старлингом, который показал, что обмен воды в норме регулируется гидростатическим и осмотическим давлением, развивающимися как внутри сосудов, так и в интерстиции (рис. 43). На артериальном конце капилляра фильтрация воды через его стенку в интерстиций происходит благодаря положительному фильтрационному давлению в этой части капилляра. Разница между внутрисосудистым гидростатическим давлением и онкотическим составляет 4—5 мм рт. ст., что препятствует выходу большого количества воды из капилляра. На венозном конце капилляра гидростатическое давление снижается, а фильтрационное становится отрицательным, в связи с чем большая часть воды фильтрата резорбируется обратно. Следовательно, на артериальном конце капилляра жидкость выходит из сосудов, на венозном — возвращается в кровеносное русло. Однако не вся жидкость возвращается в сосуды, часть ее дренируется лимфатически-

ми сосудами и возвращается в кровь опосредованно, через лимфатическую систему.

В условиях патологии процесс обмена воды между кровью и тканями нарушается, основными причинами которого являются: 1) повышение гидростатического давления в капиллярах, что приводит к усилению фильтрации воды в интерстиций; 2) снижение онкотического давления плазмы крови, то есть силы, которая удерживает воду в сосудах и возвращает ее из тканей в общий кровоток; 3) повышение проницаемости капилляров; 4) нарушение оттока лимфы вследствие обструкции лимфатических сосудов. Указанные изменения являются главными и первоначальными причинами невоспалительного отека. Имеет значение также задержка соли и воды почками, которая может быть первичной (при болезнях почек) и вторичной (при отеках другой этиологии).

Повышение гидростатического давления наблюдается при нарушении оттока венозной крови вследствие закупорки или сдавления вен. Например, при давлении на них беременной матки, при флеботромбозе, циррозе печени, а также при сердечной недостаточности с развитием венозной гипертензии в малом или большом круге кровообращения. В последнем случае снижается сердечный выброс, уменьшается в связи с



Рис. 43. Схема развития отека при сердечной недостаточности (Cotran R., 1992).

этим почечный кровоток. Это усиливает секрецию ренина почками, повышает образование ангиотензина II, который усиливает секрецию альдостерона (вторичный альдостеронизм). В результате возрастает реабсорбция натрия в дистальном отделе нефрона, повышается осмотическое давление внеклеточной жидкости, вторично усиливается секреция вазопрессина, усиливается реабсорбция воды. Развиваются застойные отеки, так как повышается гидростатическое давление в капиллярах.

Снижение осмотического давления в плазме наблюдается при гипопроteinемии. Наиболее важным является уменьшение содержания альбумина в плазме крови при заболеваниях почек, сопровождающихся повышением проницаемости базальных мембран клубочков для альбумина. Развивающийся нефротический синдром характеризуется генерализованным отеком. Нарушение синтеза плазменных белков наблюдается также при диффузных поражениях печени (например, при циррозе), нарушениях всасывания. Во всех этих случаях выход жидкости из сосудов в интерстиций обуславливает уменьшение объема плазмы почечного кровотока с развитием вторичного альдостеронизма.

Обструкция лимфатических сосудов является другой первичной причиной отека. Нарушение лимфооттока наблюдается при врожденной гипоплазии лимфатических сосудов, сдавлении их рубцами, опухолями, при опухолях лимфатических узлов, паразитарных болезнях, вызывающих массивный фиброз лимфатических узлов и каналов. Длительный лимфатический отек приводит к накоплению в тканях белков с последующим разрастанием коллагеновых волокон и деформацией органа (слоновость).

Задержка натрия и воды также относится к факторам, способствующим развитию отека. Задержка соли может быть первичной и вызывать развитие отека. Обычно это наблюдается при острой почечной недостаточности или постстрептококковом гломерулонефрите. Задержка соли и воды повышает объем внутрисосудистой жидкости и вызывает вторичное повышение гидростатического давления в сосудах, а следовательно, отек.

Таким образом, в зависимости от причины и механизма развития выделяют следующие виды отека: 1) застойные, 2) гипоонкотические, 3) мембраногенные, 4) лимфатические. *Застойные отеки* наблюдаются при нарушении оттока венозной крови и при сердечной недостаточности. *Гипоонкотические отеки* связаны с болезнями почек, печени, белковым голоданием. *Мембраногенные отеки* обусловлены гипоксией капиллярной стенки, нарушением ее проницаемости. *Лимфати-*

ческие отеки возникают вследствие обструкции лимфатических путей и нарушения лимфооттока. Механизм их развития различный и описан выше.

С клинических позиций выделяют: 1) отеки при сердечной недостаточности, 2) нефротические, 3) нефритические, 4) отеки при циррозе печени, 5) кахектические и 6) идиопатические отеки.

Патологическая анатомия. Отек может развиваться в любой ткани, но чаще наблюдается в подкожной клетчатке, особенно нижних конечностей, в легких и головном мозге.

Отек в подкожной клетчатке, наблюдаемый в нижней части туловища, связан с сердечной недостаточностью, особенно с недостаточностью правого желудочка, когда нарушается отток венозной крови. Преимущественная локализация отеков на нижних конечностях связана с более высоким гидростатическим давлением в их сосудах. У больных, прикованных к постели, наблюдается отек сакральной области. Отек, развивающийся при дисфункции почек, связан с протеинурией, задержкой натрия и носит генерализованный характер (анасарка).

Раньше всего отек появляется в тканях с рыхлой подкожной клетчаткой, то есть на лице, в области век. Кожа становится при этом бледной, морщины сглаживаются, при надавливании пальцем остаются вмятины, не исчезающие в течение длительного времени. При разрезе из подкожной клетчатки выделяется прозрачная жидкость, по внешнему виду напоминающая слизеподобную ткань.

Микроскопически увеличение интерстициальной жидкости в тканях определить трудно. Можно видеть лишь нежный зернистый преципитат белковой природы между соединительнотканными волокнами и клетками. Отмечается также разволокнение и раздвигание волокнистых структур, расщепление лимфатических сосудов.

Отек легких развивается при левожелудочковой недостаточности, почечной недостаточности, респираторном дистресс-синдроме, инфекционных процессах в легких и реакциях гиперчувствительности. Макроскопически легкие отличаются тестоватой консистенцией, масса их увеличивается в 4—5 раз, с поверхности разреза стекает обильное количество прозрачной пенистой жидкости. Гистологически отечная жидкость обнаруживается в межальвеолярных перегородках и просвете альвеол.

Отек мозга наблюдается при его травмах, менингите, энцефалите, гипертонических кризах, обструкции венозного оттока. Головной мозг на анатомическом уровне дряблый, паутинные пространства и желудочки растянуты прозрачной

цереброспинальной жидкостью, с поверхности разреза стекает прозрачная жидкость. Отек нередко сочетается с набуханием мозга. При этом его извилины сглаживаются, мозжечок вклинивается в большое затылочное отверстие. Микроскопически выявляется расширение периваскулярного и перипеллюлярного пространства.

Почки при отеке увеличены, капсула снимается легко, отмечается бледность ткани с поверхности и на разрезе.

В *серозных полостях* выявляется набухание, десквамация мезотелия. Лимфатические сосуды расширены, иногда отмечается разрыв их стенки с лимфоррагией.

Исходы отеков различны. При длительном отеке возникает гипоксия тканей с дистрофией и атрофией паренхиматозных клеток с последующим развитием склероза. В ряде случаев может наблюдаться рассасывание отека.

Клиническое значение отеков зависит от механизма развития, локализации и их распространенности. Так, отек подкожной клетчатки, особенно локальный, не нарушает жизнедеятельность организма. Накопление жидкости в плевральных полостях нарушает функцию органов грудной клетки. Гидроперикардиум может привести к остановке сердца. При отеке легких сначала жидкость собирается в межальвеолярных перегородках, вокруг капилляров, вызывая их блок, что обуславливает нарушение диффузии кислорода; позднее появление отечной жидкости в просвете альвеол способствует присоединению бактериальной инфекции с развитием гипостатической пневмонии. Важной клинической проблемой являются отек и набухание головного мозга, так как он осложняется вклиниванием мозжечка в затылочное отверстие со смертельным исходом. При отеках в тканях могут развиваться вторичные изменения — воспаление, некроз, изъязвление.

ДЕГИДРАТАЦИЯ

Дегидратация — эксикоз, связан с уменьшением количества тканевой жидкости и сопровождается потерей воды кровью (ангидремией). Дегидратация может быть вызвана следующими факторами: 1) уменьшением поступления жидкости в организм при психозах, коматозных состояниях; 2) потерей жидкости через кожу, легкие, почки, кишечник; 3) усилением секреции жидкости почками с развитием полиурии. Потеря большого количества жидкости наблюдается при рвоте, хронической диарее, полиурии, обусловленной несхарным диабетом.

Потеря жидкости в организме приводит к снижению объема плазмы крови. Если объем плазмы крови снижается внезапно, может развиваться гиповолемический шок с летальным исходом. Уменьшение содержания интерстициальной жидкости влечет дегидратацию клеток с нарушением их метаболизма. У новорожденных эти изменения могут привести к смерти.

Анатомические изменения при дегидратации минимальны. В плевральной, перикардальной и перитонеальной полостях отсутствует жидкость, встречающаяся в норме в небольшом количестве. Поверхности серозных оболочек сухие, покрыты слизеподобной тягучей массой. Органы уменьшены, капсула их приобретает морщинистый вид; кровь обычно густая, темная.

Внешний вид больных при обезвоживании весьма характерен. Нос заострен, глаза и щеки запавшие, кожа дряблая, сморщенная (лицо Гиппократа).

ВОСПАЛЕНИЕ

ОСТРОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Этиология и патогенез

Медиаторы острого воспаления

Сосудистый феномен

Хемотаксис

Фагоцитоз

Активация лейкоцитов и вторичное повреждение тканей

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Этиология и патогенез

МОРФОЛОГИЯ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Серозное воспаление

Катаральное воспаление

Фибринозное воспаление

Гнойное воспаление

Гнилостное воспаление

Геморрагическое воспаление

Гистиоцитарная воспалительная реакция

Интерстициальное и периваскулярное воспаление

Гранулематозное воспаление

РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ, ЛИМФОИДНОЙ, МОНОНУКЛЕАРНО-ФАГОЦИТАРНОЙ СИСТЕМ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Одним из свойств живого организма является способность реагировать на те или иные раздражения. Эти реакции крайне разнообразны, что определяется характером раздражителя, организацией живых существ и особенностями отдельных тканей. Сами раздражения и реакции, возникающие в ответ на их воздействие, представляют собой биологическую закономерность, элементарный закон, отражающий единство организма и среды.

Организм человека на протяжении своего индивидуального развития постоянно испытывает пагубное воздействие факторов окружающей среды (солнечная и ионизирующая радиация, травмы, микробы, токсины). В условиях экологического неблагополучия человек не может выжить без защитных реакций, таких, как воспаление, регенерация, ибо тогда свирепствовали бы инфекции, не заживали и гноились ожоги и раны.

К числу защитных реакций, наиболее древних по происхождению и наиболее разнообразных по своим проявлениям, относится воспалительная реакция. *Воспаление — это местная реакция организма, связанная с местным раздражением или повреждением тканей. Эта реакция, будучи цикличной, завершается устранением болезнетворной причины, регенерацией тканей, более или менее полным восстановлением их функций.* Следовательно, *воспаление — это защитно-приспособительная реакция целостного организма на действие патогенного раздражителя.*

Выделяют два типа воспаления: *острое и хроническое*, отличающихся по характеру воспалительной реакции, этиологии, патогенезу и морфологии. Острое воспаление характеризуется короткой продолжительностью (от нескольких минут до нескольких дней) с развитием экссудативной реакции, с выходом из сосуда жидких составных частей и белков плазмы, миграцией лейкоцитов, главным образом нейтрофилов. Для хронического воспаления патогномичны более длительное течение, преобладание в воспалительном инфильтрате лимфоцитов и макрофагов, пролиферация кровеносных сосудов и соединительной ткани.

ОСТРОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Острое воспаление — немедленная и ранняя воспалительная реакция на патогенные факторы.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причины, вызывающие острое воспаление, весьма разнообразны. Они могут быть экзогенного и эндогенного происхождения. Из *экзогенных факторов* имеют значение: 1) физические (лучевая и электрическая энергия, высокая и низкая температуры, травмы различного генеза), 2) химические (кислоты, щелочи, лекарственные препараты, особенно скипидар и кротонное масло), 3) биологические — микробы (стафилококк, стрептококк, пневмококк, кишечная палочка и др.), вирусы и др.

Химические вещества, вызывающие воспаление, могут быть и *эндогенного* происхождения. Так, их образование наблюдается при уремии, закупорке желчных путей, в очагах некроза и кровоизлияния. Эндогенные химические вещества вызывают воспаление в месте своего выделения. Например, уремический токсин вызывает фибринозный энтероколит, фибринозный перикардит.

Следует подчеркнуть, что независимо от характера патогенного фактора возникающая воспалительная реакция носит стереотипный характер. Вместе с тем интенсивность, распространенность и длительность ее определяются характером возбудителя, особенностями отдельных тканей и состоянием макроорганизма. Например, одни возбудители вызывают воспаление с преобладанием гнойного процесса (стафилококк), другие — фибринозного (возбудитель дифтерии), возбудители особо опасных инфекций вызывают геморрагическое воспаление.

При непосредственном воздействии патогенного фактора на ткань развивается первичная альтерация, которой принадлежит важная роль в разворачивании основных феноменов острого воспаления. К ним относятся сосудистый феномен, экссудации, хемотаксис и образование биологически активных веществ — медиаторов, рассматриваемых как пусковой механизм острого воспаления.

МЕДИАТОРЫ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

На самой ранней стадии воспалительной реакции отмечается кратковременное сужение просвета сосудов, в развитии которого основную роль играют нейрогенные механизмы. Однако в разворачивании последующих реакций важное значение имеют медиаторы химической природы. Независимо от происхождения (из плазмы или из ткани) они запускают воспалительную реакцию, в связи с чем некоторые исследователи рассматривают их как *внутренние двигатели воспаления*.

Все медиаторы проявляют свою биологическую активность при связывании их со специфическими рецепторами клеток-мишеней. Воспалительная реакция независимо от этиологического фактора носит стереотипный характер, что связано с появлением однотипных медиаторов, которые широко распространены в организме и активно участвуют в становлении воспалительной реакции. Некоторые медиаторы взаимодействуют друг с другом, усиливая тем самым свой эффект.

Описано большое число физиологически активных веществ, появляющихся после повреждения ткани и обладающих различным спектром действия. Некоторые из них предсуществуют, другие образуются *de novo* (рис. 44). Все эти химические медиаторы можно объединить в следующие группы:

- 1) вазоактивные амины — гистамин и серотонин;
- 2) плазменные протеазы — кининовая система, система комплементов;
- 3) метаболиты арахидоновой кислоты — простагландины и лейкотриены;

ХИМИЧЕСКИЕ МЕДИАТОРЫ

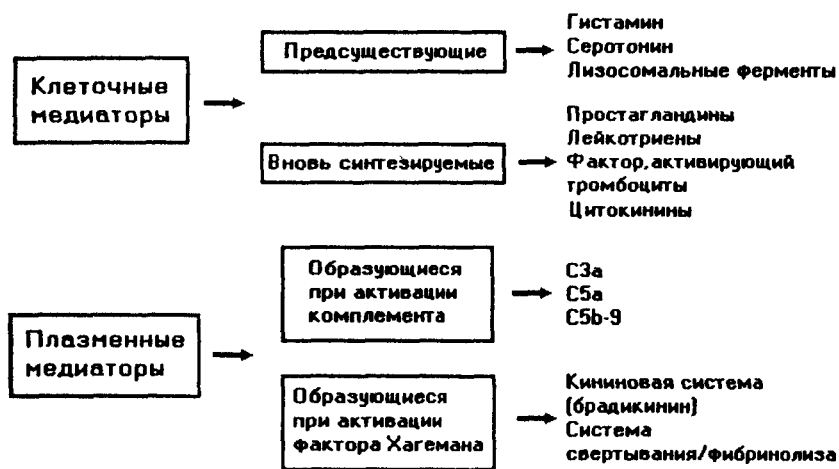


Рис. 44. Химические медиаторы воспаления.

4) продукты лейкоцитов — лизосомальные энзимы и лимфокины;

5) свободные радикалы и фактор, активирующий тромбоциты.

Перечисленные медиаторы участвуют в развитии различных феноменов воспаления (табл. 1).

Вазоактивные амины играют важную роль в пусковом механизме воспаления. *Гистамин* — это первая вазоактивная субстанция, которая появляется сразу же после повреждения ткани. Основным источником гистамина являются тучные клетки, которые в норме локализуются в периваскулярной соединительной ткани. В тучных клетках медиатор располагается в цитоплазматических гранулах и освобождается при их дегрануляции. Гистамин также обнаруживается в базофилах крови и тромбоцитах. Он способствует расширению артериол. Вызывая сокращение эндотелиальных клеток венул и расширяя промежутки между ними, гистамин очень быстро повышает проницаемость сосудов. В основе этого эффекта лежит связывание медиатора с рецептором гистамина типа H-1, располагающимся на эндотелиальных клетках. Вскоре после освобождения из тучных клеток гистамин инактивируется гистаминазой. Доказано, что он не только влияет на сосудистую проницаемость, но и способствует хемотаксису эозинофилов. Большую роль в

развертывании воспалительного процесса играет также *серотонин*.

Таблица 1

Медиаторы, участвующие в развитии различных феноменов воспаления

Медиаторы	Характер их действия
Гистамин Брадикинин Простагландины	Вызывают дилатацию (расширение) сосудов
Гистамин Брадикинин Комплементы С3, С5а Лейкотриены С ₄ , D ₄ , E ₄ Фактор, активирующий тромбоциты Свободные радикалы	Повышают проницаемость сосудов
Лейкотриены В ₄ Комплемент С5а	Способствуют маргинации лейкоцитов
Лейкотриены LТВ ₄ Комплемент С5а Катионные белки нейтрофилов Лимфокины	Осуществляют хемотаксис
Эндогенные пирогены Простагландин E ₂	Вызывают лихорадку
Брадикинин Простагландины	Иницируют боль

Плазменные протеазы. В развитии воспаления наиболее важное значение имеет система кининов, комплементов и свертывающая система.

При активации *кининовой системы* образуется брадикинин, который, как и гистамин, вызывает расширение артериол, повышает проницаемость венул, вызывает сокращение внесосудистых гладких мышц, что способствует также расширению межэндотелиальных щелей. Брадикинин быстро инактивируется кининазой, которая обнаруживается в плазме и тканях, поэтому данный медиатор оказывает свое действие на самых начальных этапах воспаления. Брадикинин — это полипептид, прекурсор (гликопротеид) которого находится в плазме в виде высокомолекулярного кининогена.

Система комплементов представлена серией плазменных белков, участвующих в развитии как иммунной, так и воспалительной реакции. Является одним из важнейших факторов естественного иммунитета. Их компоненты находятся в плазме в неактивной форме и нумеруются от C1 до C9. Из них наиболее важное значение имеет активация третьего компонента — комплемента C3. Остальные компоненты лишь принимают участие в активации C3. Описаны два биологических механизма активации системы комплементов — классический и альтернативный, или пропердиновый. Классический механизм активации комплементов осуществляется с участием IgG и IgM, входящих в состав иммунных комплексов, в которых образуются центры, связывающие C1. Фиксированный на иммуноглобулине C1 инициирует цепь реакций, в которые последовательно вступают остальные компоненты комплементов. Дополнительный — не требует активации комплекса антиген — антитело и запускается полисахаридами бактерий, такими, как эндотоксин и иммуноглобулин A человека.

В этом процессе принимает участие сывороточный компонент — пропердин (P), который способствует конверсии C3 в C3b. Как только образуется C3b, подключаются компоненты C5 и C9, что приводит к образованию ряда биологически активных факторов и лизису клеток, окутанных антителами.

Спектр действия биологически активных комплементов весьма разнообразен, что позволяет им принимать активное участие в развитии воспалительной реакции. Они повышают проницаемость сосудов, вызывают их расширение, способствуют освобождению гистамина из тучных клеток, хемотаксису моноцитов и нейтрофилов. Активируя липооксигеназный путь обмена арахидоновой кислоты в нейтрофилах и моноцитах, система комплемента способствует синтезу и освобождению медиаторов воспаления.

Метаболиты арахидоновой кислоты также принимают участие в различных аспектах воспаления. Так, простагландины играют определенную роль в развитии сосудистого феномена: 1) являясь потенциальными вазодилататорами, они действуют главным образом на артериолы, которые под их влиянием расширяются медленно и вазодилатация длится несколько часов; 2) усиливают приток крови к очагу воспаления, способствуя инфлюксу лейкоцитов в эту зону; 3) усиливают действие гистамина как медиатора, обуславливающего повышение проницаемости сосудов. Лейкотриены (LTC₄, LTD₄) сами способны повышать проницаемость сосудов, главным образом венул, и в большей степени, чем гистамин.

Метаболиты арахидоновой кислоты обладают положительным хемотаксисом. Так, лейкотриены (LTB_4) резко усиливают хемотаксис нейтрофилов и моноцитов. Обуславливая адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов, они способствуют образованию агрегации их в микроциркуляторном русле. Простагландины вызывают боль, участвуют в развитии лихорадки и обнаруживаются в воспалительном экссудате.

В основе действия противовоспалительных препаратов лежит их способность подавлять образование простагландинов. Например, кортикостероиды оказывают противовоспалительное действие, индуцируя синтез белков (липомодулина, макрокортина), ингибирующих фосфолипазу. Последняя, как известно, способствует высвобождению арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран.

Из других медиаторов воспаления заслуживают внимание свободные радикалы, возникающие при перекисном окислении липидов. Как известно, они образуются в фагоцитах в процессе разрушения ими микробов. Попадая в экстрацеллюлярное пространство, свободные радикалы повреждают эндотелий капилляров, повышая тем самым проницаемость их стенки. Кроме того, радикал супероксида и нейтральный радикал гидроксила вызывают неферментативную пероксидацию арахидоновой кислоты с образованием липидов, обладающих положительным хемотаксисом. Следует упомянуть об активаторе тромбоцитов (PAF-фактор), который, выделяясь из тучных клеток, способствует агрегации тромбоцитов. Этот фактор могут синтезировать также нейтрофилы и макрофаги.

Медиаторами острого воспаления является и содержимое лизосом нейтрофилов, которое освобождается при их гибели. В лизосомах моноцитов и макрофагов содержатся биологически активные вещества, способствующие развитию не только острого воспаления, но и хронического. Лимфоциты, сенсибилизированные антигеном, тоже выделяют различные биологически активные вещества — лимфокины, содержащие ряд факторов, вызывающих скопление и активацию макрофагов в зоне воспаления. Они играют важную роль в развитии хронического воспаления.

СОСУДИСТЫЙ ФЕНОМЕН

В развитии воспаления важную роль играют изменения со стороны сосудов, так как два главных защитных компонента — антитела и лейкоциты — циркулируют в кровеносном русле. Сосудистый феномен складывается из трех основных процессов: 1) изменение калибра сосудов с увеличением притока

крови к очагу повреждения; 2) структурные изменения в микроциркуляторном русле, способствующие выходу белков плазмы и лейкоцитов в очаг воспаления (экссудация); 3) эмиграция и скопление лейкоцитов в фокусе воспаления.

Изменения калибра сосудов и скорости кровотока. Сразу же после воздействия патогенного фактора возникает *кратковременный спазм сосудов* нейрогенной природы. Считают, что это вазоконстрикция, вызываемая катехоламинами, имеет защитный характер. Вслед за спазмом наблюдается *вазодилатация* (расширение артериол), раскрытие прекапиллярных сфинктеров, что способствует ускорению тока крови. Расширяются и заполняются кровью и посткапиллярные венулы.

Выделяют две фазы расширения сосудов. *Первая фаза (немедленная вазодилатация)* сопровождается повышением проницаемости по отношению к белкам плазмы и достигает максимума через 10 мин. В развитии этой немедленной вазодилатации играют роль такие вазоактивные медиаторы, как гистамин и брадикинин. *Вторая фаза* — более длительная, измеряется несколькими часами и связана с действием других медиаторов воспаления — простагландинов. В результате во второй фазе возникает воспалительная гиперемия, усиленный приток артериальной крови к очагу воспаления.

Первоначальное ускорение кровотока сменяется его *замедлением*, что приводит, *во-первых*, к повышению проницаемости сосудов микроциркуляторного русла с выходом в окружающую ткань жидкости, богатой белками; *во-вторых*, к нарушению реологических свойств крови с развитием внутрикапиллярной агрегации эритроцитов (эритроцитарные стазы); *в-третьих*, к своеобразным сдвигам в отношении столба крови. Так, лейкоциты переходят в краевое стояние, располагаются вдоль эндотелия капилляров (маргинация), что завершается эмиграцией лейкоцитов из просвета сосудов в окружающую ткань.

Экссудация (повышение проницаемости сосудов). Расширение просвета сосудов и усиление кровотока, наблюдаемые в ранние сроки воспаления, повышают гидростатическое давление в сосудах, что способствует выходу жидкости в интерстиций путем ультрафильтрации. Жидкость содержит небольшое количество белка и называется *транссудатом*. По мере повышения проницаемости сосудистой стенки транссудация сменяется *экссудацией*, то есть выходом из сосудистого русла жидкости, богатой белком. *Вследствие усиленной экссудации жидкости, богатой белком, внутрисосудистое осмотическое давление снижается, а в межклеточной жидкости повышаетс*. Эти два фактора еще более усиливают выход жидкости

из сосудов с накоплением ее в интерстициальной ткани и образованием воспалительного отека.

В механизме нарушения проницаемости сосудистой стенки важную роль играют следующие изменения эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла:

1) сокращение эндотелиальных клеток под воздействием гистамина и брадикинина с образованием межклеточных щелей, через которые и происходит транскапиллярный процесс — перенос воды, белков, плазмы и клеток крови. При этом экссудация начинается тут же после связывания медиаторов с рецепторами эндотелиальных клеток. Этот процесс известен как *немедленная транзиторная реакция*;

2) прямое повреждение клеток эндотелия с последующим некрозом их и отторжением, наблюдаемое при воздействии сильных патогенных факторов, например при обширных ожогах, особо опасных инфекциях. В этих случаях выход жидкости из сосудов начинается сразу же после воздействия патогенного фактора. Сохраняется на высоком уровне несколько часов или дней до тромбоза или репарации поврежденного сосуда. Этот процесс обозначен как *«немедленная и длительная реакция»*. При этом повреждаются все уровни микроциркуляторного русла, включая вены, капилляры и артериолы. Случивание клеток эндотелия сопровождается адгезией тромбоцитов и тромбообразованием. *Замедленный, пролонгированный выход жидкости* — необычный тип повреждения, который начинается через 2—12 ч после воздействия патогенного фактора и продолжается несколько часов или дней. В процесс вовлекаются только вены и капилляры. Замедленный выход жидкости наблюдается при легком или умеренном токсическом повреждении, ультрафиолетовом облучении, при воздействии некоторых бактериальных токсинов;

3) повреждение эндотелиальных клеток лейкоцитами. На раннем этапе воспаления наблюдается агрегация лейкоцитов и их адгезия к эндотелиальным клеткам. Активируясь, они выделяют свободные радикалы и протеолитические ферменты, повреждающие эндотелий, что приводит к нарушению проницаемости;

4) образование молодых капилляров в процессе регенерации при воспалении. Регенерирующие капилляры вплоть до завершения дифференцировки эндотелиальных клеток и образования межэндотелиальных соединений отличаются высокой степенью проницаемости их стенки.

Описанные четыре механизма нарушения проницаемости сосудов могут действовать не только изолированно, но и в сочетании друг с другом, что наблюдается, например, при тер-

мических ожогах, сопровождающихся большими потерями жидкости.

Эмиграция лейкоцитов из сосудистого русла и скопление их в очаге воспаления (рис. 45) являются важными компонентами острого воспаления. Накапливаясь в очаге повреждения, они уничтожают бактерии и другие возбудители, расщепляют некротизированную ткань и чужеродные антигены. Однако лейкоциты могут способствовать пролонгации воспаления и вызывать повреждение тканей при высвобождении

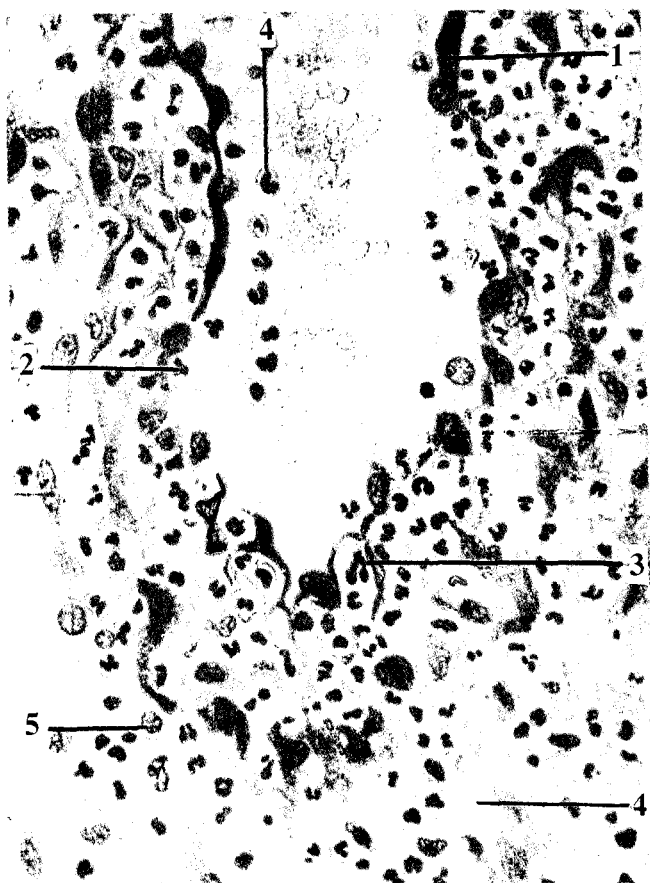


Рис. 45. Эмиграция лейкоцитов из сосуда при остром воспалении:

- 1 — эндотелиальная клетка, 2 — краевое состояние нейтрофила, 3 — нейтрофил за пределами базальной мембраны сосуда, 4 — фибробласт, 5 — моноцит.

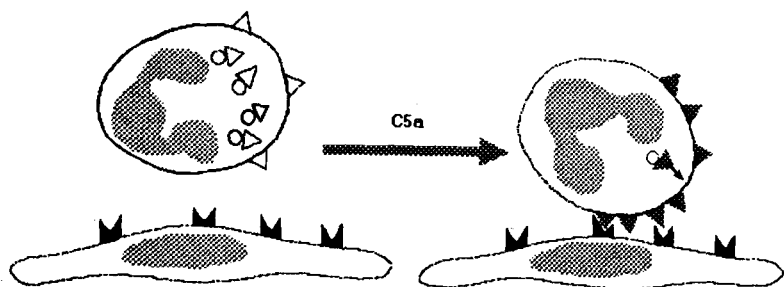
ими протеолитических ферментов, химических медиаторов и токсических свободных радикалов.

Реакцию лейкоцитов при воспалении можно разделить на следующие этапы: 1) маргинация и адгезия; 2) миграция к центру воспалительного очага с помощью химических медиаторов, способствующих хемотаксису; 3) фагоцитоз и внутриклеточное расщепление фагоцитированного материала; 4) активация лейкоцитов с выбросом в экстрацеллюлярное пространство указанных токсичных метаболитов.

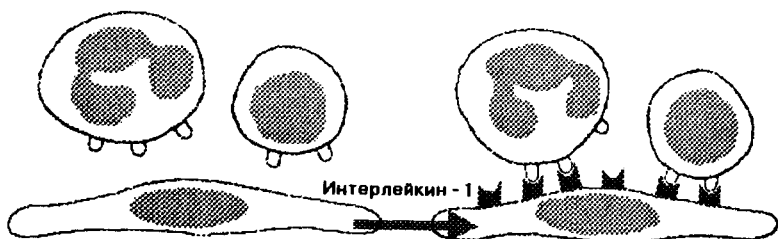
Как уже отмечалось, при замедлении тока крови лейкоциты выходят из осевого тока и приближаются к сосудистой стенке. Их расположение вдоль эндотелия (маргинация) предшествует их эмиграции. При маргинации начинается процесс адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам с помощью рецепторов, экспрессия которых связана с двумя механизмами: 1) с увеличением числа и активности рецепторов на мембране нейтрофилов под воздействием медиатора C5a; 2) с индукцией экспрессии рецепторов на мембране эндотелиальных клеток, необходимых для адгезии нейтрофилов.

После адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам последние сокращаются с образованием межклеточных щелей (рис. 46). Образующиеся псевдоподии лейкоцитов проникают в эту щель, и содержимое клеток переносится в сторону вытянутой псевдоподии. В результате клетка быстро оказывается в пространстве между эндотелием и базальной мембраной. При незначительном прикосновении нейтрофилов к мембране происходит переход геля мембраны в золь (изотермическое обратимое уменьшение вязкости коллоидного раствора). Гранулоцит легко преодолевает золь и оказывается за пределами сосуда. После выхода нейтрофила из просвета сосуда базальная мембрана вновь восстанавливается, а лейкоциты передвигаются далее к очагу воспаления и примешиваются к экссудату.

Самыми первыми из кровеносного русла, как правило, эмигрируют нейтрофилы, затем моноциты. Однако наблюдаются и исключения. Так, некоторые микроорганизмы, например туберкулезная палочка, тифоидные бациллы, вызывают первоначально реакцию моноцитов. Для вирусных инфекций и иммунного воспаления характерно скопление в очаге воспаления только лимфоцитов. Кроме того, имеет значение тот факт, что медиаторы воспаления раньше всех действуют на нейтрофилы, обуславливая более раннюю их маргинацию и миграцию. Длительность жизни нейтрофилов в очаге воспаления 24—48 ч. Через 48 ч в экссудате появляются моноциты, которые сохраняют свою жизнеспособность в течение нескольких недель и месяцев.



A



Б

Рис. 46. Механизм адгезии лейкоцита к эндотелиальной клетке при остром воспалении:

А — компонент C5a комплемента обуславливает увеличение на поверхности нейтрофилов числа и активности рецепторов, способствующих адгезии; Б — интерлейкин-1 индуцирует экспрессию рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток (Belvilacqua M.R., 1987).

При воспалении из сосуда могут выходить также эритроциты (эритродиapedез). Прохождение эритроцитов через стенку сосуда — пассивный процесс и связан с повышением внутрисосудистого гидростатического давления. Эритродиapedез наблюдается при особо опасных инфекциях, сопровождающихся образованием геморрагического экссудата (геморрагическое воспаление).

ХЕМОТАКСИС

Лейкоциты, выйдя за пределы сосуда, передвигаются в направлении к центру воспалительного очага с помощью амебодных движений. Этот процесс прямого направления лейко-

цитов в очаг воспаления объясняют *хемотаксисом*, то есть *привлечением лейкоцитов в зону воспаления с помощью химических медиаторов*. Все виды лейкоцитов обладают положительным хемотаксисом, но в разной степени: в наибольшей — нейтрофилы и моноциты, в меньшей — лимфоциты.

Факторы, обуславливающие хемотаксис, могут быть экзогенного (например, вещества, выделяемые из бактерий) и эндогенного происхождения (дериваты плазменных белков). Мощными хемотаксическими факторами для нейтрофилов являются: С5а — компонент системы комплементов, лейкотриен — метаболит арахидоновой кислоты, продукты бактерий (пептиды).

Факторами, обуславливающими хемотаксис моноцитов и макрофагов, являются С5а, лейкотриен В₄, бактериальные факторы, катионные белки нейтрофилов, лимфокины. Основные пептиды гранул лизосом нейтрофилов играют важную роль в образовании медиаторов для макрофагов. Этим можно объяснить, по-видимому, миграцию макрофагов, наблюдаемую после выхода из сосудов нейтрофилов. При развитии реакции гиперчувствительности воспалительный экссудат богат эозинофилами, что связано с действием химического медиатора, освобождаемого из тучных клеток, а также простагландинов.

В настоящее время не совсем выяснен механизм взаимодействия хемотаксических факторов с лейкоцитами и характер сигнала, который приводит в движение лейкоциты. Установлено лишь, что:

1) на поверхности лейкоцитов имеются рецепторы для химических медиаторов С5а, лейкотриена В₄;

2) связывание химических медиаторов со специфическими рецепторами лейкоцитов приводит к активации фосфолипазы, освобождению кальция из внутриклеточных запасов лейкоцита и кальция, поступающего из экстрацеллюлярного пространства. Увеличение содержания кальция в цитозоле повышает контрактильность элементов, отвечающих за передвижение лейкоцитов. Следовательно, кальций играет ключевую роль в хемотаксисе лейкоцитов. Для миграции лейкоцитов необходимо также присутствие магния. Следует отметить, что введение кортикостероидов полностью блокирует феномен передвижения лейкоцитов, так как предотвращает образование медиаторов — лейкотриена В₄ и комплемента С3а, играющих важную роль в хемотаксисе;

3) лейкоциты чувствуют концентрацию медиаторов, необходимую для миграции, и потому всегда двигаются в центр очага воспаления, где эти медиаторы образуются;

4) в основе амебоидных движений лейкоцитов лежит ак-

тивность микрофиламентов актина и миозина, локализующихся в цитозоле;

5) в целенаправленном движении лейкоцитов важную роль играют микротрубочки; их деструкция нарушает движение лейкоцитов к очагу воспаления.

ФАГОЦИТОЗ

Важнейшим феноменом воспаления является *фагоцитоз*, в котором принимают участие сегментоядерные гранулоциты — микрофаги и агранулоциты — макрофаги, в цитоплазме которых осуществляется процесс внутриклеточного переваривания. Фагоцитоз включает три этапа: 1) прикрепление фагоцитируемых частиц к поверхности фагоцита; 2) поглощение их и расщепление и 3) уничтожение поглощенных микробов или частиц.

Первый этап. Фагоцитирующие клетки прикрепляются к бактериям и частицам без предварительного процесса узнавания. Однако, как это установлено, процесс фагоцитоза ускоряется в случае окутывания объектов поглощения опсонином (то есть иммуноглобулином G и компонентом C3b), так как поверхность нейтрофилов и макрофагов имеет рецепторы для иммуноглобулина G и третьего компонента (C3b).

Второй этап. После прикрепления микробов и частиц к поверхности фагоцитов происходит инвагинация их оболочки. Затем инвагинированная часть оболочки фагоцита с заключенным в ней материалом отщепляется с образованием вакуоли или фагосом. Со стороны нейтрофилов происходит дегрануляция с высвобождением их содержимого.

Выделяют два вида цитоплазматических гранул нейтрофилов: 1) азурофильные (первичные) гранулы, представляющие собой лизосомы, содержащие кислые гидролазы, нейтральные протеазы, катионные белки; 2) специфические гранулы (вторичные), содержащие лизоцим и лактоферрин. Азурофильные гранулы локализуются также в макрофагах.

В результате дегрануляции нейтрофилов с высвобождением перечисленных ферментов фагосомы приобретают способность осуществлять внутриклеточное переваривание. Процесс дегрануляции начинается до завершения образования фагосомы. В связи с этим часть ферментов успевает так же, как свободные радикалы, образующиеся в процессе фагоцитоза, попасть в экстрацеллюлярное пространство. Часть из них является химическими медиаторами, которые способствуют дальнейшему развитию воспалительной реакции. Эти же протеолитические ферменты и свободные радикалы могут стать

причиной повреждения окружающих интактных клеток. Процесс поглощения с образованием фагосомы и дегрануляции происходит с участием микрофиламентов. В нейтрофилах при воспалении возникают изменения в обменных процессах, усиливаются гликолиз, утилизация глюкозы. Это имеет важное физиологическое значение, так как нейтрофилы должны функционировать в условиях гипоксии, которая развивается в центре воспалительного фокуса.

Третий этап фагоцитоза заключается в расщеплении и уничтожении микроорганизмов фагоцитом. При этом, если микроорганизмы уничтожаются полностью, говорят о *завершенном фагоцитозе*. Однако некоторые микроорганизмы (например, риккетсии, возбудители туберкулеза, лепры) не перевариваются фагоцитами, остаются жизнеспособными и даже размножаются. Такой *незавершенный фагоцитоз*, или *эндоцитоз*, приносит известный вред организму, так как перенос инфицированных нейтрофилов по лимфатическим путям и лимфоузлам может привести к генерализации инфекции. При переносе их током крови в другие ткани освобождение инфекта при гибели фагоцита может стать причиной развития нового очага инфекции.

В переваривании и уничтожении микроорганизмов имеют значение два основных механизма:

— *первый* связан со свободнорадикальным окислением, наблюдаемым в фагоцитах. При контакте нейтрофила со специфическим стимулятором возникает быстрая активация фермента оксидазы нейтрофилов (NADPH-оксидазы), которая приводит в итоге к образованию иона супероксида. С помощью спонтанной дисмутации образуется $\text{H}_2\text{O}_2 (\text{O}_2^{\cdot -} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2)$. Указанные свободные радикалы способны убивать бактерии сами и стимулировать образование более мощного антибактериального агента и оксиданта HOCl ;

— *второй механизм* переваривания и уничтожения микроорганизмов — это действие веществ, содержащихся в лизосомах: катионные белки, богатые аргинином (фагоцитин), ферменты — лизоцим, эластаза, лактоферрин. Все они обладают противомикробной активностью. Наиболее важное значение для переваривания микробов имеют лизосомальные ферменты.

Аналогичен механизм фагоцитоза, осуществляемый моноцитами. Они также генерируют бактериальные свободные радикалы. Однако в их стимуляции играют существенную роль лимфокины, продуцируемые лимфоцитами. Кроме того, моноциты более эффективно действуют при удалении продуктов распада ткани.

Из изложенного видно, что лейкоцитам принадлежит важная роль в защитной реакции организма, поэтому нарушения функции лейкоцитов, генетически обусловленные или приобретенные, повышают чувствительность организма к инфекциям. *Основные виды дисфункции лейкоцитов — нарушение хемотаксиса, фагоцитоза и бактерицидной активности их.* Нарушение хемотаксиса может быть вызвано внутриклеточными дефектами, например генетически обусловленной дезорганизацией микротрубочек, обеспечивающих движение нейтрофилов. Имеет значение также нарушение образования химических медиаторов, играющих важную роль в развитии хемотаксиса. Нарушение фагоцитоза может быть связано с дисфункцией актина лейкоцитов или с недостаточностью иммуноглобулинов и комплемента, обеспечивающих опсонизацию, так как окутывание микроорганизма опсонинами в значительной степени усиливает фагоцитоз. Снижение бактерицидной активности нейтрофилов может быть связано с отсутствием свободнорадикального окисления в нейтрофилах.

АКТИВАЦИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И ВТОРИЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ТКАНЕЙ

В процессе хемотаксиса и фагоцитоза лейкоциты активируются, что сопровождается их дегрануляцией с высвобождением протеолитических ферментов лизосом и свободных радикалов. Эти биологически активные вещества, необходимые для внутриклеточного переваривания микроорганизмов, не только появляются в пределах фагосом, но попадают и в экстрацеллюлярное пространство. Будучи мощными медиаторами, они способны вызвать повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла и тканей, усиливая тем самым эффект первоначального патогенного фактора. Возникающая вторичная альтерация обуславливает беспрепятственную персистенцию воспалительного процесса, то есть лейкоцитарный инфильтрат становится пусковым механизмом дальнейшей альтерации ткани. Описанный механизм повреждения тканей лейкоцитами лежит в основе многих болезней, таких, как ревматоидный артрит и некоторые формы хронических заболеваний легких.

Итак, *острая воспалительная реакция характеризуется сосудистым феноменом — расширением сосудов микроциркуляторного русла (артериол), ускорением тока крови с последующим его замедлением, повышением проницаемости сосудистых стенок, что приводит к скоплению экстравазкулярной жидкости, богатой белками (экссудата). Белки плазмы поки-*

дают сосуды или через расширенные межэндотелиальные щели, или при повреждении эндотелиоцитов. Эмиграция лейкоцитов, главным образом нейтрофилов, предшествует их адгезия к эндотелиальным клеткам с помощью специфических рецепторов. Выход и передвижение лейкоцитов тесно связаны с воздействием различных медиаторов (хемотаксис). В очаге воспаления нейтрофилы осуществляют фагоцитоз микроорганизмов. В процессе хемотаксиса и фагоцитоза активированные лейкоциты высвобождают токсические метаболиты и протеазы в межклеточное пространство, вызывая тем самым вторичное повреждение эндотелия и ткани.

Исходы острого воспаления различны:

— благоприятным его исходом являются устранение болезнетворной причины, регенерация поврежденных тканей, полное восстановление их функции. При этом наблюдаются нейтрализация медиаторов, восстановление нормальной проницаемости сосудистой стенки, рассасывание лейкоцитарного инфильтрата, ликвидация отека, тканевого детрита. Восстановление структуры тканей после воспаления морфологически носит полный характер;

— восстановление тканей может быть неполным из-за образования рубцовой ткани, что наблюдается в тканях, клетки которых не способны к регенерации (миокард, мозг), и при образовании значительного фибринозного экссудата;

— формирование абсцессов в результате присоединения гнойной инфекции;

— переход в хроническое воспаление.

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

В противоположность острому хроническое воспаление развивается при персистирующем воздействии патогенного фактора в течение нескольких недель, месяцев. При этом виде воспаления наблюдается инфильтрация очага поражения мононуклеарами с последующей пролиферацией фибробластов. Воспалительный инфильтрат представлен макрофагами, лимфоцитами и реже плазматическими клетками.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Хроническое воспаление может возникнуть как следствие острого воспаления, в результате недостаточной способности организма отграничить очаг острого воспаления и проявить в полной мере процессы репаративной регенерации или в результате персистенции патогенного фактора. Например, бак-

териальная инфекция легких может начаться как острый воспалительный процесс, который обычно заканчивается рассасыванием фокуса воспаления. Однако, если возбудитель отличается выраженной вирулентностью, а защитные силы организма не способны справиться с острой инфекцией, может возникнуть деструкция легочной ткани с образованием хронического абсцесса, в котором инфекция сохраняется в виде тлеющего костра.

Вместе с тем хроническое воспаление может начаться и как первичный процесс, что наблюдается:

1) при персистирующей инфекции, вызываемой определенной группой микроорганизмов: туберкулезной палочкой, бледной трепонемой, грибами, которые отличаются низкой токсичностью и вызывают иммунное воспаление, протекающее по типу гиперчувствительности замедленного типа. В этих случаях развивается специфическое воспаление, называемое гранулематозной реакцией;

2) при длительном воздействии частиц неорганической природы и инородных тел. Например, силикоз легких, возникающий при длительном вдыхании пыли, содержащей свободную двуокись кремния, действующую как химический и механический раздражитель. Инородные тела, попавшие в ткани (например, осколок снаряда, нити в хирургическом шве), вызывают вокруг себя очаговое хроническое воспаление с выраженной пролиферативной реакцией и образованием большого количества многоядерных гигантских клеток инородных тел. В результате возникает гранулема инородных тел;

3) в определенных условиях иммунная реакция, возникающая в организме, может быть направлена против собственных тканей индивидуума, что может привести к развитию аутоиммунных болезней. При этом аутоантигены вызывают иммунную реакцию, которая обуславливает развитие хронических воспалительных заболеваний, таких, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.

Следует подчеркнуть, что хроническое воспаление отличается от острого более длительным течением. Так, если острое воспаление длится 2—3 нед, то хроническое — более 1—1,5 мес. Самое же главное отличие этих двух видов воспаления заключается в морфологических особенностях воспалительного инфильтрата.

Хроническое воспаление характеризуется появлением в инфильтрате мононуклеарных клеток — макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток. Между ними обнаруживаются фибробласты и коллаген, необходимые для последующего репаративного процесса в очаге воспаления (рис. 47).

Обычно макрофаги рассматриваются как активные «двор-

ники», убирающие остатки разрушенных тканей, погибшие лейкоциты и другие частицы. Однако эти клетки играют важную роль в развитии воспаления и иммунитета. Тканевые макрофаги являются одним из компонентов мононуклеарно-фагоцитарной системы, известной ранее как ретикулоэндотелиальная система. Эта система представлена клетками костномозгового происхождения (включая моноциты крови) и тка-



Рис. 47. Клеточный состав воспалительного инфильтрата при хроническом воспалении:

1 — плазмоцит, 2 — лимфоцит, 3 — эритроцит, 4 и 5 — макрофаги, 6 — сосуд, 7 — эндотелий, 8 — фибробласт.

невыми макрофагами, которые имеют общего предшественника в костном мозге, из которого образуется моноцит крови. Из крови моноциты мигрируют в различные ткани и трансформируются в макрофаги, длительность жизни которых исчисляется месяцами. Тканевые макрофаги диффузно рассеиваются в соединительной ткани или скапливаются в печени в виде купферовских клеток, в селезенке и лимфатических узлах в виде гистиоцитов синусов, в легких в виде альвеолярных макрофагов.

Макрофаги могут принимать участие не только в феномене фагоцитоза. Они обладают и другими свойствами, которые свидетельствуют о важной роли макрофагов в развитии воспалительной реакции. Макрофаги способны к активации, в результате которой они увеличиваются, повышается активность их лизосомальных ферментов, интенсифицируются обменные процессы. Все эти процессы в значительной степени повышают их способность к фагоцитозу и уничтожению микробов. Активация макрофагов — многоступенчатый процесс (рис. 48). На первом этапе макрофаги активируются с помощью лимфокинов, выделяемых сенсibilизированными Т-лимфоцитами, бактериальными эндотоксинами, и контактируют с поверхностями, окутанными фибронектином, а также с различными химическими медиаторами, образующимися в процессе развития острого воспаления. Второй этап характеризуется секрецией макрофагами различных биологически активных веществ, которые принимают участие в разворачивании воспалительного процесса.

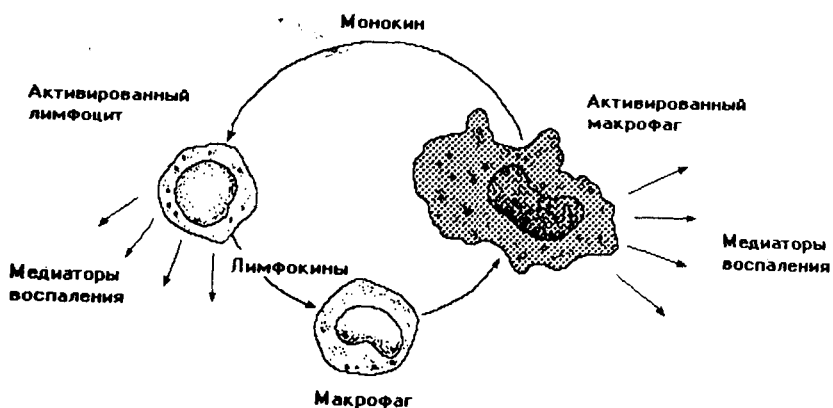


Рис. 48. Механизм взаимодействия макрофага с лимфоцитом при хроническом воспалении.

В настоящее время идентифицировано более 50 биологически активных веществ, продуцируемых макрофагами. Из них важную роль играют:

1) *ферменты*: нейтральные и кислые протеазы. Нейтральные протеазы, такие, как эластаза и коллагеназа, относятся к медиаторам повреждения тканей при воспалении. Другие, например активатор плазминогена, способствуют образованию пламина, участвующего в развитии воспалительного процесса. Из кислых протеаз активно участвуют фосфатаза и липаза;

2) *плазменные белки* — это белки комплемента и белки-коагулянты, такие, как тканевый фактор и факторы V, VII, IX, X;

3) *реактивные метаболиты кислорода*;

4) *медиаторы липидов*, включая метаболиты арахидоновой кислоты, и фактор, активирующий тромбоциты;

5) *факторы, регулирующие пролиферацию и функцию других клеток*: интерферон, фактор роста для фибробластов, интерлейкин-1, активирующий Т- и В-лимфоциты, а также стимулирующий образование фибробластами коллагеназы, и др.

Все указанные медиаторы делают макрофаги мощным защитным фактором организма. Вместе с тем это мощное оружие против чужеродных антигенов может вызывать значительное повреждение собственных тканей организма при чрезмерной активации макрофагов, что наблюдается при аутоиммунных заболеваниях.

При хроническом воспалении моноциты, циркулирующие в крови, под влиянием хемотаксических факторов мигрируют в ткани, где трансформируются в макрофаги. Особое значение для скопления макрофагов в очаге хронического воспаления имеют факторы, выделяемые лимфоцитами.

Макрофаги, в отличие от нейтрофилов сохраняют свою жизнеспособность в течение длительного времени. В процессе их деления образуются гигантские многоядерные клетки.

В воспалительном инфильтрате обнаруживаются разные формы лимфоцитов и не только при иммунном воспалении. Например, микобактерии, возбудители туберкулеза, обладают антигенными свойствами, в связи с чем в туберкулезной гранулеме присутствуют лимфоциты. Следует подчеркнуть, что любое воспаление сопровождается появлением клеточных антигенов, которые и обуславливают иммунологический компонент воспаления.

МОРФОЛОГИЯ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Острое воспаление характеризуется образованием экссудата, который состоит из жидкой части, клеточной массы и содержит продукты тканевого распада. Характер экссудата бывает разный, что определяется степенью вирулентности возбудителя, состоянием макроорганизма, локализацией процесса. Например, при воздействии слабовирулентными возбудителями возникает воспаление, при котором в экссудате определяются только глобулины; при более вирулентных инфекциях, например дифтерии, в экссудате появляется фибриноген. Свидетельством более глубокого нарушения проницаемости сосудов является также наличие в экссудате эритроцитов. Такое геморрагическое воспаление характерно для особо опасных инфекций. При некоторых воспалительных реакциях экссудат может быть смешанным (серозно-геморрагическим, серозно-фибринозным).

Для острого воспаления патогномично разнообразие морфологических и клинических проявлений. В зависимости от характера экссудата острое воспаление разделяется на *серозное, катаральное, фибринозное, гнойное, гнилостное, геморрагическое, смешанное.*

СЕРОЗНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Серозное воспаление характеризуется образованием слегка мутного экссудата, содержащего в основном 3—8% альбумина, единичные лейкоциты и слущенные клетки серозных оболочек.

Причины серозного воспаления весьма разнообразны, к ним относят термические, химические, физические, биологические факторы. Эта форма воспаления чаще развивается в серозных полостях: плевральных, брюшной полости, в полости сердечной сорочки, суставов с развитием серозного плеврита, перитонита, перикардита, артрита. Серозное воспаление в мягких мозговых оболочках (серозный менингит) сопровождается накоплением экссудата между их листками. В паренхиматозных органах серозное воспаление возникает реже. В миокарде накопление экссудата наблюдается между пучками мышечных волокон, вокруг капилляров; в печени — в пространстве Диссе, что приводит к его расширению; в почках — в просвете капсулы Шумлянско-Бумена. Серозная пневмония сопровождается скоплением экссудата в полости альвеол. При термических ожогах ко-

жи также возникает серозное воспаление, при этом экссудат накапливается под эпидермисом кожи с образованием крупных пузырей.

Исход серозного воспаления обычно благоприятный, если оно не переходит в гнойное или геморрагическое воспаление. Серозный экссудат легко рассасывается, не оставляя никаких следов. В ряде случаев образуется небольшое утолщение серозных оболочек или небольшие участки склероза в паренхиматозных органах, например в печени, миокарде.

Значение серозного воспаления для организма определяется локализацией процесса. Например, очаговое серозное воспаление кожи не причинит вреда организму, а серозный перикардит, сопровождающийся накоплением экссудата в полости сердечной сорочки, может вызвать нарушение сердечной деятельности. Выпот в плевральных полостях приводит к коллапсу (сдавливанию) легких с развитием острой дыхательной недостаточности.

КАТАРАЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Катаральное воспаление характеризуется образованием жидкого прозрачного экссудата, отличающегося примесью слизи, наличием лейкоцитов, лимфоцитов и слущенных эпителиальных клеток. Развивается обычно на слизистых оболочках верхних дыхательных путей (ринит, риносинусит), желудочно-кишечного тракта (гастрит, энтероколит). В зависимости от состава экссудата выделяют серозный, слизистый, гнойный катары.

Серозный катар характеризуется образованием мутноватого жидкого экссудата, содержащего незначительное число лейкоцитов, слущенных клеток покровного эпителия и небольшую примесь слизи. Со стороны слизистой оболочки наблюдается гиперемия, набухание. Серозный катар может развиваться в слизистой оболочке носа (острый катаральный ринит), в слизистой тонкой кишки при холере. Процесс носит обратимый характер.

При **слизистом катаре** экссудат содержит большое количество слизи, клетки слущенного эпителия. Чаще развивается в слизистой оболочке трахеи, бронхов и пищеварительного тракта. При этом отмечается гиперемия их слизистой оболочки, появление на их поверхности тягучего экссудата, так как этот вид воспаления сопровождается гиперплазией бокаловидных клеток, выделяющих большое количество слизи.

При **гнойном катаре** образуется гнойный экссудат с примесью большого количества слизи. На слизистых оболочках возможно развитие эрозий.

Значение катара, как и любого другого вида воспаления, определяется его локализацией и интенсивностью процесса. Наибольшее значение имеет катаральное воспаление слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника.

ФИБРИНОЗНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Фибринозное воспаление возникает при выраженном нарушении проницаемости сосудистой стенки. Резкое расширение межэндотелиальных щелей делает возможным выход из кровеносного русла крупномолекулярных веществ, к которым относится и фибриноген. Экссудат богат фибриногеном, который при соприкосновении с поврежденными тканями переходит в фибрин. Наблюдается при дифтерии, дизентерии, уремии, остром ревматическом перикардите.

Фибринозное воспаление локализуется главным образом на серозных и слизистых оболочках и в виде исключения — в глубине органа. На поверхности серозных оболочек фибрин выпадает в виде ворсинчатых масс, которые как бы спаяны с серозной оболочкой. Серозные оболочки приобретают тусклый вид. При фибринозном перикардите сердце как бы окутывается волосяным покровом — нитями фибрина («волосатое сердце»), что лежит в основе феномена шума трения перикарда.

На поверхности слизистых оболочек фибрин выпадает в виде сплошной пленки (рис. 49), которая в одних случаях может располагаться поверхностно, рыхло и легко отделяться, в других пронизывает слизистую оболочку, проникая глубоко, а потому плотно спаяна с подлежащей тканью. Эти особенности зависят от вида эпителия и лежат в основе выделения двух видов фибринозного воспаления: *крупозного и дифтеритического*.

При развитии воспалительного процесса на слизистых оболочках, выстланных призматическим эпителием, возникает *крупозное воспаление*, то есть фибрин при выпадении образует поверхностную, рыхло сидящую пленку, так как призматический эпителий слабо связан с подлежащей тканью. Крупозное воспаление наблюдается на слизистой оболочке желудка, кишечника, трахеи, бронхов. Визуально пораженная слизистая оболочка утолщается, набухает, приобретает грязно-серый цвет. При ее отторжении вследствие фибринолиза на слизистых оболочках возникает поверхностный дефект. В

легких фибрин выпадает в виде фибриновых пробок в просвете альвеол, вследствие чего их ткань становится плотной и по консистенции напоминает печень.

Дифтерическое воспаление наблюдается на слизистых оболочках, выстланных многослойным плоским эпителием, который плотно соединен с соединительной тканью, в связи с чем пленка фибрина плотно спаяна со слизистой оболочкой. Характерны глубокие некротические процессы в слизистой и подслизистой оболочках. В результате фибринолиза пленка отторгается с образованием глубоких дефектов. Дифтерическое воспаление (псевдомембранозное) наблюдается на слизистой оболочке миндалин, полости рта, пищевода. Оно протекает тяжелее, чем крупозное, и может дать ряд осложнений: выделяемый возбудителем дифтерии экзотоксин может вызвать токсический шок и поражение жизненно важных органов; фибриновые пленки при дифтерии зева могут стать причиной асфиксии.

Исход фибринозного воспаления на слизистых и серозных оболочках различен. На серозных оболочках происходит организация фибринозного экссудата, в результате плевральные полости и полость перикарда могут облитерироваться. Образующиеся спайки нарушают деятельность легких, сердца, могут

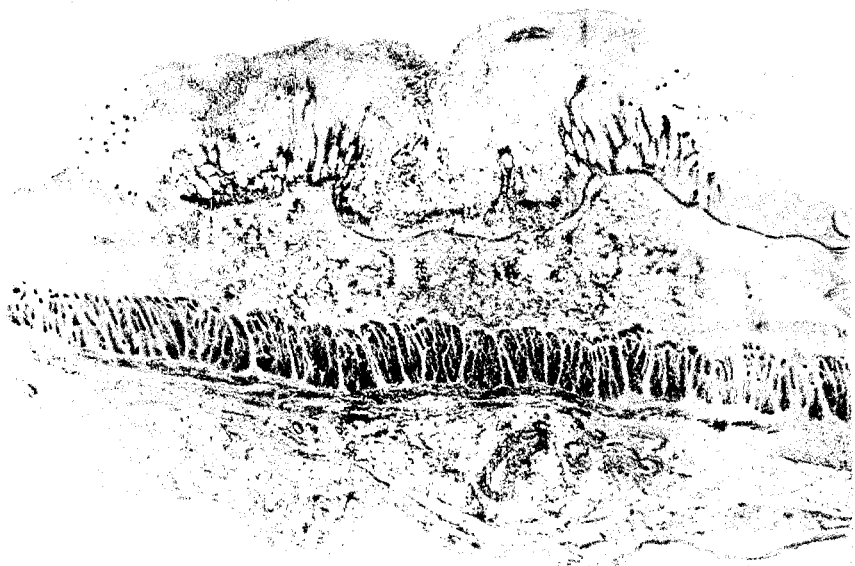


Рис. 49. Фибриновое воспаление в кишечнике.



Рис. 50. Импетиго обыкновенное, вызванное стафилококком.

...стать причиной кишечной непроходимости и развития спаечной болезни кишечника при перитоните. На слизистых оболочках фибриновая пленка благодаря фибринолизу отторгается с образованием дефектов слизистой оболочки, глубина которых определяется глубиной выпадения фибрина. В области дефектов в последующем разворачиваются репаративные процессы. В легких при благоприятном исходе пневмонии фибриновый экссудат лизируется и рассасывается. Реже фибриновый экссудат подвергается организации с образованием полей склероза (карнификация легких).

ГНОЙНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Гнойное воспаление характеризуется развитием колликвационного некроза в очаге воспаления с образованием гноя, который представляет собой экссудат, богатый белком, содержащий большое количество жизнеспособных лейкоцитов и детрит погибших лейкоцитов (гнойные тельца).

Гнойное воспаление вызывают пиогенные микробы, такие, как стафилококк, грамотрицательные бактерии, кишечная палочка, клебсиелла, протей, синегнойная палочка, менингококк, гонококк, пневмококк. Наиболее частой причиной развития гнойной инфекции является золотистый стафилококк (рис. 50).

Выделяют следующие виды гнойного воспаления: фурункулы, карбункулы, абсцессы, флегмону, импетиго.

Фурункул — гнойное воспаление волосяного фолликула с вовлечением в процесс прилежащей сальной железы, подкожной клетчатки и кожи.

Карбункул — острое гнойно-некротическое воспаление нескольких волосяных фолликулов и сальных желез с распро-

странением на кожу и подкожную клетчатку (рис. 51). При этом образуется обширный воспалительный инфильтрат. В зоне поражения наблюдаются резко выраженный отек, сдавление кровеносных и лимфатических сосудов, местное расстройство кровообращения, некроз, в окружности которого развивается нагноение, усиливающее процесс колликативного некроза тканей. В последующем участок некроза расплавляется и подвергается отторжению.

Абсцесс (нарыв, гнойник, апостема) — очаговое скопление гноя в тканях и органах — возникает вследствие гнойного воспаления с последующим расплавлением и некрозом тканей при активном участии ферментов нейтрофилов, освобождающихся в процессе их гибели, и свободных радикалов.

Особенность абсцесса — наличие пиогенной мембраны, которая ограничивает гнойно-некротический процесс от окружающих тканей. Образование стенки гнойника, выстланной



Рис. 51. Карбункул. Очаги гнойного воспаления, развивающиеся вокруг волосяных фолликулов, захватывают эпидермис.

изнутри грануляционной тканью,— это проявление защитной реакции организма, направленной на изолирование гнояного процесса. Стенка абсцесса вначале представлена гнойно-фибринозными наложениями с обрывками некротизированных тканей, в окружности которых развивается зона демаркационного воспаления. В результате гнойник отграничивается валом грануляционной ткани, богатой капиллярами, через стенку которых продолжается процесс миграции лейкоцитов и образования гнояного экссудата. С наружной стороны пиогенная мембрана окружена неизменной окружающей тканью, к внутренней поверхности ее прилежит слой сгущенного гноя. В связи с тем, что эта оболочка продуцирует гной, она называется *пиогенной мембраной*.

Абсцесс, образовавшийся в результате гнояного воспаления, может иметь различные исходы: 1) спонтанное вскрытие его с прорывом наружу (при абсцессах подкожной клетчатки, мышц); 2) прорыв и опорожнение в закрытые полости (брюшную, плевральные, в полость суставов) с возможным развитием распространенных гнояных процессов (плеврит, перитонит); 3) прорыв в полость полых органов, сообщающихся с внешней средой (полость желудка, кишки, мочевого пузыря и т.д.); 4) организация абсцесса (рубцевание) при полном опорожнении и хорошем дренировании; 5) формирование хронического абсцесса в случае неполного опорожнения и недостаточного дренирования полости абсцесса.

Характер гноя определяется видом инфекции: грязно-серый цвет со зловонным запахом характерен для гнилостной флоры; густой желто-зеленый — для стафилококка; сине-зеленый — для синегнойной палочки.

Все гноеродные микроорганизмы независимо от зоны их внедрения способны проникать в сосудистое русло и циркулировать в крови (бактериемия). При этом создаются условия для оседания гноеродного возбудителя в различных органах и тканях с развитием нового метастатического очага воспаления, например, эндокардита, менингита, абсцесса мозга. При прогрессировании гнояного воспаления в процесс могут вовлекаться регионарные лимфатические узлы с развитием лимфаденита.

Гноеродные микроорганизмы, особенно стрептококки, способны вызывать разлитое гнояное воспаление — *флегмону*. При этом виде воспаления гнояный экссудат распространяется диффузно между тканевыми элементами, пропитывая их на значительном расстоянии. Процесс может охватывать, например, предплечье, одну половину лица. Флегмона сопровождается развитием сильного отека и ярко-красной, огненной гиперемией. Флегмона чаще наблюдается в тканях, где

гнойная инфильтрация может легко распространяться, например в межмышечных прослойках, по ходу фасций, сухожилий, в подкожной клетчатке. Такое интенсивное и безграничное распространение гнойного экссудата связано с выделением стрептококками большого количества ферментов, например гиалуронидазы, которая расщепляет мембраны клеток. При флегмоне в процесс вовлекаются лимфатические сосуды и регионарные лимфатические узлы с развитием *лимфангита* и *лимфаденита*. При этом от зоны разлитого гнойного воспаления до регионарных лимфатических узлов можно видеть на коже тяжи красного цвета. В лимфатических узлах развивается картина воспалительной реактивной гиперплазии. Следует отметить, что возникающая при стрептококковой инфекции иммунная реакция может стать причиной развития постстрептококковых системных заболеваний, таких, как ревматизм, гломерулонефрит.

Исход гнойного воспаления определяется состоянием макроорганизма, вирулентностью возбудителя и степенью его распространенности. При крайне вирулентных микроорганизмах и снижении защитных сил может произойти генерализация инфекции с развитием сепсиса. При благоприятных условиях абсцесс может опорожниться от гноя с образованием рубцовой ткани. Для организма опасно развитие флегмоны, особенно лица, шеи, абсцесса головного мозга, гнойного менингита, медиастинита, разлитого гнойно-фибринозного перитонита.

ГНИЛОСТНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Гнилостное воспаление (гангренозное, ихорозное) развивается при участии *гнилостных бактерий* (патогенные анаэробы), таких, как *B. perfringens*. Обычно наблюдается в органах, которые соприкасаются с внешней средой (гангренозная ангина, пневмония, гнилостный бронхит). Этот вид воспаления часто возникает как осложнение того или иного вида экссудативного воспаления и сопровождается гнилостным разложением тканей с образованием большого количества газов (анаэробная инфекция).

ГЕМОМРАГИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

При выраженном нарушении сосудистой проницаемости из кровеносного русла начинают выходить и эритроциты. Эритродиapedез в отличие от лейкодиapedеза — процесс пассив-

ный. Прохождение эритроцитов через сосудистую стенку связано с повышением внутрисосудистого гидростатического давления. Примешиваясь к экссудату, который может носить характер серозного, фибринозного или гнойного, эритроциты придают им характер геморрагического экссудата. В таких случаях возникают смешанные формы воспаления, например, серозно-геморрагическое, фибринозно-геморрагическое. При чистой форме геморрагическое воспаление напоминает кровоизлияния и наблюдается при таких инфекциях, как чума, сибирская язва, токсический грипп.

ГИСТИОЦИТАРНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ

При инфекциях, вызванных *Salmonella typhi*, в воспалительную реакцию вовлекаются диффузно разбросанные в организме мононуклеарные фагоциты и гистиоциты, формирующие очаговые скопления. Чаще наблюдается при сальмонеллезной инфекции желудочно-кишечного тракта. При этом в процесс вовлекаются лимфатические узлы, печень, селезенка, где мононуклеарные фагоциты подвергаются гипертрофии и пролиферации с образованием очаговых их скоплений (макрофагальных, гистиоцитарных узелков). Например, при брюшном тифе обнаруживается гиперплазия гистиоцитов с образованием тифозных узелков в пейеровых бляшках тонкой кишки. В последующем наблюдается изъязвление покрывающей их слизистой оболочки.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ И ПЕРИВАСКУЛЯРНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Этот вид воспаления характеризуется появлением в периваскулярном пространстве и интерстиции органов воспалительного инфильтрата, состоящего из лимфоцитов, макрофагов и реже плазматических клеток (рис. 52, 53). Наблюдается при сифилисе, риккетсиозах и вирусных инфекциях. При вирусных инфекциях в воспалительной реакции очень редко могут принимать участие полиморфно-ядерные лейкоциты. При энцефалите вирусной природы в ткани мозга обнаруживается периваскулярная инфильтрация мононуклеарами, при полиомиелите — периваскулярные и интерстициальные инфильтраты. Вирусный миокардит сопровождается интерстициальным отеком и мононуклеарной инфильтрацией. При инфекциях, вызванных риккетсиями, наблюдается пролиферация эндотелия сосудов (риккетсии, как известно, являются внутри-

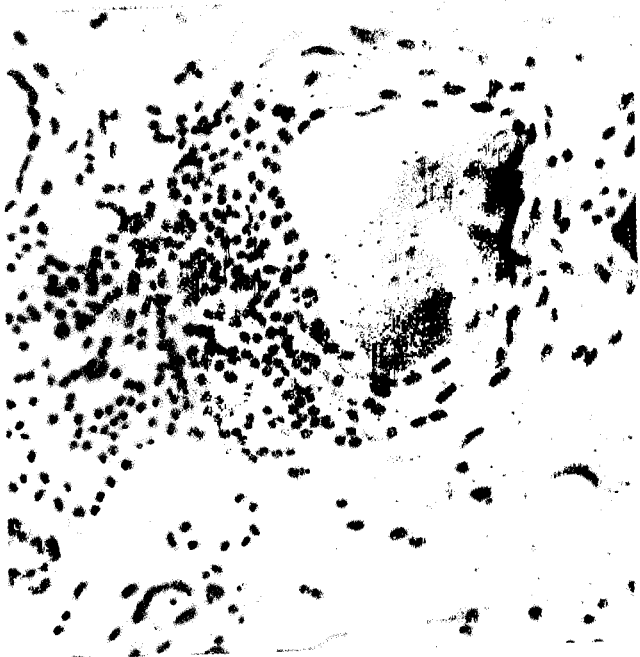


Рис. 52. Периваскулярный воспалительный инфильтрат.

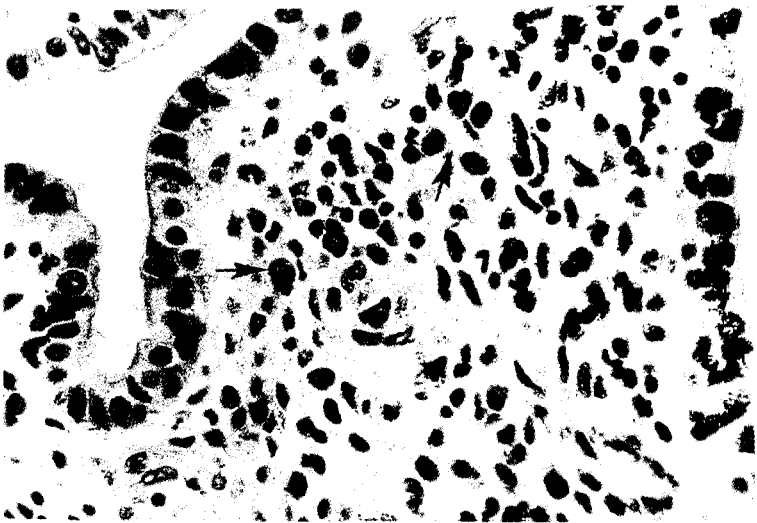


Рис. 53. Хроническое воспаление фаллопиевых труб. Инфильтрация субэпителиальной соединительной ткани обозначена стрелками.

клеточными паразитами). В связи с поражением сосудистой стенки могут возникать ее некрозы с разрывом сосудов.

При брюшном тифе развивается реакция не только гистиоцитов в пейеровых бляшках, но и глиальных клеток, формирующих периваскулярные инфильтраты с развитием тифозных васкулитов. Возбудитель сифилиса вызывает образование периваскулярных инфильтратов, состоящих главным образом из плазматических клеток. Механизм развития мононуклеарных инфильтраций при указанных инфекциях не совсем ясен. Возможен иммунологический механизм, при котором в процесс вовлекаются иммунокомпетентные клетки — лимфоциты, плазмоциты, макрофаги.

ГРАНУЛЕМАТОЗНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Гранулематозное воспаление характеризуется образованием гранул (узелков), возникающих в результате пролиферации и трансформации клеток, способных к фагоцитозу. Эти гранулемы являются специфическим признаком многих хронических заболеваний — туберкулеза, саркоидоза, лепры, бруцеллеза, сифилиса, некоторых микозов (грибковые инфекции), бериллиоза.

Гранулемы представляют собой микроскопические скопления гистиоцитов (макрофагов), трансформирующихся в эпителиоидные клетки. Вокруг последних частоколом располагаются лимфоциты, среди которых разбросано небольшое число плазматических клеток. Диаметр гранул не превышает 1—2 мкм. В гранулемах обнаруживаются гигантские многоядерные клетки Пирогова — Лангханса диаметром от 40 до 50 мкм. Они располагаются или по периферии, или в центре гранулемы. Клетки характеризуются огромной цитоплазмой с большим числом ядер (20 и более).

Описаны два типа гигантских клеток: I тип — это клетки Пирогова — Лангханса — характерные для туберкулеза и других гранулематозных реакций, ядра их небольшие, располагаются по периферии цитоплазмы в виде короны или обруча; II тип представляет собой клетки инородных тел и отличаются беспорядочным расположением мелких ядер в цитоплазме. Эти типы гигантских клеток образуются в результате деления макрофагов.

Выделяют два типа гранул: 1) гранулемы инородного тела, образующиеся при воздействии инертных инородных тел; 2) иммунные гранулемы, в формировании которых имеют значение два фактора — наличие непереваренных частиц или микроорганизмов (например, туберкулезной бациллы) и Т-

клеточная иммунная реакция, развивающаяся в ответ на внедрение антигена. Продукты активизированных Т-лимфоцитов, главным образом γ -интерферон, играют важную роль в трансформации макрофагов в эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки.

Гранулемы могут быть также специфическими и неспецифическими. Специфические гранулемы образуются при туберкулезе, лепре, сифилисе и риносклероме. Образование неспецифических гранул наблюдается при некоторых инфекционных (сыпнотифозная и брюшнотифозная гранулема) и неинфекционных болезнях (гранулемы при асбестозе, силикозе, гранулемы инородных тел).

Таким образом, *гранулематозное воспаление относится к реакции, для которой характерно накопление модифицированных макрофагов (эпителиоидные клетки) в ответ на воздействие патогенных факторов инфекционной и неинфекционной природы.*

Образование стереотипной гранулемы характерно для

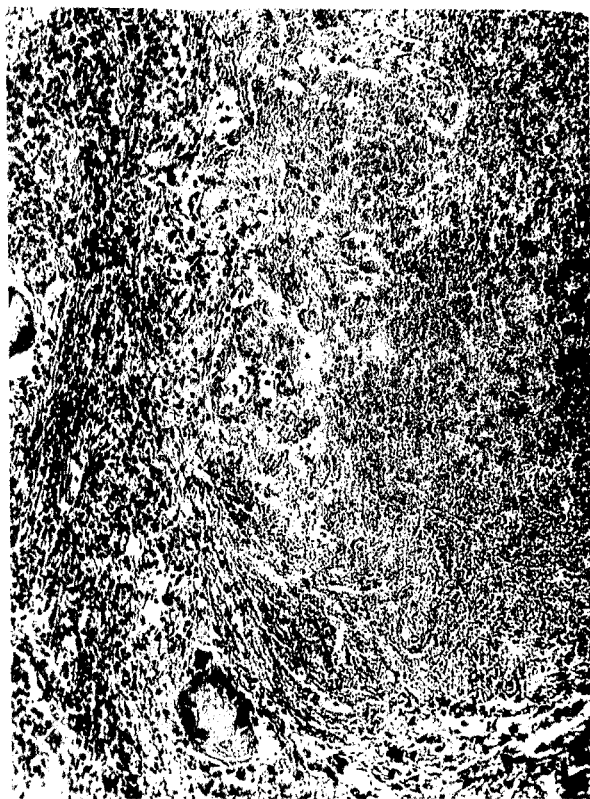


Рис. 54. Туберкулезная гранулема.

Вокруг казеозного некроза располагаются лимфоциты, эпителиоидные клетки и гигантские многоядерные клетки Пирогова—Лангханса.

многих болезней, однако имеются некоторые отличия в их строении в зависимости от причины заболевания.

В центре *туберкулезной гранулемы* (рис. 54) обнаруживается аморфный тканевый детрит как следствие казеозного некроза, вокруг которого располагается несколько рядов эпителиоидных клеток. Кнаружи от них частоколом располагаются лимфоциты с примесью плазматических клеток. Кровеносные капилляры в гранулеме немногочисленны и локализуются главным образом по периферии гранулемы. Среди ее клеточных элементов выделяются гигантские многоядерные клетки Пирогова — Лангханса I типа. Эпителиоидные клетки при обычной окраске срезов гематоксилином и эозином отличаются слабо-розовой зернистой цитоплазмой, светлым ядром овальной или удлинённой формы, оболочка которого образует изгибы.

При *саркоидозе* (болезнь Бенье — Бека — Шаумана неизвестной этиологии) гранулемы образуются в лимфатических узлах и построены из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток с небольшой примесью лимфоцитов. Саркоидозные гранулемы отличаются от туберкулезных отсутствием некроза в центре узелка и склонностью к гиалинозу.

Специфическими гранулемами при *сифилисе* являются гуммы, величина которых колеблется от 1 до 3 см. В центре гранулемы находится некротическая клееобразная масса, вокруг которой располагается вал из лимфоидных, плазматических, эпителиоидных клеток. Среди последних иногда встречаются клетки Пирогова — Лангханса I типа.

При *бериллиозе* гранулемы состоят из гистиоцитов, эпителиоидных клеток, небольшого числа лимфоидных клеток; встречаются гигантские клетки Пирогова — Лангханса I типа и клетки инородных тел. В классических случаях в центре некроза обнаруживаются полиморфно-ядерные лейкоциты. Некроз развивается редко.

РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ, ЛИМФОИДНОЙ И МОНОНУКЛЕАРНО-ФАГОЦИТАРНОЙ СИСТЕМ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ

В развитии воспалительного процесса важную роль играет лимфатическая система. Являясь частью сосудистой системы, она осуществляет дренаж тканей путем образования лимфы. Ей присущи барьерная, лимфоцитопоэтическая и иммунная функции.

Образование лимфы происходит на уровне лимфатических капилляров, представляющих собой тонкостенные трубочки,

высланные непрерывным эндотелием. В норме тканевая жидкость, образуемая путем ультрафильтрации крови, дренируется лимфатическими капиллярами с образованием лимфы, отличающейся от сыворотки крови низким содержанием белка. Это обуславливает ее меньшую вязкость и более низкое коллоидно-осмотическое давление. Клеточный состав лимфы различен. Так, в периферической лимфе основную часть лейкоцитов составляют лимфоциты (90%). Центральная лимфа (в грудном протоке) содержит кроме лимфоцитов большие мононуклеары (около 5%), полиморфно-ядерные нейтрофилы (свыше 1%), эозинофилы (около 3%). Лимфа содержит фибриноген и протромбин, электролиты и ряд ферментов (амилаза, фосфатаза, протеаза, липаза и др.).

Функции лимфы разнообразны: она 1) поддерживает постоянство состава и объем интерстициальной жидкости; 2) обеспечивает гуморальную связь между интерстициальной жидкостью всех органов и тканей, лимфоидным аппаратом и кровью; 3) участвует в иммунологических реакциях организма, транспортируя из лимфоидных органов клетки плазматического ряда, макрофаги, иммунные лимфоциты, антитела; 4) участвует в стресс-реакциях организма.

Барьерная функция осуществляется лимфатическими узлами, в которых поступающие с лимфой инородные частицы, микробы, опухолевые клетки задерживаются и поглощаются фагоцитами. Кроме того, в лимфатических узлах различные метаболиты белковой природы контролируются на аутоантигенность и токсичность, где они в случае необходимости обезвреживаются и затем доставляются в кровь.

При воспалении усиливается ток периферической лимфы с увеличением в ней содержания белка и числа лейкоцитов, так как лимфатические капилляры дренируют не только интерстициальную жидкость, но и воспалительный экссудат. Однако дренаж воспалительного экссудата может стать причиной диссеминации возбудителя и развития лимфангита (рис. 55), специфического и неспецифического воспаления лимфатического узла — серозного, геморрагического, фибринозного, гнойного лимфаденита.

Как известно, регионарные лимфатические узлы представляют вторую линию защитных сил организма, которая предотвращает генерализацию инфекции. При преодолении этого барьера инфекция получает широкие возможности для диссеминации процесса и не только по всей лимфатической системе, но и по кровеносному руслу. В результате генерализации в процесс вовлекается мононуклеарно-фагоцитарная система организма, особенно купферовские клетки печени, макрофаги селезенки, представляющие главные защитные силы. Распро-



Рис. 15. Распространение инфекции по лимфатическим сосудам с развитием лимфангита.

Стремление инфекции сопровождается развитием лимфаденопатии, гепатомегалии и спленомегалии. В связи с этим выявление при пальпации увеличения лимфатических узлов, печени и селезенки у температурающих больных свидетельствует о диссеминации инфекции.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Терминология воспаления основана, как правило, на названии органа, вовлеченного в воспалительный процесс (с использованием латинского или греческого названия органа), с добавлением окончания «ит». Например, воспаление аппендикса обозначают как аппендицит, плевры — плеврит, сосудистых клубочков почек — гломерулонефрит, печени — гепатит и т.д. Однако воспаление, возникающее в некоторых органах, обозначается специальными терминами, присущими только данному органу или ткани. Например, воспаление легких обозначают термином пневмония, гнойное воспаление волосяного фолликула с прилежащей сальной железой и подкожной клетчаткой — фурункул, а гнойное воспаление паль-

цев — панариций. Термин «эмпиема» обозначает скопление гнойного экссудата в полости вследствие гнойного воспаления серозных оболочек, например плевры.

Главными местными признаками острого воспаления и обострения хронического воспаления являются краснота (rubor), повышение температуры тела (calor), припухание (tumor), боль (dolor), нарушение функции (functio laesa).

Краснота и повышение температуры связаны с гиперемией сосудов. В области воспаления расширяются все артериолы, вены, а также все капилляры, даже резервные. В них наблюдается ускоренный кровоток. В связи с этим участок воспаления приобретает ало-красный цвет. В этой же зоне повышается температура. В результате увеличения молекулярной концентрации за счет распада крупномолекулярных соединений нарастает осмотическое давление.

Постоянным спутником любого воспаления является *боль*, возникновение которой связано с раздражением и сдавлением чувствительных нервов. Вот почему столь болезненны воспалительные процессы в компактных тканях, где даже маленький очаг воспаления обуславливает сильное сдавление. Например, в фалангах пальцев при панариции, в пульпе зуба при пульпите. Появление *припухлости* связано с повышенной проницаемостью сосуда в области воспаления, в результате в данной зоне происходит пропотевание жидкой части плазмы, а также выход элементов крови с образованием в ткани воспалительного экссудата и инфильтрата.

При развитии в органах или тканях воспалительного процесса постоянно наблюдается нарушение их функции. Следует лишь отметить, что иногда нарушение функции может носить местный характер и не влиять на весь организм. Например, при развитии воспалительного процесса на пальце страдает только его функция. Если же развивается воспаление эндокарда или миокарда, нарушается деятельность сердца, что, несомненно, отражается на состоянии организма в целом.

При обострении хронического воспалительного процесса появляются все указанные локальные симптомы, которые, как и при остром воспалении, исчезают по мере обратного развития воспалительного процесса. Однако при хроническом воспалении некоторое время могут сохраняться нарушения функции (до нескольких месяцев). Кроме того, наблюдается уплотнение очага воспаления как проявление фиброзирующего процесса.

Общие клинические проявления воспаления также разнообразны и определяются характером и вирулентностью возбудителя, а также состоянием макроорганизма.

Наиболее характерный признак воспаления — лихорадка с повышением температуры, что связано с бактериемией, то есть попаданием возбудителя в кровоток. Механизм развития лихорадки не совсем ясен. Установлено лишь, что медиаторами гипертермии служат бактериальный эндотоксин и интерлейкин-1, выделяемый лейкоцитами и являющийся эндогенным пирогеном. Полагают, что интерлейкин-1 инициирует лихорадку, вызывая синтез простагландинов в переднем гипоталамусе. В основе действия жаропонижающих лекарственных препаратов (например, ацетилсалициловой кислоты) лежит подавление синтеза простагландина E₂. При этом образование интерлейкина-1 не нарушается.

Другим важным клиническим признаком воспаления (как острого, так и обострения хронического) является *лейкоцитоз*, который широко используется для диагностики воспаления легких, острого аппендицита и других воспалительных процессов. Некоторые воспалительные процессы сопровождаются очень высоким лейкоцитозом, характерным для лейкемии. В таких случаях говорят о лейкомоидной реакции. Лейкоцитоз при воспалении связан с увеличением образования лейкоцитов в костном мозге и усилением их выброса в периферическую кровь. При воспалении макрофаги и активированные Т-клетки секретируют колониестимулирующий фактор, который ускоряет дифференцировку гранулоцитов из прекурсоров в костном мозге. С возрастанием лейкоцитоза в периферической крови из костного мозга могут поступать и незрелые лейкоциты. Появление ювенильных форм лейкоцитов свидетельствует о сдвиге влево.

При некоторых видах воспаления лейкоцитоз может не наблюдаться. Например, инфекционный мононуклеоз, коклюш, паротит, краснуха характеризуются лимфоцитозом. Воспалительная реакция аллергической природы (сенная лихорадка, бронхиальная астма) и паразитарные инфекции сопровождаются эозинофилией. Кроме того, при некоторых видах воспаления число лейкоцитов в циркулирующей крови может резко уменьшаться. Например, при инфекциях, вызванных вирусами, риккетсиями и сальмонеллами, как и при протозойных инфекциях, отмечается лейкопения.

Воспалительные процессы могут сопровождаться и рядом других клинических симптомов: головной болью, недомоганием, понижением аппетита, общей слабостью. Предполагают, что в основе указанных неспецифических признаков лежит образование гуморальных веществ, природа которых не ясна.

Следует отметить, что на течение воспалительного процесса влияют нервные и гуморальные факторы. Из гормонов наиболее существенное действие оказывают гормоны гипофиза и

коры надпочечников. Так, глюкокортикоиды (кортизон и его производные) дают противовоспалительный эффект, хотя и не обладают бактерицидным свойством. Под их влиянием задерживается развитие таких феноменов воспаления, как гиперемия, экссудация, миграция клеток. Это связано с тем, что глюкокортикоиды подавляют деятельность тучных клеток, вызывают их гибель и тем самым предотвращают образование высокоактивных аминов, являющихся медиаторами воспаления. В противоположность кортизону соматотропные гормоны гипофиза, альдостерон и дезоксикортикостерон усиливают воспалительную реакцию организма, хотя механизм их действия не совсем ясен. Нарушение периферической иннервации способствует вялому и затяжному течению воспалительного процесса.

Значение воспаления для организма велико, так как благодаря воспалительной реакции: 1) происходит отграничение фокуса воспаления с заключенным в нем патогенным фактором; 2) ликвидируются вредоносные начала благодаря лейкодиapedезу и фагоцитозу; 3) отмечается восстановление структуры и функции поврежденной ткани. Однако при неблагоприятных условиях могут возникать различные осложнения. Например, в случае разрастания фиброзной ткани в очаге воспаления наблюдается сдавление паренхимы, образование спаек между серозными листками, облитерация полостей (например, перикарда, плевральных полостей), что в значительной степени может нарушить функцию вовлеченных в процесс органов. В случаях, если защитные силы организма оказались неспособными справиться с возбудителем, может произойти генерализация воспалительного процесса с нежелательными для организма последствиями.

Клиническое значение интерстициального воспаления и гранулематоза определяется их локализацией и площадью поражения. Особое значение имеет склонность этих видов воспаления к склерозу и даже гиалинозу. Так, ревматический миокардит, сопровождающийся диффузной интерстициальной клеточной реакцией, осложняется кардиосклерозом. При этом склероз по ходу проводящей системы сердца ведет к нарушению проводимости и блокаде сердечной деятельности. Гранулематоз при сифилитическом поражении аорты может быть причиной развития аневризмы с последующим возможным разрывом и смертельным кровотечением. Диффузный гранулематоз нетуберкулезной этиологии в надпочечниках приводит к развитию бронзовой болезни (болезни Аддисона).

Особенностью гранулематозного воспаления является его способность к рецидивированию спустя месяцы и годы после заживления.

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

ИММУННАЯ СИСТЕМА

АЛТЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ ИММУННОЙ ПРИРОДЫ

Первый тип реакции гиперчувствительности

Второй тип реакции гиперчувствительности

Третий тип реакции гиперчувствительности

Четвертый тип реакции гиперчувствительности

ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА

АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ

Системная красная волчанка

Ревматоидный артрит

Системная склеродермия

Узелковый периартериит

Гранулематоз Вегенера

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Первичные

Вторичные

СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА (СПИД)

ИММУННАЯ СИСТЕМА

В организме человека имеется четко организованная система защиты организма от попадания в него чужеродных веществ — антигенов (рис. 56), которые встречают на своем пути несколько преград. Первый барьер — это кожа и слизистые оболочки, затем соединительная ткань, моноцитарно-макрофагальная система ряда органов (селезенка, лимфатические узлы, костный мозг, печень). Однако подобная пассивная защита организма недостаточна. Главной опорой организма в борьбе с чужеродными веществами (или антигенами) являются клетки, разрушающие и нейтрализующие антигены в процессе развития так называемой иммунной реакции. Следовательно, *иммунная реакция (клеточная и гуморальная) носит защитный характер, так как направлена на освобождение организма от чужеродных экзогенных антигенов, нарушающих постоянство его внутренней среды.*

В развитии иммунной реакции принимают участие имму-

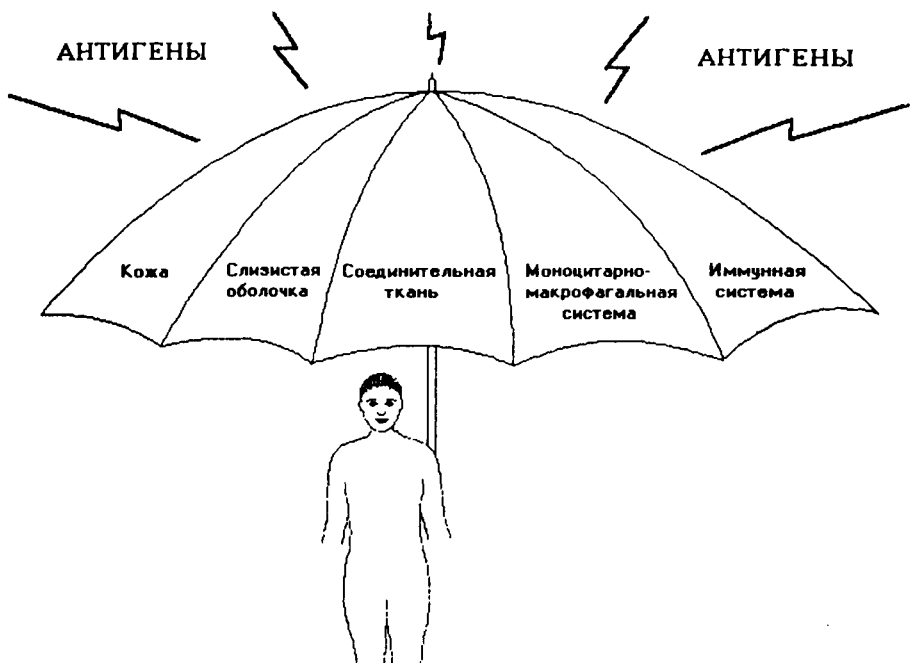


Рис. 56. Защитная система организма.

нокомпетентные клетки (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги), естественные киллеры, цитокинины и гены главного комплекса гистосовместимости, более подробное рассмотрение которых необходимо для понимания сущности иммунопатологических процессов.

Т-ЛИМФОЦИТЫ

Т-лимфоциты являются медиаторами клеточного иммунитета, циркулируют в крови, составляя 60—70% от общего числа периферических лимфоцитов. Каждая Т-клетка генетически запрограммирована для распознавания специфических антигенов клеток с помощью антиген-специфических Т-клеточных рецепторов. В 95% случаев эти рецепторы состоят из альфа- и бета-полипептидов, соединяющихся дисульфидными связями. Небольшое число Т-клеток периферической крови имеют рецепторы другого типа, представленные γ - и δ -полипептидными цепями. Эти клетки в виде небольших скоплений обнаруживаются в слизистых оболочках дыхательных путей и

желудочно-кишечного тракта. Каждый из указанных четырех типов рецепторов Т-клеток может с помощью нековалентных связей присоединять пять полипептидных цепей с образованием молекулярного комплекса CD3. Белки CD3 не способны соединяться с антигеном, но способствуют преобразованию сигнала в Т-клетках после связывания их с антигеном.

Разнообразие рецепторов Т-клеток обеспечивается соматической перестройкой генов, кодирующих α -, β -, γ - и δ -цепи рецепторов Т-клеток. Предполагают, что каждая соматическая клетка имеет гены рецепторов Т-клеток еще в период зародыша. В процессе онтогенеза соматическая перестройка этих генов возникает только в Т-клетках, в связи с чем выявление перестройки генов и их рецепторов служит молекулярным маркером Т-клеток.

Кроме CD3-белка, Т-клетки экспрессируют и другие молекулы, различающиеся по своим функциональным значениям (CD4, CD8, CD2-молекулы адгезии, CD11a). Наиболее важное значение имеют CD4 и CD8, которые экспрессируются на двух основных субпопуляциях Т-лимфоцитов: в 60% — на Т-хелперах и в 30% — на Т-супрессорах. У здорового человека соотношение CD4⁺ : CD8⁺ составляет 2 : 1, изменяясь при различных патологических процессах.

Т-клетки можно разделить на две категории: непосредственно участвующие в клеточной иммунной реакции и регулирующие иммунный ответ. *Клеточные иммунные реакции* связаны с действием центральных эффекторных клеток (Т-киллеров), которые образуются против антигенов главного комплекса гистосовместимости клеток, инфицированных вирусом, и некоторых опухолевых клеток; Т-киллеры относятся по своим маркерам к CD3⁺ и CD8⁺. Развитие гиперчувствительности замедленного типа связано с CD4⁺Т-клетками. В *регуляции иммунного ответа* участвуют CD4⁺ и CD8⁺. Взаимодействуя с В-клетками, Т-клетки способны стимулировать или подавлять иммунный ответ. Так, Т-хелперы (CD4⁺), секретирова «фактор помощи» (иммунный гормон интерлейкин-2), стимулируют иммунную реакцию. В то же время Т-супрессоры (CD8⁺) подавляют как клеточный, так и гуморальный иммунитет.

В-ЛИМФОЦИТЫ

В-лимфоциты являются медиаторами гуморального иммунитета и составляют 10—20% от общего числа циркулирующих в крови лимфоцитов. Они локализируются в костном мозге, периферической лимфоидной ткани (лимфатические узлы,

миндалины, селезенка), в желудочно-кишечном тракте. В лимфатических узлах В-лимфоциты обнаруживаются в корковом веществе, в белой пульпе селезенки, где они формируют лимфоидные фолликулы.

При антигенном раздражении В-клетки трансформируются в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины М, G, А, Е и D. Первые три вида составляют 95% всех циркулирующих иммуноглобулинов. В норме определяются следы иммуноглобулина Е, но при некоторых патологических состояниях его содержание увеличивается. Иммуноглобулин D обнаруживается преимущественно на поверхности В-клеток и играет существенную роль в дифференцировке клеток, индуцированных антигеном. На поверхности В-клеток, кроме рецепторов для антигенов, обнаружены рецепторы для иммуноглобулина (Fc-рецептор), рецепторы для фиксации комплемента (C3a и C3b). Роль этих рецепторов недостаточно изучена, имеется лишь предположение, что они регулируют синтез антител.

МАКРОФАГИ

Макрофаги являются частью мононуклеарно-фагоцитарной системы и принимают активное участие не только в развитии воспалительной реакции, но и в формировании иммунного ответа. Макрофаги обладают множеством функций:

1) они необходимы для индукции Т-клеточного иммунитета, так как относятся к антигенпредставляющим клеткам. На их поверхности располагаются антигены второго класса HLA (главного комплекса гистосовместимости). Как известно, антигены могут активировать Т-клетки с образованием цитолитического клона лимфоцитов (Т-киллеров) только при связывании их с антигенпредставляющими клетками, к которым относятся не только макрофаги, но и клетки Лангерганса. При наличии свободного антигена индукция клеточного иммунитета не развивается;

2) продуцируют интерлейкин-1 и множество растворимых факторов, которые способствуют пролиферации и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов;

3) лизируют опухолевые клетки. Секретируя токсические метаболиты и протеолитические ферменты, макрофаги принимают участие в противоопухолевом иммунитете;

4) синтезируют большое количество неспецифических факторов иммунитета — трансферрин, комплементы, лизоцим, интерферон, пироген и т.д.;

5) играют существенную роль в развитии гиперчувствительности замедленного типа.

ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРНЫЕ КЛЕТКИ

В последние годы большой интерес вызвало изучение неизвестных клеток, получивших название естественных киллеров, которые способны лизировать различные опухолевые клетки, клетки, инфицированные вирусом, грибы и некоторые нормальные клетки. Естественные киллеры, как и Т-киллеры, принимают участие в разрушении аллотрансплантата (пересаженных органов). Это обусловлено тем, что естественные киллеры способны опознавать только те клетки-мишени, которые характеризуются высоким содержанием антигенов главного комплекса гистосовместимости. На поверхности естественных киллеров обнаруживаются молекулы CD16 и CD56.

Как уже отмечалось, для осуществления иммунной реакции (ее клеточного варианта) Т- и В-лимфоциты предварительно должны сенсibilизироваться антигенами. В отличие от них естественные киллеры не нуждаются в предварительной сенсibilизации для осуществления своего цитотоксического эффекта. Вместе с тем активность этих клеток значительно возрастает в присутствии интерферона и интерлейкина-2. В периферической крови естественные киллеры составляют 15% от общей популяции лимфоцитов. Морфологически они представляют собой крупные гранулярные лимфоциты с большим количеством азурофильных гранул в их цитоплазме, содержащих, по-видимому, литические ферменты. Описываемые клетки отличаются от Т- и В-лимфоцитов, хотя и имеют часть антигенов на своей поверхности и Fc-рецепторы. Естественные киллеры, обладая большой способностью лизировать клетки опухоли и клетки, зараженные вирусом, по-видимому, обеспечивают защиту организма от опухолей и вирусных инфекций на первой линии обороны.

АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ КЛЕТКИ

К антигенпредставляющим клеткам относятся дендритические клетки и юные отростчатые эпидермоциты (клетки Лангерганса), представляющие собой популяцию клеток, отличающихся наличием дендритических отростков и большим числом антигенов II класса HLA на своей поверхности. Дендритические клетки образуются в лимфоидной ткани, а клетки

Лангерганса — в эпидермисе. В отличие от макрофагов описываемые клетки обладают слабой фагоцитарной активностью, в связи с чем лишены противомикробной активности и функции дворников.

ЦИТОКИНИНЫ

Как известно, в индукции и регуляции иммунного ответа важная роль отводится взаимодействию лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов и эндотелиальных клеток, чему способствуют растворимые медиаторы — цитокинины. В зависимости от происхождения они разделяются на лимфокинины (источник их — Т-лимфоциты) и монокинины (источник — моноциты). К 1-й группе относится, например, интерлейкин-2, ко 2-й — TNF α .

Цитокинины являются также медиаторами естественного иммунитета. К ним относятся: интерлейкин-1, TNF α , интерлейкин-6 (ИЛ-6), I тип интерферона, ИЛ-8. Одни цитокинины (например, интерферон) защищают организм от вирусных инфекций, другие (ИЛ-1, TNF α , ИЛ-8) участвуют в развитии неспецифической воспалительной реакции.

Цитокинины регулируют размножение, активацию и дифференцировку лимфоцитов, активируют воспалительные клетки и функцию неспецифических эффекторных клеток. Они стимулируют также гемопоэз. Следует подчеркнуть, что цитокинины осуществляют свой эффект при связывании со специфическими рецепторами их клеток-мишеней.

АНТИГЕНЫ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

Одним из замечательных свойств иммунной системы является способность ее распознавать «свое» и «чужое», которая лежит в основе отторжения пересаженной ткани, чужеродной для реципиента. Несмотря на достигнутые успехи в разработке технической стороны пересадок, иммунная система, распознав «чужое», прикладывает все усилия для отторжения чужеродного объекта. Термин «отторжение» включает все иммунологические реакции, которые ведут к разрушению трансплантата реципиента. Отличие даже по одному гену неизбежно обеспечивает антигенную чужеродность.

Гены, контролирующие ряд иммунологических признаков, сконцентрированы в маленьком участке генома, который называют главным комплексом гистосовместимости. Он локализуется на 6-й хромосоме человека и называется HLA. Гены

HLA кодируют три разных класса молекул на клеточной мембране, различающихся по химической структуре, функции и распределению в тканях. Из них два класса имеют значение как антигены HLA.

Антигены I класса относятся к гликопротеидам и присутствуют (экспрессируются) на всех ядросодержащих клетках и тромбоцитах. Практически все соматические клетки имеют на своей поверхности антигены I класса. Антигены II класса по химическому строению представляют бимолекулярные комплексы, состоящие из двух (альфа- и бета-) цепей. В отличие от антигенов I класса они не так широко представлены в тканях, потому что обнаруживаются лишь на антигенпредставляющих клетках (макрофагах, дендритических клетках), В-клетках и некоторых Т-активированных лимфоцитах. У человека оба класса антигена HLA-комплекса выявляются в эпителии канальцев, эндотелии сосудистых клубочков почек, фибробластах. Все детерминанты I класса и часть детерминант II класса вызывают образование гуморальных антител в генетически неидентичных индивидуумах.

Благодаря полиморфизму локусов HLA-комплекса существуют бесчисленные комбинации антигенов. Следовательно, каждый индивидуум неинбредной популяции имеет уникальный (единственный в своем роде) антигенный профиль на клеточной поверхности, так же как каждый человек имеет уникальный дактилоскопический отпечаток пальцев.

Значение главного комплекса гистосовместимости (МНС) в развитии иммунных реакций велико и разнообразно:

1) МНС играет важную роль в реакции отторжения. Поэтому подбор доноров и реципиентов по HLA-антигенам существенно повышает шанс на жизнеспособность трансплантата;

2) физиологическое значение HLA-комплекса заключается также в том, что он в процессе развития иммунного ответа способствует взаимодействию лимфоцитов между собой, взаимодействию лимфоцитов и макрофагов. Например, Т-хелперы (CD4⁺) могут распознавать антиген только в условиях связывания его с антигеном II класса, который локализуется на поверхности макрофагов и других антигенпредставляющих клеток;

3) МНС участвует в защите организма против вирусной инфекции, таких, как оспа, герпес, грипп, корь. В основе этой защиты лежит цитотоксический эффект Т-киллеров, которые лизируют клетки, инфицированные вирусом. Причем Т-киллеры могут «узнать» вирусные антигены только в том случае, если они предварительно связываются с антигенами II класса — HLA-комплекса, которые локализируются на макрофагах. Следовательно, для развития противовирусной иммунной ре-

акции необходимо предварительное взаимодействие макрофагов с вирусными антигенами.

Инфицированию вирусом могут подвергаться любые соматические клетки, например гепатоциты, клетки мерцательного эпителия. В связи с этим наличие у них антигенов I класса HLA-комплекса является необходимым для элиминации вирусинфицированных клеток, то есть для борьбы с вирусными инфекциями;

4) МНС регулирует иммунный ответ. Известно, что интенсивность иммунного ответа находится под генетическим контролем. Гены, регулирующие иммунный ответ (их называют Ig-генами), располагаются в пределах HLA — D зоны.

Связь HLA с болезнью. Описано большое число заболеваний, связанных с системой гистосовместимости HLA, многие из которых характеризуются иммунными нарушениями. Механизм такой предрасположенности изучен недостаточно, однако имеется ряд предположений, на которых следует остановиться.

Предполагают, что Ig-гены, связанные с HLA, участвуют в развитии реакции гиперчувствительности к часто встречающимся аллергенам. Лица с определенными HLA профилями отличаются предрасположенностью к болезням иммунной природы. Так, для лиц, обладающих антигеном HLA-B27, возрастает риск заболевания анкилозирующим спондилитом. Наличие HLA-A1 способствует развитию atopической аллергии, а HLA-D4 — ревматоидному артриту. При некоторых аутоиммунных болезнях обнаруживается связь с аллелями в HLA — D области. Ig-гены, расположенные в HLA—D зоне, могут регулировать образование аутоантител.

HLA-макромолекулы могут непосредственно участвовать в развитии болезни. Причем механизмы, которые обеспечивают прямое участие HLA-макромолекул в генезе болезни, различны. Предполагают, что патогенные факторы могут участвовать непосредственно в перекрестной реакции антигена с HLA. С одной стороны, эта реакция защищает антиген от иммунного ответа, с другой — приводит к развитию толерантности хозяина против собственного HLA-антигена. Кроме того, определенные HLA-молекулы могут обеспечивать вирусы рецепторами. Это или ускоряет взаимодействие вируса с клеткой, или делает вирусы мишенью для иммунокомпетентных клеток хозяина, которые разрушают клетки, инфицированные вирусом. В первом случае HLA-молекулы будут способствовать развитию вирусной инфекции, во втором — способствовать удалению из организма клеток, инфицированных вирусом. Следует подчеркнуть, что HLA принимает участие также

и в развитии болезней неиммунной природы, например гемохроматоза, в качестве рецепторов и транспортеров белков.

Таким образом, иммунные реакции играют важную роль в защите организма от чужеродных веществ, называемых антигенами.

Однако в последние годы установлено, что те же иммунные реакции, защитные по своей природе, могут стать причиной развития патологических процессов в организме человека. Так, иммунные реакции могут приобрести гиперреактивный характер, направленный против собственных нормальных антигенов клеток и тканей. В этих условиях иммунные реакции приводят к развитию болезней, угрожающих жизни организма (аутоиммунные болезни).

Иммунная реакция препятствует также пересадке органов и тканей одного организма к другому. Угнетение иммунной системы (иммунодефицитное состояние) повышает чувствительность организма к инфекции, способствует возникновению злокачественных опухолей. Исходя из изложенного, значение иммунных реакций в патологии человека следует рассматривать в следующих аспектах: *повреждение тканей иммунной природы, аутоиммунные болезни, иммунодефицитные болезни и синдромы.*

АЛЬТЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ ИММУННОЙ ПРИРОДЫ

Иммунная реакция, возникающая при воздействии антигенов эндогенной или экзогенной природы, может иметь не только защитный характер. Развивающаяся гуморальная или клеточная реакция способна вызвать повреждение тканей иммунной природы. В таких случаях иммунные реакции называются *реакциями гиперчувствительности*. Антигены, способные вызывать подобную иммунную реакцию, повреждающую ткань, могут быть *экзогенными, гомологичными и аутологичными*.

Экзогенные антигены, поступающие из окружающей среды, легко определяемы и, следовательно, могут быть изолированы с предотвращением реакции гиперчувствительности. Например, полинозы аллергической природы, лекарственные аллергические реакции.

Повреждения, вызванные *гомологичными антигенами*, связаны с генетическими и антигенными различиями между индивидуумами. Примером повреждения тканей гомологичным антигеном может служить переливание крови.

Аутологичные антигены являются причиной развития наиболее обширной группы болезней аутоиммунной природы,

возникающих вследствие развития иммунной реакции против собственных антигенов.

На основании различных иммунных механизмов повреждений тканей выделяют четыре типа реакций гиперчувствительности:

— при *первом* — иммунный ответ способствует высвобождению вазоактивных аминов и липидных медиаторов, которые воздействуют на сосудистую проницаемость и гладкомышечные клетки;

— при *втором* — образующиеся гуморальные антитела непосредственно участвуют в повреждении клеток, повышая их предрасположенность к фагоцитозу или лизису;

— *третий тип* — это иммунокомплексная болезнь, при которой гуморальные антитела связывают антигены и активируют комплемент. В результате этого высвобождаются энзимы нейтрофилов и другие токсические вещества (например, метаболиты кислорода), которые и повреждают ткани;

— *четвертый тип* характеризуется повреждением ткани сенсibilизированными лимфоцитами.

ПЕРВЫЙ ТИП РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Первый тип (анафилактический) представляет собой реакцию гиперчувствительности немедленного типа, так как развивается очень быстро при связывании комплекса антиген — антитело с поверхностью тучных клеток и базофилов (рис. 57). В патогенезе этой реакции ключевую роль играют иммуноглобулин Е и компоненты комплемента — С5а и С3а. Последние действуют при их связывании с рецепторами, расположенными на мембране тучных клеток.

В течении первого типа реакции выделяют две фазы — *начальную и позднюю*. Для *начальной фазы* характерны вазодилатация, повышение проницаемости сосудов, спазм гладких мышц. Она начинается в течение 5—30 мин после воздействия аллергена и затихает на протяжении 60 мин. *Поздняя фаза* возникает через 2—8 ч, без дополнительного воздействия антигеном (аллергеном) и длится в течение нескольких дней. Характеризуется массивной инфильтрацией тканей эозинофилами, нейтрофилами, базофилами и моноцитами, а также повреждением эпителиальных клеток слизистых оболочек.

Центральное место в развитии реакции гиперчувствительности I типа играют тучные клетки и базофилы. Тучные клетки — производные костного мозга и широко распространены в тканях, располагаются главным образом около сосудов,

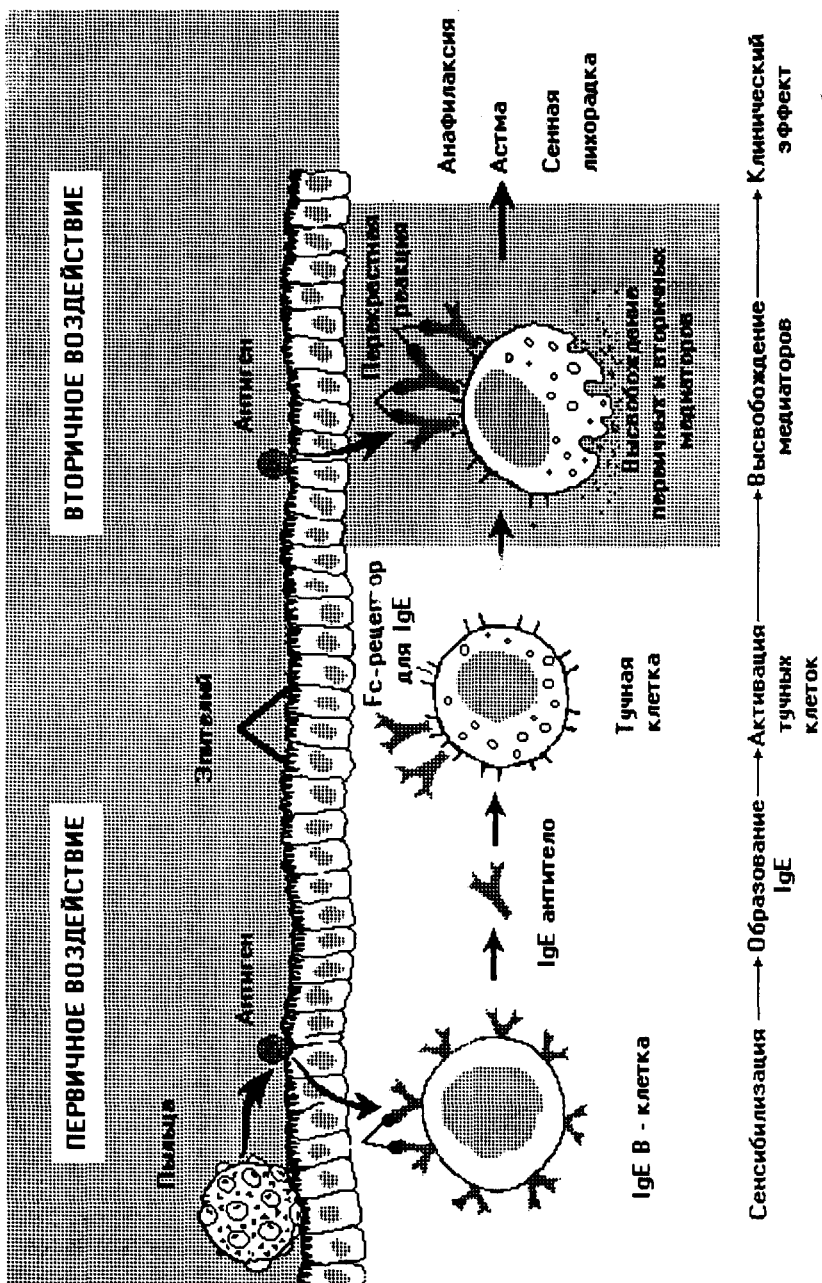


Рис. 57. Механизм развития гиперчувствительности I типа (Roitt J., 1985).

нервов, в субэпителиальной зоне. Содержат четко различные цитоплазматические гранулы, в которых находятся биологически активные медиаторы. Базофилы циркулируют в крови в небольшом количестве, в тканях они не обнаруживаются. Цитоплазма содержит очень много гранул. На поверхности тучных клеток и базофилов располагаются Fc-рецепторы для иммуноглобулина E. При воздействии аллергеном стимулируется образование В-клетками иммуноглобулина E с участием Т-хелперов и Т-супрессоров.

Тучные клетки и базофилы активируются при перекрестном связывании иммуноглобулина E Fc-рецепторами клеток. Первоначально иммуноглобулин E присоединяется Fc-фрагментами их молекул к поверхностным мембранам базофилов и тучных клеток. Однако активные центры их (Fab-фрагменты) остаются свободными и могут специфически взаимодействовать с аллергеном. При вторичном поступлении аллергена он соединяется с активным центром иммуноглобулина E, фиксированного на клетках. Это приводит к развитию ряда реакций с освобождением нескольких медиаторов, обуславливающих клинические проявления I типа реакции гиперчувствительности. Перекрестное связывание иммуноглобулина E, прикрепленного к поверхности клеток, индуцирует мембранный сигнал, вызывающий развитие двух параллельных и независимых процессов. Один из них обуславливает дегрануляцию тучных клеток с освобождением первичных медиаторов, другой — синтез и освобождение вторичных медиаторов.

К *первичным медиаторам*, которые находятся в гранулах тучных клеток, относятся:

— гистамин, вызывающий повышение сосудистой проницаемости, вазодилатацию, сокращение гладких мышц бронхов и увеличение секреции слизи;

— факторы, способствующие хемотаксису эозинофилов и нейтрофилов;

— нейтральные протеазы, которые расщепляют комплекс и кининогены с образованием других медиаторов воспаления.

Вторичные медиаторы являются метаболитами арахидоновой кислоты и образуются в результате последовательных реакций на мембранах тучных клеток. Это приводит к активации фосфолипазы A₂ — фермента, который действует на фосфолипиды мембран с образованием арахидоновой кислоты. Она с помощью фермента 5-липоксигеназы распадается на две составные части — лейкотриены и простагландины.

Лейкотриены играют чрезвычайно важную роль в патогенезе гиперчувствительности немедленного типа. Лейкотриены C₄ и D₄ в несколько сот раз активнее, чем гистамин, и вызы-

вают более выраженное нарушение проницаемости сосудов и сокращение гладких мышц бронхов. Однако они выделяются медленнее, чем гистамин, и поэтому обозначаются как *медленно реагирующая субстанция анафилаксии*. Лейкотриен В₄ — сильный хемотрактант для нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов.

Другой метаболит арахидоновой кислоты простагландин D₂ продуцируется в большом количестве тучными клетками легких человека. Он вызывает сильный спазм бронхов и резко повышает секрецию слизи. Ко вторичным медиаторам относится также фактор, активирующий тромбоциты, вызывающий их агрегацию и выделение гистамина.

Тучные клетки при воздействии аллергенов начинают продуцировать различные цитокинины, в том числе TNFα, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, участвующие в развитии реакции гиперчувствительности I типа. Цитокинин TNFα способствует инфильтрации тканей клетками иммунного воспаления.

Описанные медиаторы выделяются быстро из сенсibilизированных тучных клеток и ответственны за развитие таких патологических состояний, как бронхиальная астма, сенная лихорадка. В ряде случаев у некоторых лиц аллергическая реакция развивается в пределах нескольких часов (поздняя фаза реакции). Предполагают, что эта реакция протекает с участием активированных лейкоцитов (нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов), которые, подобно тучным клеткам, могут синтезировать большое количество вторичных медиаторов.

Клинические проявления. Реакция гиперчувствительности I типа может привести к *системным* или *местным повреждениям*. Например, парентеральное введение белковых антигенов (антисыворотка) или лекарства (пенициллин) может вызвать *системную анафилаксию*. Через несколько минут появляются зуд, крапивница, кожная эритема, за которыми развивается затрудненное дыхание. Поражаются главным образом легкие — гладкая мускулатура их сосудов и дыхательных путей. Обструкция бронхов сопровождается гиперсекрецией слизи. Отек гортани может вызвать обструкцию верхних дыхательных путей. Кроме того, поражается также мускулатура всего желудочно-кишечного тракта, что сопровождается рвотой, диареей. У пациента может развиться шок с летальным исходом в течение одного часа. На аутопсии изменения минимальные. Обнаруживаются лишь отек легких, геморрагии, сопровождаемые иногда чрезмерным растяжением легких, и дилатация правого сердца. Системная анафилаксия может привести к смерти в течение нескольких минут. Следует отметить, что у 20% больных, получающих пенициллин, по-

вышается чувствительность к данному антибиотику, в результате может возникнуть у них анафилактическая реакция.

Местная реакция обычно развивается на коже или слизистых оболочках в зоне воздействия антигеном. По-видимому, синтез иммуноглобулина Е происходит в регионарной лимфатической ткани с локальной фиксацией на тучных клетках. Восприимчивость (чувствительность) к местной реакции I типа находится под генетическим контролем, и термин «атопия» применяется для обозначения семейной предрасположенности к местной реакции.

Имуноглобулин Е следует рассматривать не только как патогенный фактор. Он способен защищать организм при некоторых паразитарных инфекциях. Так, при многих гельминтозах иммуноглобулин Е продуцируется регулярно и повреждает паразиты следующим образом. Тучные клетки, sensibilizированные иммуноглобулином Е, не могут непосредственно сами повреждать паразита, поэтому они вооружают лейкоциты иммуноглобулином Е, которые прикрепляются к поверхности паразита и вызывают его повреждение несколькими способами.

ВТОРОЙ ТИП РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

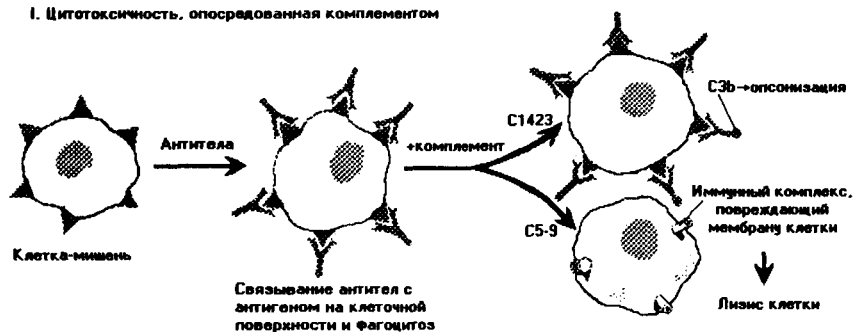
В отличие от I типа реакция гиперчувствительности II типа вызывается гомологичными или аутологичными антигенами. Образующиеся при этом антитела направляются против мембран нормальных и поврежденных клеток. Механизм развития гиперчувствительности II типа различен и протекает по трем вариантам.

1. **Цитотоксичность, опосредованная комплементом.** При данном механизме развития антитела вступают в реакцию с антигенами клеточной поверхности, что приводит к фиксации комплемента и лизису клетки. Кроме того, клетки-мишени окутываются антителами, что делает их более чувствительными к фагоцитозу (рис. 58), чему способствует также фиксация комплемента. Этот механизм лежит в основе повреждения клеток крови. Однако антитела могут непосредственно действовать против других элементов ткани, например против мембраны почечных клубочков при синдроме Гудпасчера.

Описываемый вариант II типа реакции гиперчувствительности наблюдается в следующих клинических ситуациях:

— при *трансфузионной реакции*, когда эритроциты от донора с несовместимой группой крови разрушаются как только окутываются антителами, присутствующими в крови реципиента в норме;

I. Цитотоксичность, опосредованная комплементом



II. Цитотоксичность, опосредованная антителами

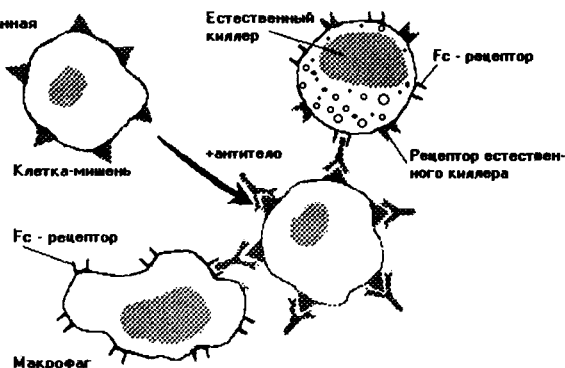


Рис. 58. Механизм развития гиперчувствительности II типа (Cotran R., 1992).

— при *резус-несовместимости*, при которой резус-отрицательная мать сенсibilизируется эритроцитами резус-положительного ребенка. Материнские резус-антитела, пересекая плаценту, вызывают разрушение красных кровяных телец резус-положительного плода. Развивающийся синдром называется *эритробластозом плода*;

— некоторые индивидуумы способны вырабатывать *антитела против собственных элементов крови*, что может привести к развитию гемолитической анемии, агранулоцитоза и тромбоцитопении.

2. Цитотоксичность, опосредованная антителами. В основе механизма этого варианта реакции II типа лежит лизис клеток-мишеней с помощью клеток, имеющих на своей поверхности рецепторы к Fc иммуноглобулинов G. Этими клетками-киллерами могут быть нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги и естественные киллеры. Следует подчеркнуть, что клетки-

мишени подвергаются лизису указанными клетками только в том случае, если мишени покрываются иммуноглобулином G. Естественные киллеры могут лизировать мишени без вовлечения в процесс антител или Fc-рецепторов, то есть без предварительной сенсибилизации.

3. Дисфункция клеток, опосредованная антителами. В некоторых случаях антитела действуют непосредственно на рецепторы клеточных мембран, снижая или нарушая их функцию. Например, при миастении антитела вступают в реакцию с ацетилхолиновыми рецепторами моторных бляшек скелетных мышц и блокируют нервно-мышечную передачу, вызывая их слабость. При базедовой болезни антитела связываются с рецепторами, стимулирующими синтез гормона тироксина. В результате активизируется синтез гормонов щитовидной железы и развивается гипертиреоз.

ТРЕТИЙ ТИП РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Третий тип реакции гиперчувствительности связан с иммунным комплексом, который инициирует острую воспалительную реакцию в тканях, важным компонентом которой является активация комплемента и накопление полиморфноядерных лейкоцитов. Иммунный комплекс формируется при воздействии экзогенных (бактерии, вирусы) или эндогенных антигенов (например, ДНК).

Патогенные иммунные комплексы формируются в циркулирующей крови с последующей депозицией в тканях, или образуются экстраваскулярно, с фиксацией антигена на какой-либо ткани или органе. В первом случае развивается *системное поражение тканей* (системная иммунокомплексная болезнь), во втором — *местное повреждение ткани* в зоне образования комплемента (феномен Артюса).

Системная иммунокомплексная болезнь. Патогенез ее (рис. 59) складывается из трех этапов: 1-й — образование комплекса антиген — антитело в циркулирующей крови, 2-й — отложение иммунного комплекса в различных тканях, 3-й — воспаление, индуцированное иммунным комплексом. К прототипу системной иммунокомплексной болезни относится сывороточная болезнь, вызываемая введением гетерологичных сывороток или сывороточных препаратов, являющихся пептидами или белками животного происхождения (антитоксическая сыворотка против дифтерии, столбняка и т.д., а также лекарственные средства).

В *первой фазе* в ответ на введение в организм антигена происходит образование антител, относящихся к разным классам иммуноглобулинов. Антитела, преимущественно им-

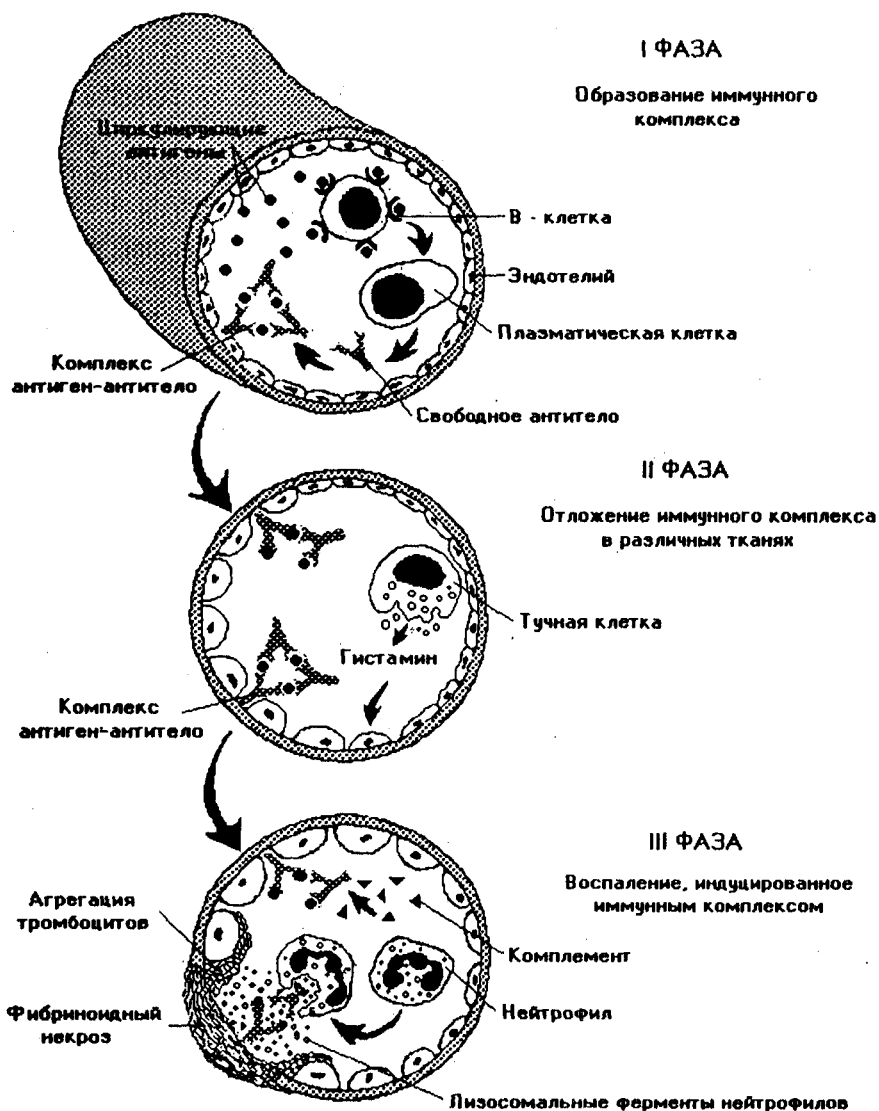


Рис. 59. Механизм развития гиперчувствительности III типа (Meitzer M., 1990).

муноглобулины G, реагируя с антигеном, образуют циркулирующие иммунные комплексы. Последние способствуют удалению антигена из кровотока за счет фагоцитоза этих иммун-

ных комплексов мононуклеарными фагоцитами. Следовательно, образование иммунных комплексов представляет собой обычную иммунную реакцию, направленную на защиту организма от антигена. Однако в некоторых условиях иммунная реакция антиген — антитело может приобретать патогенный характер. Факторы, способствующие отложению иммунных комплексов в тканях с их повреждением не совсем ясны. Предполагают, что имеют значение *величина комплекса антиген — антитело и функциональное состояние моноцитарно-фагоцитарной системы.*

Установлено, что *крупные иммунные комплексы*, которые формируются при избыточном образовании антител, быстро удаляются фагоцитирующими клетками из кровотока и поэтому безвредны для организма. Иммунные комплексы более мелких или средних размеров циркулируют дольше, не подвергаются столь активному фагоцитозу и в результате становятся патогенными для организма.

Существенную роль играет и *состояние моноцитарно-макрофагальной системы.* При нормальном ее функционировании происходит своевременное и полное удаление образующихся иммунных комплексов из кровотока. При перегрузке и дисфункции моноцитарно-макрофагальной системы создаются предпосылки для длительной персистенции иммунных комплексов в кровотоке с последующим отложением их в тканях.

Во *второй фазе* наблюдается отложение иммунных комплексов преимущественно в почках, сердце, суставах, на серозных поверхностях и в стенке мелких сосудов. Выход иммунных комплексов из микроциркуляторного русла с последующим отложением их в тканях становится возможным лишь при повышении проницаемости сосудистой стенки, связанной с несколькими факторами. Например, имеет значение образование под воздействием антигена небольшого количества иммуноглобулина Е. Будучи цитотропным, он фиксируется на поверхности некоторых клеток, в том числе и на базофилах. В результате последние высвобождают фактор, активирующий тромбоциты, а также гистамин и серотонин, повышающие проницаемость сосудистой стенки. В результате иммунный комплекс проникает в сосудистую стенку, откладывается в ней и повреждает те ткани, в сосудах которых он откладывается. При этом происходит избирательное повреждение тканей, причина которого в большинстве случаев не ясна. Так, отложение иммунного комплекса в почках связывают с их основной фильтрационной функцией, при которой создаются условия для прохождения через сосудистые клубочки иммунных комплексов, циркулирующих в крови в большом количестве. Кроме того, иммунный комплекс, имеющий положи-

тельный заряд, притягивается внутренней поверхностью базальной мембраны клубочков, которая несет отрицательный заряд. Этим, по-видимому, объясняется появление депозитов на базальной мембране клубочков.

Третья фаза характеризуется развитием острой воспалительной реакции в ответ на отложение в тканях иммунных комплексов. В этот период повышается температура, появляются боли в суставах, сыпь, белок в моче (протеинурия), увеличиваются лимфатические узлы. Центральное звено в патогенезе повреждения ткани — это фиксация комплемента иммунным комплексом, что приводит к его активации. При этом высвобождаются такие компоненты, как С3а и С5а, которые являются анафилатоксинами, способными повышать проницаемость сосудистой стенки. Кроме того, С3 и С5 — мощные факторы хемотаксиса для полиморфно-ядерных лейкоцитов и стимуляции фагоцитоза. Нейтрофилы в процессе фагоцитоза выделяют лизосомальные ферменты (нейтральные протеазы), повреждающие базальные мембраны, коллаген, эластин, хрящи. Благодаря лизосомальным ферментам воспалительный процесс приобретает персистирующий характер. Кроме того, иммунные комплексы вызывают агрегацию тромбоцитов с образованием микротромбов и ишемическим повреждением тканей, активацию фактора Хагемана, который усиливает воспалительные процессы.

Морфологически повреждение сосудов иммунными комплексами выражается в остром некротическом васкулите, образовании микротромбов с ишемическими некрозами в тканях. Эти изменения сопровождаются острым воспалением пораженных органов. Некротический васкулит — это фибриноидный некроз сосудистой стенки. В тканях и в стенке сосудов иммунные комплексы выявляются с помощью электронной микроскопии и иммунофлуоресценции.

В *острых случаях* при однократном воздействии антигеном повреждение ткани может носить обратимый характер, например при сывороточной болезни, остром постстрептококковом гломерулонефрите. Однако при персистирующей антигемии или повторном воздействии на организм антигена может развиваться хроническая иммунокомплексная болезнь.

Следует подчеркнуть, что при ряде заболеваний, которые по морфологическим и клиническим проявлениям можно отнести к иммунокомплексным болезням, не выяснена природа антигенов, вызывающих эти болезни. К этой группе болезней относятся ревматоидный артрит, узелковый периартериит, мембранозный гломерулонефрит и некоторые васкулиты.

В основе **местной иммунокомплексной болезни (Феномен Артюса)** лежит локальный некроз ткани, вызванный острым иммунокомплексным васкулитом. Феномен этот можно вос-

произвести в эксперименте при подкожном введении антигена предварительно иммунизированному животному, то есть животному, у которого уже имеются антитела к данному антигену. Повторное введение антигена приводит к образованию большого количества антител, которые быстро образуют локальный иммунный комплекс с антигеном, особенно в стенке сосудов. Как только образуется иммунный комплекс, разворачивается цепь реакций, описанных при системной иммунокомплексной болезни. В результате в месте введения антигена, например в коже, развивается некротический васкулит с некрозом окружающей ткани и воспалительной инфильтрацией нейтрофилами.

Феномен Артюса может развиваться не только в коже, но и в других тканях. Предполагают, что реакция Артюса лежит в основе некоторых заболеваний легких, связанных, в частности, с гиперчувствительностью человека к плесени, произрастающей на сене (сенная лихорадка).

ЧЕТВЕРТЫЙ ТИП РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Четвертый тип реакции гиперчувствительности в зависимости от механизма развития разделяется на два варианта: первый — это гиперчувствительность замедленного типа, в котором принимают участие $CD4^+$ Т-клетки, и второй — образование клона клеток ($CD8^+$ Т-лимфоцитов), обладающих цитотоксическими свойствами. При гиперчувствительности замедленного типа $CD4^+$ Т-клетки секретируют цитокинины, вовлекающие в процесс и другие клетки, особенно макрофаги, которые выполняют роль главных эффекторных клеток. Во втором варианте сенсibilизированные Т-клетки сами осуществляют цитотоксический эффект.

Классический пример гиперчувствительности замедленного типа — реакция Манту, которая выявляется у лиц, сенсibilизированных к туберкулезной бацилле в связи с перенесенной туберкулезной инфекцией. При внутрикожном введении туберкулина или при нанесении его на скарифицированную кожу реакция в виде эритемы и уплотнения начинается через 8—12 ч, достигая пика на 2—7-е сутки. В случае выраженной сенсibilизации организма очаг эритемы и уплотнения достигает 2 см в диаметре с развитием некроза в центре.

При микроскопии определяется выраженная эмиграция лимфоцитов и моноцитов из венул дермы с образованием периваскулярных муфт. Эти изменения сочетаются с повышением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла вследствие расширения межэндотелиальных щелей, что при-

водит к плазморрагии, отеку дермы и отложению фибрина. По мере развития патологического процесса клетки эндотелия гипертрофируются и их число увеличивается. На фоне выраженной сенсибилизации эндотелиальные клетки некротизируются, при этом скопления нейтрофилов нарастают. При персистенции антигена первоначальный периваскулярный инфильтрат, состоящий из мононуклеаров, замещается в течение 2—3 нед гранулемой вследствие трансформации эмигрированных моноцитов в эпителиоидные клетки. Скопление эпителиоидных клеток, окруженных ожерельем из лимфоцитов, рассматривается как гранулема. Этот тип воспаления, характерный для гиперчувствительности IV типа, называется *гранулематозным воспалением*.

Реакция гиперчувствительности замедленного типа развивается уже при первой встрече организма с туберкулезной бациллой (рис. 60). Лимфоциты $CD4^+$ распознают антиген возбудителя туберкулеза при участии антигенов II класса МНС, располагающихся на поверхности макрофагов, при не-

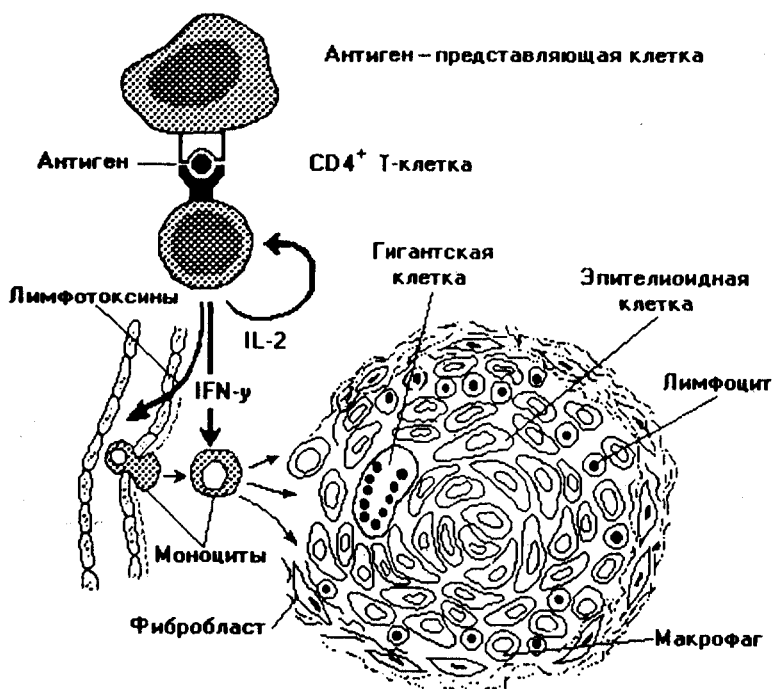


Рис. 60. Механизм формирования гранулемы при гиперчувствительности IV типа (Kumar V., 1992).

посредственном участии которых микобактерии фагоцитируются. Этот процесс сенсибилизации обеспечивает образование Т-клеток «памяти», которые сохраняются в кровотоке многие годы.

При внутрикожном введении туберкулина лицам, перенесшим туберкулезную инфекцию, Т-клетки памяти взаимодействуют с антигеном и активируются (подвергаются бластотрансформации и пролиферации). Это приводит к секреции биологически активных факторов — лимфокинов, обладающих различной активностью. К лимфокинам относятся:

- фактор, ингибирующий миграцию макрофагов;
- фактор, способствующий хемотаксису нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов;

- гамма-интерферон, который, как и другие интерфероны, обладает противовирусной активностью. Кроме этого, он является фактором, активирующим макрофаги и усиливающим экспрессию антигенов II класса МНС на клетках различных типов, включая макрофаги, эндотелиальные клетки и фибробласты;

- интерлейкин-2, стимулирующий пролиферацию различных типов клеток, включая В-лимфоциты и естественные киллеры;

- TNF α и лимфотоксины, способствующие секреции эндотелиальными клетками простаглицина, ускоряющего ток крови и усиливающего эмиграцию лимфоцитов и моноцитов;

- вазоактивные факторы, повышающие проницаемость сосудистой стенки. Природа их неизвестна.

Хотя образование лимфокинов связано со специфическим взаимодействием антигена и сенсибилизированных Т-лимфоцитов, эффект лимфокинов не является специфичным. Например, макрофаги, активированные бациллой туберкулеза, действуют не только против микобактерий, но и против других бактерий.

Описываемый тип реакции гиперчувствительности замедленного типа — главный фактор защиты организма от таких возбудителей, как микобактерии, грибы, паразиты. Эта реакция имеет значение для развития противоопухолевого иммунитета и реакции тканевой несовместимости.

Цитотоксичность, опосредованная Т-лимфоцитами, связана с образованием клона Т-клеток, обладающих цитотоксическим свойством (цитотоксическая клетка — ЦТК). К ним относятся сенсибилизированные Т-клетки, способные сами уничтожать клетки-мишени. Цитотоксические клетки, непосредственно действующие против антигенов главного комплекса гистосовместимости, располагающиеся на поверхности клеток, играют важную роль в отторжении трансплантата, в резистентности организма к вирусным инфекциям и опухо-

лям. При инфицировании клетки вирусом антигены HLA, локализуемые на поверхности этих клеток, подвергаются альтерации. В результате HLA-антигены начинают отличаться от нормальных HLA-антигенов, что способствует образованию клона цитотоксических клеток, способных уничтожать клетки-мишени, инфицированные вирусом. Лизис инфицированных клеток до репликации в них вируса приводит к полной элиминации инфекции.

Для осуществления цитолитического эффекта ЦТК должна вначале распознать свою мишень с помощью рецептора Т-клеток, после чего она входит в тесный контакт с клеткой-мишенью. Сигнал к лизису поступает быстро, без вовлечения в процесс комплемента. Как только клетка-мишень лизируется, ЦТК снова становится свободной к передвижению, что позволяет ей и дальше уничтожать другие клетки-мишени. Цитолитический эффект цитотоксических клеток строго антиген-специфичен.

ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА

Механизм развития реакции отторжения. По современным представлениям отторжение трансплантата является чрезвычайно сложным, многоступенчатым процессом, в котором выделяют три взаимосвязанных компонента:

- 1) индукция отторжения, то есть как чужеродный трансплантат вызывает трансплантационный иммунный ответ;
- 2) иммунная реакция на трансплантат;
- 3) воспалительная реакция отторжения и регулирование воспалительного иммунного ответа.

Отторжение — сложный иммунологический феномен, в котором участвуют специфические аллоантитела, Т-клеточные эффекторы, естественные киллеры и антигены главного компонента гистосовместимости.

В индукции отторжения исключительно важная роль принадлежит антигенам главного комплекса гистосовместимости аллотрансплантата, а также донорским лимфоцитам, активно перенесенным с пересаженным органом (лимфоциты-пассажиры). Среди них особое значение придают дендритным клеткам Лангерганса, обладающим высокой иммуногенностью, так как они содержат оба класса антигенов МНС (I и II). Антигены II класса главного комплекса гистосовместимости активируют CD4⁺Т-клетки и способствуют их пролиферации. При этом Т-хелперы выделяют фактор лимфокин, стимулирующий макрофаги, и начинают экспрессировать на своей поверхности рецепторы для интерлейкина-1 и интерлейкина-2. Стимулиро-

ванные макрофаги, высвобождая интерлейкин-1 и интерлейкин-2, взаимодействуют с Т-хелперами. Интерлейкин-2 способствует освобождению факторов роста и дифференцировке В-лимфоцитов.

В это же время прекурсоры цитотоксических клеток, которые содержат рецепторы для антигенов HLA I класса, дифференцируются в зрелые цитотоксические клетки, лизирующие ткань аллотрансплантата. Кроме цитотоксических клеток, образуются также лимфокинсекретирующие Т-клетки, характерные для реакции гиперчувствительности замедленного типа. В пересаженном органе вследствие развития гиперчувствительности замедленного типа наблюдаются повреждение сосудов микроциркуляторного русла, тканевая ишемия, деструкция ткани аллотрансплантата воспалительными клетками.

В реакции отторжения принимают участие антитела, то есть развивается не только клеточный трансплантационный иммунитет, но и гуморальный. Гуморальный иммунный ответ может возникать в двух формах:

1) при наличии в циркулирующей крови реципиента антидонорских антител последующая пересадка органа может привести к сверхострому отторжению трансплантата. Такие антитела формируются обычно в крови реципиента, у которого произошло уже отторжение трансплантата, или при предварительном переливании крови от донора, неидентичного по HLA, так как тромбоциты и белые кровяные клетки богаты HLA-антителами. В таких случаях при пересадке органа сенсибилизированному реципиенту отторжение наступает немедленно, потому что циркулирующие антитела быстро вступают в реакцию с антигеном с образованием депозитов в эндотелии сосудов. Затем происходит фиксация комплемента с развитием феномена Артюса в трансплантате;

2) при пересадке органа несенсибилизированному реципиенту гуморальные анти-HLA-антитела образуются позже и играют роль в более позднем, остром отторжении. Обычно это наблюдается у реципиентов, получающих иммуносупрессоры, которые подавляют Т-клеточный иммунный ответ, в то время как образование антител продолжается. Повреждение ткани происходит в связи с развитием реакции гиперчувствительности II типа и формированием иммунных комплексов. Главной мишенью является эндотелий сосудов, повреждение которого приводит к тромбообразованию с последующим развитием ишемического некроза в трансплантате.

Патологическая анатомия реакции отторжения. Характер и интенсивность структурных изменений в пересаженном органе зависят от механизма иммунного ответа реципиента, ти-

па реакции, сроков отторжения трансплантата (сверхострое, острое или хроническое отторжение). Наиболее изучена морфология отторжения почечного трансплантата.

Сверхострое отторжение наблюдается уже в первые минуты или часы после операции и характеризуется полным прекращением функционирования трансплантата. Основные структурные изменения заключаются главным образом в генерализованном поражении сосудов трансплантата с развитием в них острого артериита и артериолита, прогрессирующего тромбоза и ишемического некроза. Этот тип отторжения имеет гуморальную природу с образованием большого числа антител, которые обуславливают развитие реакции, сходной с феноменом Артюса. В связи с повреждением сосудов трансплантата нарушается его кровоснабжение, в результате возникает кортикальный или тотальный некроз пересаженного органа с очагами массивных кровоизлияний. Визуально почка приобретает пестрый вид, темнеет, становится дряблой.

Микроскопически в стенке артериол и артерий обнаруживаются фибриноидный некроз, депозиты иммуноглобулина М. Просвет их сужен за счет отложения в них фибрина. Выявляется также комплемент. Клубочки увеличиваются, капиллярная сеть в состоянии фибриноидного некроза. На базальных мембранах обнаруживаются депозиты, содержащие иммуноглобулины, С3 и фибрин. Клетки канальцевого эпителия подвергаются ишемическому некрозу, в интерстициальной ткани — отек с умеренной инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами. Сверхострое отторжение приводит к необратимой деструкции аллопочки.

Острое отторжение может развиваться через несколько дней у реципиента, не получавшего никакого лечения или спустя несколько месяцев или даже лет на фоне прекращения лечения иммунодепрессантами. В основе острого отторжения лежат как гуморальные, так и клеточные факторы трансплантационного иммунитета, в связи с чем морфологические изменения в аллопочке при остром отторжении характеризуются сочетанием трех характерных признаков: 1) интерстициальной мононуклеарной инфильтрацией, 2) васкулитами, 3) поражением канальцев и клубочков.

Структурные изменения, развивающиеся в аллопочке при отторжении, рассматривают как *нефропатию отторжения*.

Интерстициальная нефропатия отторжения характеризуется инвазией ткани трансплантата мононуклеарными клетками, отеком и интерстициальными геморрагиями. Развивается обычно в течение первых месяцев после трансплантации и сопровождается снижением функции почки. Мононуклеарный воспалительный инфильтрат представлен лимфоцитами, сре-

ди которых встречаются их бластные формы. Среди Т-клеток выявляются CD4⁺ Т-лимфоциты и CD8⁺ Т-лимфоциты, а также плазматические клетки. Мононуклеарный инфильтрат располагается в аллопочке по-разному. На основании преимущественной локализации воспалительной инфильтрации выделяют три вида нефропатии отторжения: ангиопатия отторжения, гломерулопатия отторжения и тубулопатия отторжения.

При ангиопатии отторжения первоначально мононуклеарные клетки располагаются периваскулярно, вызывая нарушение проницаемости сосудов с диapedезом эритроцитов, эндотелиальную гиперплазию эндотелия с образованием утолщения в виде «луковичной чешуи». Наблюдается также отек интимы с сужением или даже закрытием просвета сосудов. Затем клетки проникают в сосудистую стенку, инфильтрируя все ее слои. В далеко зашедших случаях все слои стенки сосудов замещаются мононуклеарами и полностью подвергаются деструкции.

При гломерулопатии отторжения мононуклеары располагаются вокруг клубочков, вызывая набухание и разволокнение капсулы Шумлянского — Боумена, гиперплазию ее клеток. При инфильтрации капсулы она подвергается деструкции. В капиллярной сети обнаруживается набухание и пролиферация эндотелия, утолщение базальных мембран, тромбоз, окклюзия просвета капилляров, отложение фибрина. Реже наблюдается фибриноидный некроз капиллярных петель. При использовании иммунофлюоресцентного метода обнаруживаются депозиты и иммуноглобулин М.

Самое типичное проявление отторжения почки — альтерация канальцев (тубулопатия отторжения), вплоть до острого некроза с замещением их мононуклеарами (рис. 61).

Хроническое отторжение отмечается на фоне длительной иммуносупрессии. Визуально почка уменьшена, плотная. При микроскопии в сосудах наблюдается картина облитерирующего эндартерита, фиброз с утолщением стенки и выраженным сужением просвета сосудов. Описанные процессы в сосудах — причина хронической ишемии трансплантата (атрофия канальцев, фиброз). Структурные изменения в клубочках разнообразны: в одних обнаруживается выраженный гломерулосклероз, в других — как следствие экстракапиллярного гломерулита облитерируется полость капсулы Шумлянского — Боумена. Канальцы атрофичны. Наряду с выраженным фиброзом паренхимы аллопочки в интерстиции выявляется мононуклеарная инфильтрация, представленная в основном плазматическими клетками и эозинофилами, что свидетельствует о хроническом процессе.

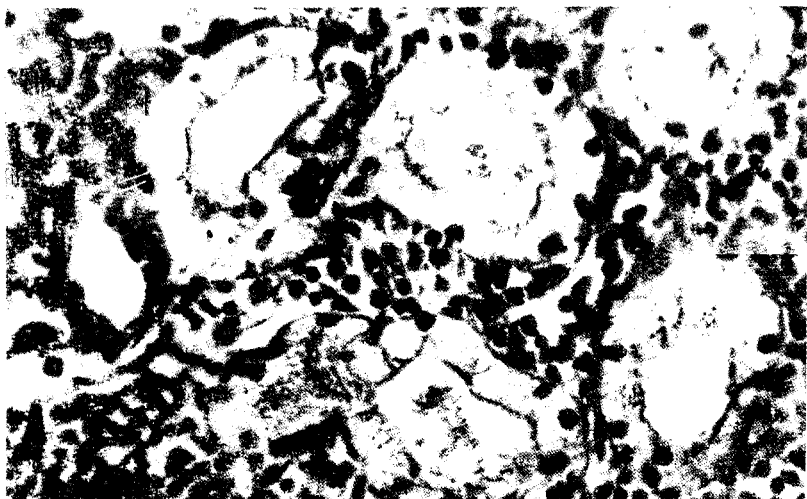


Рис. 61. Морфология нефропатии отторжения.

Следует еще раз подчеркнуть, что в основе дисфункции аллопочки при длительном пребывании ее в организме лежат два фактора: 1) поражение ее структурных компонентов в результате реакции тканевой несовместимости и 2) хроническая ишемия трансплантата вследствие поражения ее сосудов.

Нами установлено, что реакция отторжения с характерными морфологическими и иммунологическими признаками может развиваться в мочеточниках и магистральных сосудах аллопочки.

АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ

К аутоиммунным болезням относится группа заболеваний, механизм развития которых связан с иммунной реакцией против собственных тканей. Аутоиммунный ответ включает реакцию аутоантител и сенсibilизированных иммунокомпетентных клеток против собственных антигенов.

Аутоиммунные болезни имеют свои некоторые особенности. Например, для них характерно как изолированное поражение органа, так и поражение системное, при котором в процесс вовлекаются различные органы. В первом случае специфическая иммунная реакция направлена против одного органа, во втором — системное поражение многих органов связано с появлением широкого спектра аутоантител и клеточных реакций. В последнем случае патологические процес-

сы разыгрываются главным образом в соединительной ткани и стенке сосудов. Это нашло отражение в старых названиях этих болезней — «коллагеновые болезни», «болезни соединительной ткани». Аутоиммунные болезни отличаются также рецидивирующим и прогрессирующим течением, появлением в кровотоке разнообразных аутоантител, плазматизацией лимфоидных органов.

В настоящее время к аутоиммунным болезням с изолированным поражением органов относятся: 1) тиреоидит Хашимото, 2) аутоиммунная гемолитическая анемия, 3) аутоиммунный атрофический гастрит, или пернициозная анемия, 4) аутоиммунный энцефаломиелит, 5) аутоиммунный орхит, 6) синдром Гудпасчера, 7) аутоиммунная тромбоцитопения, 8) инсулинзависимый сахарный диабет, 9) миастения. Возможными иммунными заболеваниями являются первичный билиарный цирроз, хронический активный гепатит, язвенный колит, мембранозный гломерулонефрит.

К истинным системным аутоиммунным заболеваниям относятся: 1) системная красная волчанка, 2) ревматоидный артрит, 3) синдром Шагрена, 4) синдром Рейно. В качестве возможных системных аутоиммунных болезней описаны дерматомиозит, склеродермия, узелковый периартериит, ревматизм.

Механизм развития аутоиммунных заболеваний сложен и связан с различными факторами. Один из этих механизмов связан с нарушением иммунологической толерантности к антигенам собственных тканей, то есть с утратой способности организма к иммунному ответу на воздействие специфическим антигеном. В норме иммунный ответ на антигены собственных тканей не развивается (толерантность по отношению к себе).

Местом формирования иммунологической толерантности в организме являются центральные (костный мозг, тимус) и периферические лимфоидные органы (селезенка, лимфатические узлы). Механизм, препятствующий развитию иммунной реакции «против себя» разнообразен. В соответствии с этим выделяют два основных вида иммунологической толерантности: *клонально-дефицитную и супрессорную.*

Клонально-дефицитная иммунологическая толерантность (клональная делеция) развивается при отсутствии или инактивации Т- и В-лимфоцитов, способных распознавать и реагировать на собственные антигены. Предполагают, что потенциальные Т-лимфоциты, которые имеют рецепторы для антигенов собственных тканей, уничтожаются (элиминируются) в тимусе в период эмбрионального развития. Однако у здорового взрослого человека выявляются В-лимфоциты, которые

имеют различные рецепторы для собственных антигенов, включая тиреоглобулин, коллаген, ДНК, миелин.

Существует еще и другой механизм, который подавляет активность иммунокомпетентных клеток. Этот механизм способствует развитию *супрессорной иммунологической толерантности*, в которой важная роль принадлежит Т-супрессорам. Как известно, Т-супрессоры подавляют активность Т-хелперов и В-клеток, продуцирующих антитела. Таким образом, Т-супрессоры регулируют иммунный ответ как на гетерологичные антигены, так и на антигены собственных тканей.

Следовательно, в развитии иммунологической толерантности к собственным антигенам имеют значение два главных механизма: 1) уничтожение в процессе развития лимфоидной ткани клона клеток, способных реагировать на собственные антигены, и 2) подавление аутореактивных клеток Т-супрессорами.

Как известно, необходимым условием для образования аутоантител является взаимодействие между Т-хелперами и В-клетками. При подавлении Т-хелперов Т-супрессорами эта реакция не осуществляется, а следовательно, аутоантитела не образуются. Нарушение механизмов, обеспечивающих иммунологическую толерантность «против себя», — одна из причин развития аутоиммунных болезней. При этом иммунокомпетентные клетки повреждают ткань организма по механизму «реакция трансплантата против хозяина». Преодоление этой иммунологической толерантности возможно при следующих обстоятельствах:

— *изменение антигенных свойств белковых структур*. В условиях, когда носитель аутоантигенных детерминант модифицируется, становится возможным распознавание их нетолерантным клоном Т-хелперов, которые, взаимодействуя с гаптеноспецифическими В-клетками, стимулируют образование аутоантител. Изменения носителя детерминант могут возникать при образовании комплекса аутоантигена с лекарственными препаратами или микроорганизмами. Например, аутоиммунная гемолитическая анемия, возникающая при введении определенных лекарственных препаратов, связана с альтерацией поверхности эритроцитов, индуцируемой этими лекарствами. Частичная деградация (распад) такого аутоантигена, как коллаген, может привести к образованию новых носителей детерминант. Эта дезорганизация соединительной ткани может быть вызвана лизосомальными ферментами или ферментами, выделяемыми некоторыми микроорганизмами, например гиалуронидазой стрептококка;

— *преодоление иммунологической толерантности* может наблюдаться также при перекрестной реакции антигенов

микроорганизмов с антигенами макроорганизма. В процессе приспособления микробов к существованию в макроорганизме у многих из них появляются антигены, сходные с антигенами хозяина. Поэтому антигены микробов могут запустить иммунный ответ с образованием антител, которые способны перекрестно реагировать с собственным носителем антигенов и антигенами возбудителя инфекции. В таких случаях антиген способен повреждать собственные ткани. Например, ревматическое поражение сердца, которое возникает после перенесенной стрептококковой инфекции, связано с перекрестной реакцией антител как с антигеном стрептококкового М-протеина (как гаптена), так и с антигенами сарколеммы мышечных волокон сердца. Такой механизм имеет значение в развитии язвенного колита в связи с общностью антигенов слизистой оболочки толстой кишки и некоторых штаммов кишечной палочки;

— *нарушение регуляции иммунного ответа* тоже является важным фактором, способствующим преодолению иммунологической толерантности. Так, снижение функциональной активности Т-супрессоров, которые сдерживают и контролируют активность аутореактивных В-клеток, приводит к образованию аутоантител. Нарушение регуляторных механизмов может быть связано с нарушением секреции лимфокинов или появлением антиидиопатических антител. При отсутствии лимфокинов макрофаги не стимулируются, а Т-хелперы теряют способность экспрессировать интерлейкин-1 и интерлейкин-2; следовательно, не происходит сенсibilизации Т- и В-лимфоцитов.

В развитии аутоиммунных заболеваний большое значение придается генетическому фактору. Как уже отмечалось, в D-участке HLA комплекса локализуются гены, ответственные за иммунный ответ (Iг-гены). Предполагают, что определенные Iг-гены способствуют развитию иммунного ответа против собственных антигенов, в связи с чем лица, обладающие этими Iг-генами, предрасположены к аутоиммунным заболеваниям. Считается также, что благодаря генетическим нарушениям функционируют так называемые запретные клоны иммунокомпетентных клеток, продуцирующих аутоантитела. В качестве примеров, подтверждающих роль генетических нарушений, приводятся случаи семейного ревматизма, системной красной волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии и аутоиммунного тиреоидита. При этом генетически обусловленная предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям способствует развитию болезней, под влиянием различных факторов окружающей среды. Особое место среди них занимают вирусы.

Роль вирусов в развитии аутоиммунных реакций подтверждается рядом наблюдений. Во-первых, вирусные антигены обнаруживаются в иммунных комплексах, которые откладываются в тканях почек при их поражении. Во-вторых, вирусы могут изменять носители антигенов, выключая тем самым участие Т-клеток. С одной стороны, появившиеся нетолерантные Т-хелперы активируют В-клетки, с другой — вирусы, индуцируя Т-супрессоры, могут их инактивировать. В-третьих, геном некоторых вирусов встраивается в ДНК клеток хозяина и вызывает соматическую мутацию лимфоцитов. В результате появляется клон лимфоидных клеток, способных участвовать в иммунологических реакциях с собственными тканями.

Рассмотрев некоторые аспекты патогенеза аутоиммунных заболеваний, перейдем к изучению их патологической анатомии, иммунологических и клинических аспектов этой группы болезней.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка — это системное воспалительное заболевание соединительной ткани аутоиммунной природы, которое характеризуется поражением всех сосудов с отложением в их стенке фибриноида и образованием циркулирующих аутоантител широкого спектра, особенно антиядерных.

Этиология и патогенез. Аутоантитела, образующиеся в организме хозяина, могут реагировать с различными мишенями: ядрами клеток, лизосомами, митохондриями, свертывающими факторами крови, тромбоцитами, эритроцитами и др. Антиядерные антитела в зависимости от их мишени разделены на четыре группы: антитела к ДНК; антитела к гистонам; антитела к белкам, связанным с РНК; антитела к антигенам ядрышка.

Хотя антиядерные антитела считаются специфичными для системной красной волчанки, исследования последних лет в значительной степени поколебали представление о том, что ДНК является сильным иммуногеном, способным вызывать образование антител, направленных против ДНК собственных ядер.

Считают, что имеют значение генетически обусловленная предрасположенность, существенная аномалия иммунной системы и некоторые факторы окружающей среды.

Генетические факторы. Предполагают, что в развитии аутоиммунной реакции важная роль принадлежит Ig-генам

HLA, которые локализируются в зоне D и регулируют в норме интенсивность иммунного ответа. При этом установлено, что D-зона HLA обеспечивает лишь предрасположенность индивидуума к аутоиммунным процессам. Так, обнаружена корреляция между системной красной волчанкой и наличием DR-2 и DR-3, то есть генов HLA комплекса. О роли генетической предрасположенности свидетельствует наличие у некоторых членов семьи системной красной волчанки, фотосенсибилизации и непереносимости лекарственных препаратов, широкого диапазона циркулирующих аутоантител.

К факторам негенетической природы, способным вызвать развитие аутоиммунной системной красной волчанки, относят длительное применение некоторых лекарственных препаратов. Значительную роль играют также половые гормоны. Установлено, что андрогены препятствуют развитию этой болезни, а эстрогены способствуют.

В последнее время особое внимание уделяют хронической персистирующей вирусной инфекции. При системной красной волчанке обнаружены в высоких титрах циркулирующие антитела к вирусам кори, краснухи, парагриппа и т. д. У больных и их родственников выявлены лимфоцитотоксические антитела, являющиеся маркерами персистирующей вирусной инфекции. У медицинского персонала, работающего с больными, выявлены антитела к двуспиральной (вирусной) ДНК. Однако вирусные антигены в иммунных комплексах еще не обнаружены.

Иммунологические факторы. В патогенезе системной красной волчанки существенное значение придают гиперреактивности В-клеток, активация которых приводит к интенсивному образованию антител как против «чужих» антигенов, так и против «своих».

Избыточное образование аутоантител связывают с рядом факторов: с дефектами в самих В-клетках; с генетическими дефектами в Т-хелперах, что способствует усиленной активации В-клеток; со снижением активности Т-супрессоров, которые подавляют активность В-клеток.

Образующиеся антитела способны формировать циркулирующие иммунные комплексы (III тип гиперчувствительности), которые откладываются на базальных мембранах почек, кожи, вызывая их повреждение и развитие воспалительной реакции. Полагают, что вначале на мембране фиксируется ДНК, а образование иммунного комплекса (ДНК — анти-ДНК) происходит *in situ*. Для системной красной волчанки характерно снижение уровня комплемента в крови, особенно ее компонента С3. Гипокомплементемия, наличие гранулярных депозитов комплемента и иммуноглобулинов на базаль-

ной мембране сосудистых клубочков свидетельствуют о значении иммунных комплексов в генезе системной красной волчанки.

В то же время аутоантитела против эритроцитов, белых кровяных телец и тромбоцитов осуществляют свой эффект с помощью реакции гиперчувствительности II типа. Аутоантитела, соединяясь с этими клетками, оказывают на них цитотоксическое и цитолитическое действие. При этом они реализуют свое действие, или активируя все компоненты комплемента, или включая в процесс нейтрофилы, которые при этом освобождают повреждающие клетки факторы.

Независимо от механизма повреждения клеточные ядра вступают в реакцию с антиядерными аутоантителами, в результате чего возникает денатурация ядер с последующей фиксацией комплемента. Такие ядра, окутанные антителами, становятся мощным фактором хемотаксиса для фагоцитирующих клеток. В результате появляются гематоксилиновые тельца или LE-клетки (клетки красной волчанки), представляющие собой фагоцитирующий лейкоцит (нейтрофил или макрофаг), цитоплазма которого целиком заполнена фагоцитированным ядром погибшего лейкоцита (рис. 62). Следовательно, при системной красной волчанке имеется процесс самофагоцитоза нейтрофильных лейкоцитов.

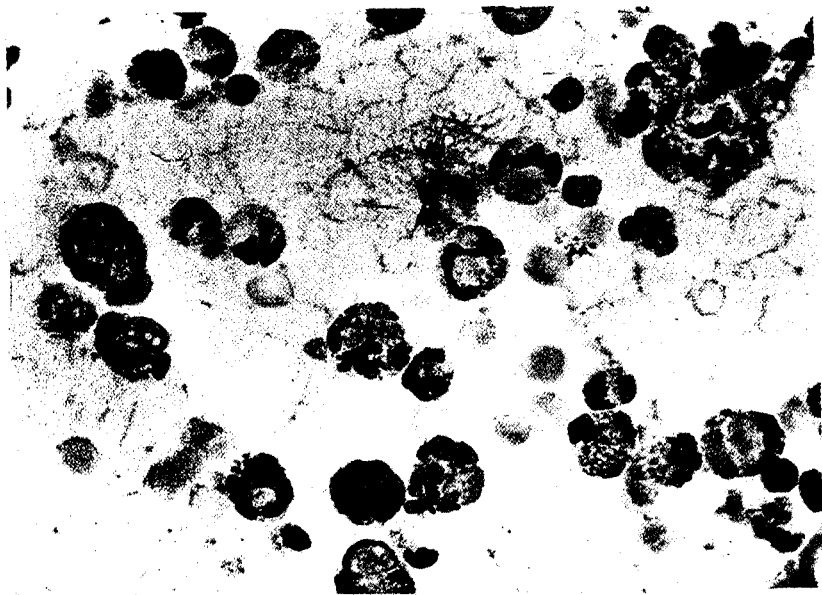


Рис. 62. Люпус-эритематозные клетки в крови больных системной красной волчанкой.

Патологическая анатомия системной красной волчанки весьма вариабельна, так как иммунные комплексы, формируясь в различных тканях, приводят к генерализации процесса. Однако степень их поражения варьирует. Так, при системной красной волчанке в большей степени поражаются кожа, почки, суставы, в меньшей — периферическая нервная система. Однако *самой главной мишенью являются сосуды микроциркуляторного русла*. Почти во всех тканях и органах наблюдается картина острого некротизирующего васкулита. В стенке мелких артерий и артериол обнаруживаются депозиты фибриноида, содержащие иммуноглобулины, ДНК, третий компонент (С3) комплемента и фибриноген. Фибриноидный некроз в последующем завершается фиброзом сосудистой стенки с ее утолщением и сужением просвета сосудов. Вокруг сосудов определяется умеренная лимфоидная инфильтрация и выраженный отек. Очаговые отложения фибриноида и фокусы некрозов, связанные с поражением сосудов (ишемические некрозы), можно видеть в интерстиции пораженных органов.

Поражение кожи — наиболее характерный признак системной красной волчанки. На коже лица появляются симметрично расположенные красные, слегка шелушащиеся участки, соединенные узкой перемычкой на переносице и напоминающие по своему виду «фигуру бабочки». При микроскопии определяется вакуольная дистрофия базального слоя эпидермиса, отек дермы, набухание и расплавление коллагеновых волокон, острый некротизирующий васкулит с депозитами фибриноида в стенке сосудов дермы. В некоторых случаях подобное поражение кожи в виде пятен, высыпаний наблюдается в области шеи, грудной клетки, спины, живота. Депозиты иммуноглобулинов и комплемента обнаруживаются не только в зонах поражения кожи, но и в ее интактных участках, что является патогномичным признаком. У 30% больных развивается *дискоидная красная волчанка*, для которой характерны эритематозная сыпь, возвышающаяся над кожей, гиперкератоз, атрофия потовых и сальных желез, что обуславливает облысение. Эти изменения развиваются на любом участке кожи, но системные поражения внутренних органов могут отсутствовать.

При системной красной волчанке поражаются и серозные оболочки с развитием перикардита и плеврита. В острой стадии серозиты характеризуются появлением серозного или фибринозного экссудата, при хроническом течении преобладают фиброзные изменения. При острых серозитах микроскопически обнаруживаются отек, очаговые васкулиты с периваскулярной инфильтрацией, очаговые фибриноидные некрозы, содержащие LE-клетки. Описанные изменения могут выяв-

ляться даже при отсутствии макроскопически выраженных изменений серозных оболочек.

Поражение сердца связано с развитием бактериального эндокардита Либмана — Сакса (рис. 63), при котором поражаются створки и хорды клапанов, пристеночный эндокард с возможным развитием недостаточности митрального клапана. На эндокарде образуются единичные или множественные бордавчатые депозиты неправильной формы. Размер их колеблется от 1 до 3 мм. Отличительная их особенность — это локализация на одной поверхности клапанных створок. Микроскопически они представляют собой депозиты фибриноида, вокруг которых обнаруживается воспалительная реакция. В более позднем периоде эти образования коллагенизируются. Фибриноид содержит белки плазмы, включая иммуноглобулины. Диффузные очаговые васкулиты, депозиты фибриноида, мононуклеарную инфильтрацию можно видеть также в строме миокарда (волчаночный кардит). В кардиомиоцитах развивается жировая дистрофия.



Рис. 63. Эндокардит Либмана — Сакса. Поражение митрального клапана при системной красной волчанке.

Поражение почек (люпус-нефрит) — наиболее характерный признак системной красной волчанки, так как развивающаяся почечная недостаточность — главная причина смерти больных. Степень и характер морфологических изменений в почках позволяют выделить пять типов люпус-нефрита:

— первый, при котором в почках с помощью световой, электронной микроскопии и иммунофлюоресценции не обнаруживаются морфологические изменения; этот тип встречается крайне редко;

— второй — мезангиальный люпус-нефрит;

— третий — очаговый гломерулонефрит;

— четвертый — диффузный пролиферативный гломерулонефрит;

— пятый — мембранозный гломерулонефрит.

Мезангиальный люпус-нефрит характеризуется умеренно выраженными клиническими симптомами. Встречается в 10% случаев и связан с пролиферацией мезангиальных клеток. В мезангии постоянно обнаруживаются депозиты иммуноглобулина G и третьего компонента комплемента (C3). Отложения депозитов характерны для ранней стадии мезангиального люпус-нефрита (волчаночного нефрита), так как фильтрующиеся иммунокомплексы сразу откладываются в мезангии.

Очаговый гломерулонефрит отличается частичным поражением клубочков (до 50%), в которых выявляются набухание и пролиферация эндотелиальных и мезангиальных клеток, очаговые некрозы капилляров, инфильтрация нейтрофилами. Местами обнаруживаются фибриноидные депозиты и интракапиллярные тромбы. Клинически очаговый гломерулонефрит проявляется в виде макрогематурии и протеинурии.

Диффузный пролиферативный гломерулонефрит — наиболее частая форма волчаночного нефрита (40—50% случаев), характеризуется пролиферацией эндотелиальных и мезангиальных клеток с утолщением базальной мембраны. Иногда можно наблюдать пролиферацию эпителиальных клеток капсулы Шумлянского — Боумана с образованием характерного полулуния и развитием в последующем склероза клубочков. Наблюдается симметричное поражение почек с вовлечением в патологический процесс всех клубочков.

Мембранозный гломерулонефрит отличается утолщением базальной мембраны капилляров, слушиванием их эндотелия. Оголенные базальные мембраны пропитываются плазменными белками, что приводит к развитию феномена «проволочных петель». На базальных мембранах откладываются иммунные комплексы. При мембранозном гломерулонефрите отсутствуют такие изменения, как очаговые некрозы, нейтрофильная инфильтрация, пролиферация мезангиальных кле-

ток. Этот вид гломерулонефрита встречается в 10% случаев и по клинике и морфологии практически идентичен идиопатической мембранозной гломерулопатии.

В патогенезе всех описанных форм люпус-нефрита имеет значение отложение в сосудистых клубочках комплекса ДНК — анти-ДНК (то есть комплекса антиген — антитело). Иммунные депозиты обнаруживаются в мезангии под эндотелием и эпителием. Субэндотелиальная локализация иммунных комплексов при диффузном пролиферативном гломерулонефрите наиболее характерна для острой стадии болезни. В результате пролиферации эндотелиальных клеток и альтерации базальных мембран суживается просвет капилляров вплоть до полной их облитерации. Эти изменения приводят к ишемическому повреждению канальцев и интерстициальному фиброзу. Почки, вовлеченные в патологический процесс, могут иметь обычные размеры. В последующем они увеличиваются, становятся бледными с многочисленными мелкими кровоизлияниями в корковом слое. В исходе в почках развиваются склеротические процессы (вторичное сморщивание почек). При системной красной волчанке поражаются также канальцы и интерстиций почек. Отложение иммунных комплексов между канальцами обуславливает развитие диффузного интерстициального фиброза.

В процесс вовлекаются также *суставы* с развитием отека, неспецифической мононуклеарной клеточной инфильтрацией синовиальных оболочек. В субэпителиальной соединительной ткани появляются очаги фибриноидного некроза. Микроскопически синовиальные оболочки гиперемированы, утолщены. Однако деструкции синовиальных оболочек и суставных хрящей не наблюдается, чем и объясняется отсутствие деформации суставов.

Селезенка может быть обычной величины или слегка увеличенной, капсула утолщена, фолликулы гиперплазированы. В пульпе большое количество плазматических клеток, содержащих иммуноглобулины G и M. Вокруг центральных артерий селезенки определяется слоистое кольцевидное разрастание фиброзной ткани в виде муфт, так называемый луковичный склероз (рис. 64).

Лимфатические узлы увеличены за счет неспецифических изменений в герминативных центрах фолликулов. Плазматические клетки определяются в перифолликулярной зоне.

В *других органах и тканях* обнаруживаются острые васкулиты мелких сосудов, очаги мононуклеарной инфильтрации и депозиты фибриноида. Острый некротизирующий васкулит в головном и спинном мозге приводит или к микроинфарктам, или к микрогеморрагиям.

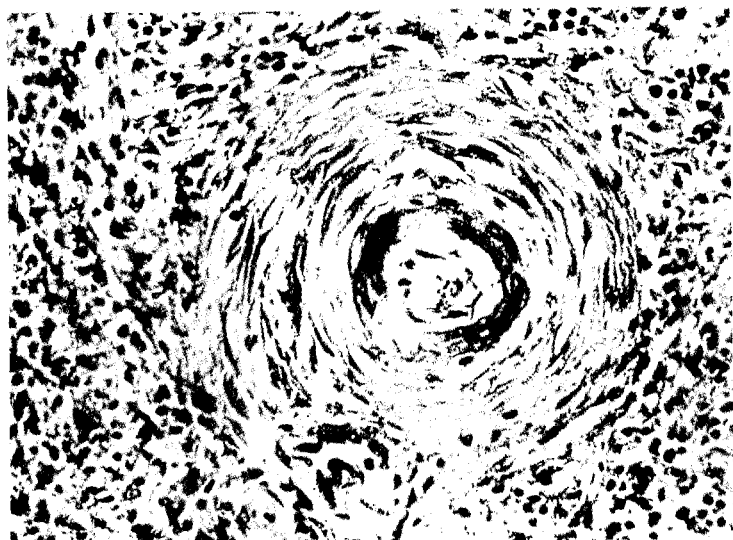


Рис. 64. Периаартериальный луковичный склероз сосудов селезенки при системной красной волчанке.

Клинические проявления. Системная красная волчанка чаще развивается у женщин в возрасте 20—30 лет, реже у девочек подросткового возраста. Характерны лихорадка, боли в суставах, но без деформации, боли в грудной клетке за счет плеврита, повышенная чувствительность к солнечным лучам (фотосенсибилизация), эритематозные высыпания на коже лица (феномен «бабочки»), конечностей, туловища и слизистых оболочках. Антиядерные антитела обнаруживаются в 100% случаев при системной красной волчанке и реже при других аутоиммунных заболеваниях. Титр комплекса ДНК — анти-ДНК является диагностическим признаком системной красной волчанки и коррелирует со степенью поражения почек. Наиболее четкие клинические признаки характерны для люпус-нефрита: гематурия, протеинурия, а в некоторых случаях классический нефротический синдром. При мембранозном и диффузном пролиферативном гломерулонефрите наблюдается почечная недостаточность с азотемией. Поражение нервной системы выявляется в виде менингоэнцефалита, менингоэнцефаломиеелита с полирадикулоневритом. Описаны также психозы. Иногда отмечают признаки поражения желудочно-кишечного тракта: рвота, слабость, анорексия.

Прогноз непредсказуем. В ряде случаев болезнь начинается остро и быстро прогрессирует, приводя к смерти уже че-

рез несколько месяцев. Однако чаще болезнь начинается исподволь, характеризуется хроническим рецидивирующим течением с ремиссиями.

Осложнения системной красной волчанки разнообразны. Наиболее часто развивается вторичная инфекция (кокковая, туберкулезная, грибковая, вирусная). Присоединение инфекции связано с нарушением естественного иммунитета или с длительным применением иммуносупрессоров и кортикостероидов, обуславливающих развитие остеопороза, ареактивных язв желудочно-кишечного тракта, синдрома Иценко — Кушинга, сепсиса, милиарного туберкулеза.

Основными причинами **смерти** являются почечная недостаточность, очаговая сливная пневмония, сепсис, васкулиты с развитием инфарктов миокарда и головного мозга.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит — это системное хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением суставов. Характеризуется негнойным продуктивным синовитом, который со временем приводит к деструкции суставного хряща и прогрессирующей деформации сустава. Ревматоидный артрит чаще встречается у женщин в молодом возрасте, хотя не исключается развитие заболевания в любом возрасте.

Этиология и патогенез. Общепризнано значение аутоиммунной реакции в патогенезе ревматоидного артрита. Однако причины, вызывающие аутоиммунные нарушения, неизвестны. Предполагают, что в развитии болезни определенную роль играют три основных фактора: *инфекции, нарушения со стороны иммунной системы и генетическая предрасположенность.*

В качестве возможных *инфекционных агентов* называют различные микроорганизмы (стрептококки, клостридии и т. д.). Особый интерес вызывают вирусы, которые, воздействуя на генетический аппарат клеток, нарушают синтез ряда белков, в частности поверхностных рецепторов, вследствие чего теряется иммунологическая толерантность. Предполагают также, что вирусная инфекция может непосредственно влиять на механизмы, регулирующие иммунный ответ.

В патогенезе ревматоидного артрита имеет значение *нарушение как гуморального, так и клеточного иммунного ответа.* В сыворотке больных обнаруживается повышение уровня иммуноглобулинов, появление антител, называемых ревматоидным фактором, против Fc- части аутологического иммуноглобулина G. Активность ревматоидного фактора RF связывают с иммуноглобулинами всех классов, особенно с G и M. Имеют значение также образование иммунных комплексов, раз-

витие реакции гиперчувствительности III типа (феномен Артюса) и IV (замедленного) типа.

В настоящее время механизм развития ревматоидного артрита рассматривается следующим образом. Гипотетический фактор повреждает синовиальную оболочку, в результате развивается иммунная реакция с образованием агрегированных иммуноглобулинов. При этом иммуноглобулин M обнаруживается только в сыворотке, а иммуноглобулин G появляется и в суставной жидкости. Измененный иммуноглобулин G действует как антиген и как антитело. В результате появляются аутоантитела, образуются иммунные комплексы с фиксацией компонента и развитием реакции гиперчувствительности III типа (феномен Артюса). В процессе фагоцитоза иммунных комплексов нейтрофилами, синовиальными клетками и макрофагами высвобождаются лизосомальные ферменты, включая нейтральные протеазы и коллагеназы, повреждающие в одинаковой степени синовиальную оболочку и суставные хрящи. Комплекс иммуноглобулин G — антииммуноглобулин G постоянно обнаруживается в полости суставов больных ревматоидным артритом. Ревматоидный фактор, связанный с иммуноглобулином G, может формироваться *in situ* с помощью плазматических клеток, инфильтрирующих синовиальную оболочку.

Установлено, что среди клеток, инфильтрирующих синовиальную оболочку (B-, T-клетки, плазматические клетки), преобладают CD4⁺ T-лимфоциты. Сенсибилизированные T-клетки продуцируют лимфокины, которые активируют макрофаги. Последние начинают выделять ряд факторов, включая коллагеназу, интерлейкин-1, играющие немаловажную роль в деструкции суставов. Так, интерлейкин-1 действует на хондроциты, синовиальные клетки и фибробласты, вызывая высвобождение ими простагландинов и коллагеназы. Следовательно, сенсибилизированные T-клетки способствуют развитию цепи реакций, участвующих в деструкции суставов.

Существование *генетической предрасположенности* при ревматоидном артрите установлено давно на основании таких известных фактов, как повышенная частота заболевания среди родственников больных первой и второй степени родства, большая частота одновременного заболевания у монозиготных близнецов, чем у дизиготных. Развитие ревматоидного артрита связывают с HLA — DP4.

Патологическая анатомия. Ревматоидный артрит — системное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются многие органы и ткани. Однако *характерной особенностью этой аутоиммунной болезни является преимущественное и симметричное поражение суставов*. Чаще поражаются мелкие суставы кистей и стоп, лучезапястные, колен-

ные, височно-нижнечелюстные, грудиноключичные, суставы слуховых косточек, хрящей гортани, позвоночные суставы шейного отдела позвоночника.

Процесс начинается как неспецифическое воспаление синовиальной оболочки (синовит), характеризующееся набуханием и гипертрофией синовиоцитов и мукоидным набуханием подлежащей соединительной ткани. При прогрессировании заболевания с переходом в хроническую форму обнаруживаются: 1) пролиферация клеток синовиальной оболочки с образованием полисадных структур, 2) гипертрофия и ворсинчатое разрастание синовиальной оболочки, 3) инфильтрация ткани плазматическими клетками, лимфоцитами с образованием периваскулярных муфт и лимфоидных фолликулов, 4) локальное отложение фибриноида, 5) очаговые некрозы (рис. 65).

Ворсинчатое разрастание синовиальной оболочки начинает наползать в виде паннуса (мантии) на поверхность суставного хряща, что приводит к эрозиям, появлению трещин в хряще. Деструкции может подвергаться также субартикулярная кость. В итоге паннус полностью заполняет полость суставов с последующим фиброзом и кальцификацией. Полная облитерация суставной полости спайками обуславливает развитие фиброзного анкилоза. Проллиферация остеоидной ткани сопровождается образованием остеоцитов и костных анкилозов.

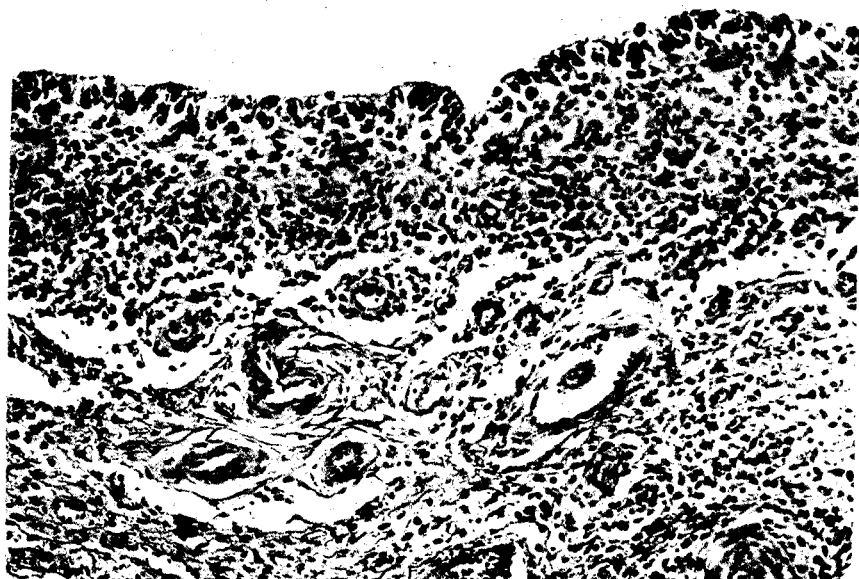


Рис. 65. Хронический синовит при ревматоидном артрите.

На ранней стадии заболевания в суставных полостях увеличивается объем синовиальной жидкости, которая становится мутной из-за высокого содержания в ней нейтрофилов и наличия иммунных комплексов. Эрозированный и деваскуляризованный хрящ подвергается кальцификации и фрагментации с образованием в полости сустава инородных тел. Воспаление, развивающееся вокруг сустава, может привести к локальному миозиту с последующей атрофией мышц. При миозите мышечная ткань инфильтрирована лимфоцитами, плазмочитами с примесью эпителиоидных клеток.

В околосуставной соединительной ткани образуются ревматоидные подкожные узелки в виде плотных образований овальной или округлой формы до 2 см в диаметре. Они наиболее часто локализуются вдоль разгибающей мышцы предплечья, реже в ахилловом сухожилии, вдоль большеберцовой кости. На микроскопическом уровне узелки представляют собой небольшие участки фибриноидного некроза, окруженные макрофагами и клетками соединительной ткани. Вокруг полисадообразных структур, формирующихся около зоны некроза, обнаруживаются инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и плазматических клеток. Ревматоидные узелки могут формироваться в висцеральных органах, включая легкие, селезенку, перикард, клапаны сердца. При ревматоидном артрите как системном заболевании в процесс вовлекаются и другие органы и ткани. Наиболее часто поражаются почки с развитием амилоидоза, гломерулонефрита и пиелонефрита. Характерно поражение артерий в виде острого некротизирующего васкулита и серозных оболочек (фибринозный плеврит, перикардит с последующим развитием фиброзных спаек). В легких обнаруживается картина диффузного интерстициального фиброза. В ряде случаев наблюдается картина увеита и кератоконъюнктивита.

Клиническая картина. Ревматоидный артрит характеризуется симметричным поражением суставов, слабостью, недомоганием, субфебрильной температурой. Эти симптомы связывают с высвобождением интерлейкина-1. Иногда отмечается высокая температура. Характерно постепенное и медленное развитие болезни, когда исподволь появляются стойкие боли, ощущение скованности и припухлость суставов. Ощущение скованности в суставах более выражено по утрам.

При ревматоидном артрите поражаются главным образом мелкие суставы, особенно в начале заболевания. Однако с прогрессированием болезни в процесс вовлекаются практически все суставы, даже такие крупные, как тазобедренные. Отмечается припухлость пораженных суставов, болезненность при пальпации и сжатии, гипертермия кожи в области суставов. Подвижность суставов ограничена. При поражении

проксимальных межфаланговых суставов пальцы рук приобретают веретенообразную форму. В этой стадии у больных диагностируется анемия. Острые некротизирующие васкулиты могут стать причиной развития хронической язвы нижних конечностей, эрозий слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, инфаркта мозга, сердца, кишечника.

При системном поражении органов ревматоидный артрит следует дифференцировать с системной красной волчанкой, склеродермией, дерматомиозитом, ревматизмом. Отличительными признаками ревматоидного артрита являются: 1) характерные изменения в суставах, обнаруживаемые рентгенологически, 2) наличие мутной синовиальной жидкости в суставных полостях, 3) определение ревматоидного фактора в 85—90% случаев.

Прогноз ревматоидного артрита неоднозначен. Приблизительно через 10 лет болезнь может стабилизироваться или даже регрессировать. Однако в большинстве случаев она приобретает хроническое, рецидивирующее течение, в результате через 10—15 лет больной становится инвалидом. Ревматоидный артрит может привести к развитию амилоидоза в органах. Это осложнение встречается у 5—10% больных. Причиной смерти при ревматоидном артрите могут быть почечная недостаточность, пневмония, туберкулез, атеросклероз.

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия (системный склероз) — это заболевание, которое характеризуется развитием генерализованного прогрессирующего фиброза кожи и внутренних органов. Хотя поражение кожи является главным признаком системной склеродермии и наблюдается в 95% случаев, опасным для жизни считается поражение висцеральных органов — желудочно-кишечного тракта, легких, почек, сердца и поперечнополосатой мускулатуры. Болеют преимущественно женщины в возрасте 30—50 лет, хотя не исключены случаи заболевания в любом возрасте, включая перинатальный период.

На основании клинических проявлений выделяют следующие формы системной склеродермии: 1) классическая форма с диффузным поражением кожи, быстрым прогрессированием процесса и поражением висцеральных органов уже в ранний период болезни; 2) CREST-синдром с ограниченным поражением кожи, главным образом пальцев и лица. Висцеральные органы вовлекаются в процесс поздно. Характерно сочетание кальциноза, синдрома Рейно, поражения пищевода, склеродактилии с телеангиэктазией. Болезнь протекает в легкой форме.

Этиология и патогенез. Этиология заболевания неизвестна. Однако традиционно системная склеродермия относится к группе аутоиммунных болезней. В патогенезе заболевания существенное значение имеют нарушение синтеза коллагена, первичное поражение сосудов микроциркуляторного русла с развитием своеобразной склеродермической ангиопатии (облитерирующий эндартериолит).

В основе прогрессирующего фиброза кожи лежит усиленный синтез фибробластами коллагена, имеющего обычное строение. При этом коллагеназа, участвующая в деградации коллагена, продуцируется фибробластами в пределах нормы, в связи с чем наблюдается избыточный синтез коллагена.

Предполагают, что в генезе избыточного и системного разрастания соединительной ткани определенную роль играют иммунологические факторы. В раннем периоде развития болезни среди клеток воспалительного инфильтрата обнаруживаются Т-лимфоциты, сенсibilизированные к коллагену. Возможно, реакция гиперчувствительности замедленного типа по отношению к коллагену инициирует порочный круг высвобождения лимфокинов, которые, как известно, притягивают фибробласты и способствуют повышению синтеза коллагена.

При системной склеродермии наблюдаются также нарушения гуморального иммунитета. В сыворотке нередко выявляются гипергаммаглобулинемия, антиядерные антитела и ревматоидный фактор. Сравнительно недавно идентифицированы два вида антиядерных антител. Один из них, называемый Sd-70 (склеродерма-70), обнаруживается в 30—40% случаев диффузного варианта системной склеродермии, в то время как антицентромерные антитела (антитела к центральному хроматину) — в 50—70% случаев CREST-синдрома.

Системная склеродермия рассматривается также как своеобразная генерализованная сосудистая патология типа облитерирующего эндартериолита с распространенными вазоспастическими нарушениями. Поражение микроциркуляторного русла связывают с первичным поражением эндотелия цитотоксическим фактором, обнаруживаемым в сыворотке больных. Повреждение эндотелия приводит к адгезии и агрегации тромбоцитов с высвобождением тромбоцитарных факторов, способствующих периадвентициальному фиброзу. Просвет сосудов суживается, что является причиной ишемического повреждения различных органов.

Патологическая анатомия. При системной склеродермии патологический процесс обнаруживается в различных органах, но наиболее часто поражаются кожа, костно-мышечная система, желудочно-кишечный тракт, легкие, почки, сердце.

Изменения в коже начинаются с пальцев верхних конечностей. Затем процесс распространяется на руки, плечи, шею, лицо. Выделяют три стадии морфологических изменений в коже: 1) стадия плотного отека, 2) стадия индурации, 3) стадия атрофии. В *первой стадии* в коже определяются отек, увеличение содержания основного вещества, воспалительная инфильтрация вокруг сосудов. Во *второй стадии* наблюдаются утолщение коллагеновых пучков дермы, гиалиноз с вовлечением в процесс подкожной клетчатки. *Третья стадия* — атрофия кожи — отмечается через много лет от начала заболевания. При этом микроскопически в коже и подкожной клетчатке обнаруживаются поля гиалинизированной ткани с диффузной атрофией эпидермиса, резким запустеванием сосудов микроциркуляторного русла, атрофия придатков кожи (рис. 66), очаговые и диффузные отложения извести, особенно выраженные при CREST-синдроме. Эти изменения сопровождаются некрозами и трофическими язвами. Кроме того, на коже появляются участки витилиго и гиперпигментации. Лицо становится похожим на маску.

Изменения в коже при системной склеродермии часто сочетаются с поражением суставов, костей, мышц. Возможно развитие неспецифического экссудативного синовита с фиб-

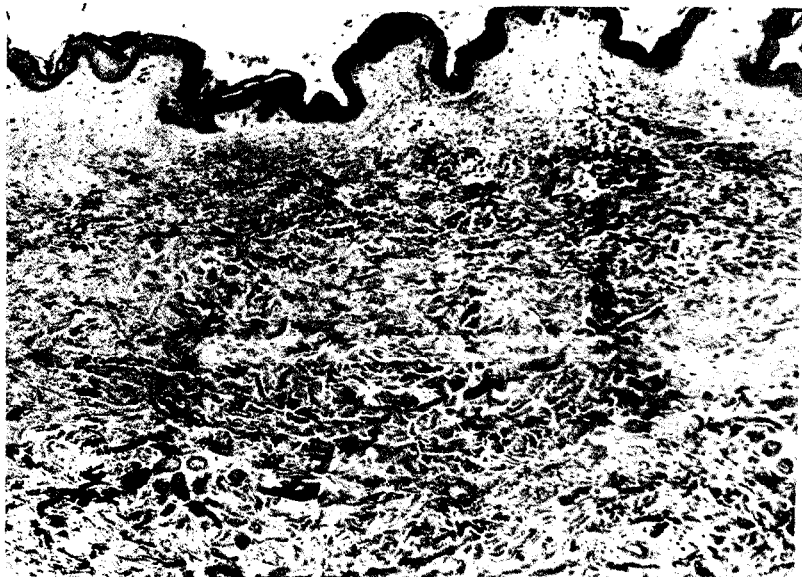


Рис. 66. Склеродермия. Атрофия кожи, выраженный склероз дермы.

розом синовиальной оболочки и последующей резорбцией подлежащей кости. Пальцы суживаются, заостряются, приобретая вид когтей; фиброз кожи ограничивает их подвижность. Склеротическая атрофия кончиков пальцев может завершиться резорбцией терминальных фаланг пальцев. Рецидивирующие травматические язвы, хроническая ишемия, обусловленная окклюзией сосудов, могут привести к самоампутации пальцев. Склероз периартикулярной соединительной ткани ограничивает движения суставов. Однако деструкция суставов наблюдается редко. Очаговые воспалительные инфильтраты с последующим фиброзом могут появляться также в скелетных мышцах. В итоге у больных системной склеродермией развивается мышечная атрофия.

В *желудочно-кишечном тракте* развиваются атрофия слизистой оболочки и гладких мышц, склероз и гиалиноз подслизистой основы и серозной оболочки с развитием эрозий и язв. В основном поражаются пищевод, желудок, тонкая кишка, иногда толстая кишка. В печени наблюдается перидуктальный, периваскулярный склероз. Внутريدольковый фиброз отмечается редко. Стенка сосудов гиалинизируется, гепатоциты подвергаются жировой дистрофии.

В *легких* развивается диффузный интерстициальный фиброз альвеолярных перегородок, прогрессирующее утолщение стенки мелких сосудов. Разрастание соединительной ткани в легких может привести к образованию кист.

В *почках* (склеродермическая почка) определяются тромбоз, микроинфаркты, некрозы коркового вещества. В мелких артериях наблюдаются концентрическая пролиферация интимы, депозиты гликозамингликанов, редупликация внутренней эластической мембраны и гиалиноз. Однако эти изменения не коррелируют с гипертензией. Кроме того, в почках обнаруживаются фибриноидный некроз артериол, очаговые некрозы клубочков, утолщение базальной мембраны, увеличение мезангия, дистрофия и некроз эпителия канальцев. Более половины пациентов умирают от почечной недостаточности.

В *сердце* обнаруживаются интерстициальный фиброз, главным образом вокруг сосудов, периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и макрофагов. В мелких артериях и артериолах стенка сосудов утолщена. Пневмосклероз приводит к гипертрофии правого сердца.

Изменения в *нервной системе*, в том числе периферической, связаны с поражением сосудов микроциркуляторного русла.

Клинические проявления склеродермии отражают системный прогрессирующий характер заболевания. Чаще оно начинается с сосудистых нарушений, характерных для болезни Рейно, и предшествующих изменений со стороны кожи.

Прогрессирующая коллагенизация кожи приводит к атрофии рук, тугоподвижности суставов с последующим развитием контрактур и нарушением движений. Это усугубляется развитием склеротических процессов в скелетных мышцах и их атрофией. Поражение опорно-двигательного аппарата наблюдается у всех больных системной склеродермией и является одной из причин их инвалидизации.

Характерное поражение кожи, развивающееся у 80—90% больных, меняет их внешний облик. Лицо принимает маскообразный вид, на кистях развивается склеродактилия. С прогрессированием процесса наблюдается диффузное поражение кожи. Наряду со склеротическими процессами на коже появляются чередующиеся очаги депигментации и гиперпигментации.

Поражение желудочно-кишечного тракта проявляется в виде дисфагии, ослабления перистальтики пищевода. Развивающийся синдром нарушения всасывания обусловлен атрофией и фиброзом подслизистого и мышечного слоев тонкой кишки. В легких — диффузный пневмосклероз, иногда с образованием кист, фиброз плевры, что обуславливает развитие бронхоэктазов, эмфиземы.

Клинически эти изменения проявляются постоянным кашлем и симптомами, характерными для дыхательной недостаточности. Поражение легких вызывает развитие недостаточности правого сердца. Вовлечение в процесс почек обычно наблюдается при подостром и хроническом течении системной склеродермии с развитием гломерулонефрита и нефротического синдрома. Для истинной склеродермической почки характерно острое развитие почечной недостаточности: азотемия, олигурия, анурия, артериальная гипертензия, что может явиться причиной смерти больных. Со стороны нервной системы наблюдается картина нейроциркуляторной дистонии и полиневрита.

При CREST- синдроме у больных обнаруживается пять характерных признаков: *кальциноз, синдром Рейно, поражение пищевода (дисфагия), склеродактилия и телеангиэктазия*, из первых букв латинских названий которых составлено обозначение синдрома.

Прогноз заболевания определяется характером течения, своевременностью диагностики и адекватностью терапии. При хроническом течении прогноз более благоприятный, так как процесс протекает медленно с постепенным развитием склеротических процессов в интерстиции кожи и висцеральных органов. При остром течении системной склеродермии, особенно в случаях развития истинной склеродермической почки, прогноз неблагоприятный: быстро нарастающая почечная недостаточность может привести к летальному исходу.

УЗЕЛКОВЫЙ ПЕРИАРТЕРИИТ

Узелковый периартериит, называемый также узелковым полиартериитом, относится к заболеванию, в основе которого лежит очаговое поражение артерий среднего и мелкого калибра с развитием некротизирующего васкулита. Этот вид артериита отличается от других васкулитов только тем, что в процесс не вовлекаются сосуды легких.

Этиология и патогенез. Полагают, что узелковый периартериит — заболевание полиэтиологическое, в основе которого лежат иммунологические механизмы. Так, в стенке сосудов обнаруживается фибриноидный некроз, типичный для феномена Артюса, развитие которого связано с иммунными комплексами. Некротизирующие васкулиты характерны и для ревматоидного артрита, системной красной волчанки, иммунный генез которых не вызывает сомнений. В стенке пораженных сосудов обнаруживаются иммуноглобулины и комплемент.

Одним из важных доказательств значения иммунных комплексов является развитие узелкового периартериита у больных вирусным гепатитом В при наличии циркулирующих иммунных комплексов HB_sAg — анти- HB_sAg . При этом в стенке пораженных артерий обнаруживаются HB_s -антиген, иммуноглобулины и комплемент. В настоящее время доказано, что вирус гепатита В в 1/3 случаев является причиной развития полиартериита, а в остальных случаях антиген, запускающий иммунологическое поражение сосудов, неизвестен. Развитие гиперчувствительности немедленного типа в сосудах связывают также с применением таких лекарственных средств, как сульфаниламиды, пенициллин. По-видимому, эти препараты как гаптены способствуют образованию антител.

Патологическая анатомия. Главным морфологическим признаком узелкового периартериита являются очаговые некрозы в артериях среднего и мелкого калибра различных органов. По данным аутопсий чаще поражаются сосуды почек (80%), сердца (70%), печени (65%) и желудочно-кишечного тракта (50%). Сосуды легких практически в процесс не вовлекаются. В остром периоде наблюдается утолщение сосудистых стенок с периваскулярным отеком.

Микроскопически острый некротизирующий процесс вначале обнаруживается в интиме, затем распространяется на все слои сосудистой стенки, включая адвентиций (рис. 67). В этот период в зоне некроза обнаруживаются депозиты фибриноида, большое количество эозинофилов, а также деструкция эластических волокон, особенно внутренней эластической мембраны. Возможны разрывы артерий и тромбообразо-

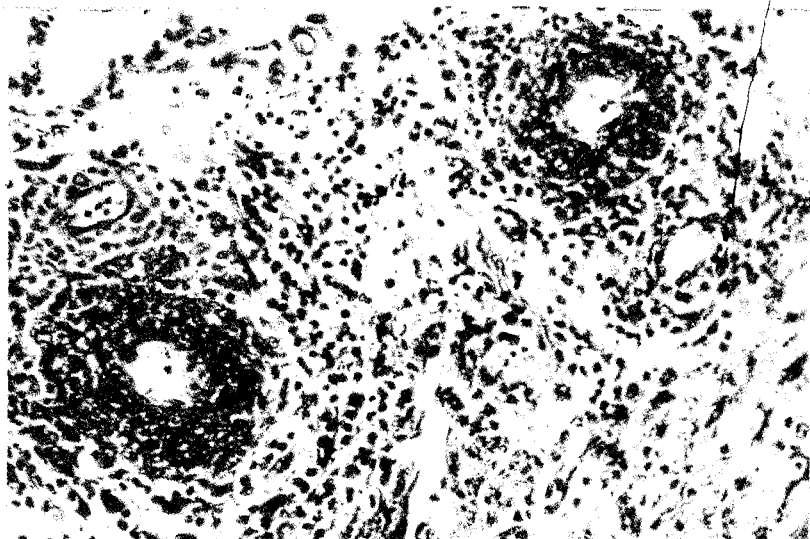


Рис. 67. Узелковый периартериит. Острый некротизирующий васкулит с выраженной периваскулярной воспалительной инфильтрацией.

вание. Описанные изменения сменяются фибропластическим утолщением стенки сосудов с образованием узелков, с сужением и даже облитерацией их просвета, развитием периваскулярного фиброза. В пораженном сегменте артерии может развиться аневризма. Следует отметить, что у одного и того же больного в стенке артерий можно наблюдать различные поражения — от острого процесса до фиброза. Описанные изменения в сосудах приводят к развитию ишемических повреждений различных органов, инфарктам. Кроме того, в почках могут возникнуть очаговые некрозы в гломерулах.

Клинические проявления. Узелковый периартериит относится к группе аутоиммунных заболеваний. Чаще встречается у мужчин. Клиника заболевания определяется локализацией пораженных сосудов. Важным диагностическим критерием служит биопсия кожи, подкожных узелков.

Узелковый периартериит может иметь острое начало или развиваться исподволь. В острой фазе отмечаются недомогание, повышение температуры, слабость, похудание. Наиболее выражена симптоматика при поражении сосудов почек, недостаточность которых является наиболее частой причиной смерти больного. При развитии очаговых некрозов почек на-

блюдаются гематурия, альбуминурия, боли в области поясницы, повышение артериального давления. При поражении сосудов желудочно-кишечного тракта возникают боли в животе, диарея.

Прогноз заболевания непредсказуем. Иногда острый процесс длится несколько недель или месяцев и более не повторяется. Однако в большинстве случаев процесс приобретает персистирующий характер с ремиссиями и обострениями в течение многих лет, что приводит к серьезным повреждениям жизненно важных органов. При применении иммуносупрессивной терапии выживаемость больных в течение 5 лет составляет 55%.

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Гранулематоз Вегенера (синдром Вегенера) относится к числу редко встречающихся заболеваний, для которых характерно:

1) очаговые острые некротические васкулиты с вовлечением в процесс артерий всех органов; однако чаще поражаются сосуды дыхательных путей, почек и селезенки;

2) острый гранулематозный некротизирующий процесс в дыхательном тракте, включая носовую и ротовую полости, параназальные синусы, гортань, трахею, бронхи, паренхиму легких;

3) очаговый некротизирующий или диффузный пролиферативный гломерулонефрит, который при отсутствии лечения быстро прогрессирует. В сосудах обнаруживаются очаговые фибриноидные некрозы с диффузной полиморфно-клеточной и эозинофильной инфильтрацией.

В отличие от полиартериита при болезни Вегенера в процесс вовлекаются только мелкие артерии, вены, поражаются и сосуды легких. В дыхательных путях появляются очаги с некрозом в центре, вокруг которого располагаются воспалительные клетки, гигантские клетки и фибробласты. По своему строению эти очаги напоминают гранулематозное воспаление, развивающееся при туберкулезе.

Этиология гранулематоза Вегенера неизвестна.

Патологическая анатомия. В верхних дыхательных путях обнаруживаются гнойно-некротические, гангренозные и фибропластические процессы. При этом не наблюдается генерализации гранулематозного процесса. При вовлечении в процесс почек на вскрытии обнаруживаются свежие и рубцующиеся ишемические некрозы, постинфарктные рубцы, явления нефрита и атрофии коры, зернистость ее поверхности.

Эти изменения обуславливают развитие почечной недостаточности. Микроскопически вокруг гломерул располагаются полиморфно-клеточные гранулемы. При генерализации процесса с вовлечением легких наряду с описанными выше эндо-, мезо-, пери- и панваскулитами в органах обнаруживаются ишемические повреждения. В легких находят различной величины некротические очаги, пневмонические фокусы, полости распада, абсцессы, геморрагические инфаркты, поля пневмосклероза. В слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта наблюдаются геморрагии, очаговые некрозы, язвенные дефекты.

Клинические проявления болезни разнообразны и зависят от преимущественной локализации процесса. Чаще встречается *злокачественная гранулема носа, которую называют также обезображивающей гранулемой носа и лица*, со смертельным исходом. В стадии активного процесса появляются выделения из носа гнойного и гнойно-кровянистого характера. В ротовой полости обнаруживаются зеленые некротические налеты с последующим изъязвлением. Процесс быстро переходит на носоглотку, мягкие ткани носа и других частей лица с вовлечением нёбных, носовых костей, альвеолярных отростков верхней челюсти, которые вместе с мягкими тканями подвергаются некрозу. В терминальной стадии образуются обширные дефекты в области лица, глотки, гортани, при этом боль незначительна. Вследствие аррозий сосудов может развиваться кровотечение, иногда с летальным исходом. При поражении трахеобронхиального дерева характерны кашель с гнойно-сукровичной мокротой, лихорадка, мышечно-суставные боли, полиморфная сыпь, одышка, цианоз, обусловленные инфильтративно-некротическими процессами в легких и плевре. Иногда наблюдается клиника быстро прогрессирующей пневмонии. На высоте заболевания отмечается лимфаденопатия и гепатолиенальный синдром.

Прогноз неблагоприятный, особенно при поражении легких и почек.

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Иммунодефицитные состояния — это группа заболеваний, в основе которых лежит врожденный или приобретенный дефект иммунной системы, в результате чего организм теряет способность осуществлять реакцию клеточного и (или) гуморального иммунитета. Ранее иммунодефицит связывали с отсутствием Т-, или В-клеток, или обоих типов лимфоцитов.

Однако в настоящее время установлено, что иммунодефицит может быть обусловлен нарушением механизма иммунного ответа.

Все иммунодефицитные состояния, или болезни, разделяются на два основных вида: *первичные иммунодефицитные болезни, в основе которых лежит генетически обусловленный дефект в развитии того или иного звена иммунной системы; и вторичные иммунодефицитные болезни, развивающиеся под влиянием различных экзогенных патогенных факторов, повреждающих иммунную систему.*

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Несмотря на многообразие иммунодефицитных состояний, достаточно полно изучены лишь некоторые из них, на рассмотрении которых мы и остановимся.

БОЛЕЗНЬ БРУТОНА

Болезнь Брутона (агаммаглобулинемия) — наиболее часто встречающаяся форма первичного иммунодефицита, характеризуется резким угнетением гуморального иммунитета в связи с резким снижением или отсутствием синтеза иммуноглобулинов. В эксперименте подобное иммунодефицитное состояние воспроизводится при бурсэктомии.

В основе иммунного дефекта лежит нарушение дифференцировки предшественников В-клеток (пре-В-клеток) в зрелые В-клетки. На молекулярном уровне дефект связан с неспособностью к правильному (регулярному) ответу и продуктивной перестройке иммуноглобулиновых генов. Встречается только у мальчиков, так как сцеплено с X-хромосомой. Наблюдаются спорадические случаи и среди девочек. Болезнь развивается с середины первого года жизни (с 6 мес), когда перестают оказывать защитное действие полученные от матери иммуноглобулины.

Клинически заболевание характеризуется рецидивирующими инфекционными заболеваниями бактериальной природы в виде фарингитов, синуситов, бронхитов, пневмоний. Возбудителями чаще являются стрептококк и золотистый стафилококк. Генерализованный характер приобретают у больных агаммаглобулинемией вирусные и грибковые инфекции. Больные также предрасположены к вирусному гепатиту В, энтеровирусной инфекции и пневмоцистной пневмонии. Это

свидетельствует о том, что организм теряет способность реагировать на антигены образованием антител.

Классическая болезнь Брутона характеризуется: 1) полным отсутствием В-клеток или резким снижением их содержания в кровотоке; 2) резким снижением содержания циркулирующих иммуноглобулинов всех классов, при этом содержание пре-В-клеток в костном мозге нормальное; 3) герминативные центры лимфатических узлов, групповые лимфатические фолликулы, аппендикс и небные миндалины недоразвиты или имеют рудиментарное строение; 4) в организме полностью отсутствуют плазматические клетки; 5) Т-клеточная система и реакции клеточного иммунитета сохраняются полностью. У детей с агаммаглобулинемией часто развиваются такие аутоиммунные болезни, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит.

СИНДРОМ ДИ ДЖОРДЖИ

Развитие синдрома Ди Джорджи связано с аплазией тимуса, в результате чего исключается его влияние как центрального органа иммуногенеза на иммунную систему в целом. В результате Т-клетки или отсутствуют в кровотоке или резко уменьшены в числе. Дефицит Т-лимфоцитов наблюдается также в тимусзависимых зонах периферических органов иммуногенеза. При синдроме Ди Джорджи аплазия тимуса сочетается с аплазией парашитовидных желез, что ведет к развитию тетании. Кроме того, нарушается развитие ряда органов, закладывающихся в 3—4-жаберных дугах: эпителиального компонента вилочковой железы, парашитовидных желез, части дуги аорты, мочки уха и т. д. В связи с этим у детей с синдромом Ди Джорджи возникают пороки развития лица, ушей, сердца, крупных сосудов. Изолированную недостаточность тимуса без гипопаратиреонизма и других врожденных аномалий развития называют синдромом Незелофа. Реакции гуморального иммунитета при описанных синдромах сохраняются полностью.

ТЯЖЕЛЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (швейцарский тип агаммаглобулинемии) характеризуется нарушением гуморального и клеточного иммунитета. Отмечается выраженная лимфопения с дефицитом Т- и В-клеток. Реже у больных при нормальном количестве В-клеток отсутствуют

Т-хелперы. Кроме того, иногда при нормальном числе циркулирующих лимфоцитов последние содержат на своей поверхности маркеры незрелых тимических Т-клеток. Однако во всех случаях отмечается гипоплазия тимуса или полное его отсутствие. Лимфатические узлы резко уменьшены, в связи с чем их трудно обнаружить визуально. Герминативные центры и паракортекс в них не выявляются. Отмечается также гипоплазия лимфоидной ткани небных миндалин и аппендикса. Т-клеточная недостаточность более выражена, чем В-клеточная. У больных с аутосомно-рецессивным типом наследования тяжелого комбинированного иммунодефицита в плазме отсутствует фермент аденозиндезаминаза, а также ферменты, участвующие в пуриновом обмене. Это приводит к накоплению аденозина и диокси-АТФ, которые чрезвычайно токсичны для лимфоцитов, особенно Т-клеток. Новорожденные с тяжелым комбинированным иммунодефицитом очень чувствительны ко всем видам вирусной, грибковой и бактериальной инфекций и могут погибнуть на первом году жизни.

СЕЛЕКТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ ИММУНОГЛОБУЛИНА А

Селективный дефицит иммуноглобулина А — наиболее часто встречающаяся форма первичного иммунодефицита, в основе которого лежит дефицит как сывороточного, так и секреторного иммуноглобулина А. Заболевание может протекать бессимптомно или проявляться в виде инфекции респираторных путей, хронической диареи, атопических заболеваний, таких, как бронхиальная астма. В этой группе больных часто развиваются аутоиммунные болезни. В патогенезе селективного дефицита иммуноглобулина А имеет значение блокирование терминальной заключительной дифференцировки В-клеток, продуцирующих иммуноглобулин А. У 44% больных обнаруживаются сывороточные антитела к иммуноглобулину А. При переливании крови донора, содержащей нормальный уровень иммуноглобулина А, у реципиента с селективным дефицитом этого иммуноглобулина может развиваться смертельная анафилактическая реакция.

Синдром Вискотта — Олдрича характеризуется экземой, тромбоцитопенией и развитием рецидивирующих бактериальных инфекций. Относится к заболеваниям, для которых характерен тип наследования, сцепленный с X-хромосомой. При данной форме иммунодефицита число В-клеток близко к норме, однако угнетена продукция естественных антител и выработка антител в ответ на иммунизацию полисахаридными антигенами (присущими пневмококкам I и II типов). В сыворотке крови больных снижена концентрация иммуноглобулина М, а содержание иммуноглобулинов Е и А несколько повышено. В начальном периоде болезни число циркулирующих лимфоцитов не изменено (то есть Т-система не поражена). С прогрессированием процесса развивается выраженная лимфопения, снижается число Т-лимфоцитов в тимусзависимых зонах периферических органов иммуногенеза, угнетаются реакции Т-клеточного иммунитета. В связи с чем нарушается ответ лимфоцитов на антиген и аллогенные клетки.

Патогенез синдрома Вискотта — Олдрича неясен. Предполагают, что дефект развивается на уровне начальной стадии иммунного ответа, при появлении антигена и его распознавании. Помимо кожных поражений, рецидивирующих воспалительных процессов, у больных могут развиваться злокачественные опухоли.

Кроме описанных синдромов, связанных с врожденной недостаточностью иммунной системы, существует *другая гетерогенная группа иммунодефицитных состояний*. Они могут носить спорадический или семейный характер. Общей чертой их является снижение уровня циркулирующих иммуноглобулинов всех классов. Причиной гипогаммаглобулинемии могут быть: 1) неспособность В-клеток дифференцироваться в плазмциты даже при наличии Т-хелперов; 2) отсутствие Т-хелперов, способствующих трансформации В-клеток в плазматические; 3) избыток Т-супрессоров; 4) неспособность плазматических клеток синтезировать иммуноглобулины.

Для иммунодефицитного состояния характерно присоединение инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой) и развитие опухолей. Представляет интерес тот факт, что у больных этой группы часто встречаются аутоиммунные болезни.

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

В патологии человека вторичные иммунодефицитные состояния представлены более широко, так как они развиваются на фоне нарушения питания, инфекции, злокачественных опухолей, при болезнях почек, болезни Ходжкина и саркоидозе. Кроме того, развитию вторичных иммунодефицитных состояний способствуют длительное применение противоопухолевых препаратов, а также иммунодепрессантов и кортикостероидов реципиентами аллогенных органов, больными аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, склеродермия и др.).

Нами установлена возможность развития вторичных иммунодефицитов у новорожденных при неблагоприятном течении беременности, при гестозах, анемиях беременных, при перенесении ими в I триместре беременности вирусных инфекций, в том числе острых респираторных. Самый большой интерес представляет вторичный иммунодефицит, вызываемый ретровирусом HTLV—III и описанный сравнительно недавно.

СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА (СПИД)

В июне 1981 г. в Соединенных Штатах Америки Центром контроля за болезнями были зарегистрированы 5 случаев пневмоцистной пневмонии у молодых гомосексуалистов, развившейся на фоне глубокого иммунодефицитного состояния. Это был первый сигнал о начале эпидемии заболевания, для которого характерен выраженный иммуносупрессивный статус. Прогноз оказался верным. В настоящее время СПИД, который называют чумой XX века, регистрируется более чем в 100 странах; число инфицированных, по данным ВОЗ (1992), составляет свыше 12 млн. человек. Наибольшее число больных выявляется в США, странах Западной Европы, Африки. На территории стран СНГ случаи СПИДа регистрируются с 1990 г.

СПИД — это заболевание, которое характеризуется поражением мозга, глубоким угнетением иммунной системы человека и сопровождается развитием оппортунистических инфекций и опухолей. Причиной развития этого вида вторичного иммунодефицита является вирус.

Эпидемиология. Источником заражения является больной СПИДом и вирусоноситель. Наибольшая концентрация вируса, переносимого лимфоцитом, определяется в крови, сперме,

спинномозговой жидкости. Реже его можно обнаружить в слезах, слюне, цервикальном и вагинальном секретах больного. В настоящее время описано три пути передачи вируса: 1) половым путем; 2) посредством парентерального введения, при переливании контаминированной крови, при использовании инфицированных инструментов; 3) трансплацентарным путем от матери ребенку. На основании эпидемиологических исследований выделяют шесть групп риска:

— первую — самую обширную — составляют гомосексуалисты;

— вторую — наркоманы, вводящие наркотики внутривенно;

— третью — больные гемофилией, которые в большом количестве получают концентраты фактора VIII;

— четвертую — реципиенты, многократно подвергающиеся гемотрансфузии;

— пятую — новорожденные, родители которых входят в первые три группы риска;

— шестую — гетеросексуалисты, осуществляющие контакт с лицами, входящими в первые три группы риска.

Этиология и патогенез. Возбудителем СПИДа является вирус человека, относящийся к семейству ретровирусов (HTLV—III). Его сокращенное название — вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). У больных СПИДом выделены два генетически различимых вида: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые отличаются следующими особенностями:

— относятся к Т-лимфотропным вирусам. Полагают, что молекула CD4⁺ является рецептором для ВИЧ, что и лежит в основе его тропизма;

— оказывает цитолитический эффект на Т-хелперы, то есть приводит к глубокой иммуносупрессии;

— является нейротропным вирусом, вызывая миелит, энцефалит, лейкоэнцефалопатию головного мозга и мозжечка;

— может инфицировать и другие клетки, особенно моноциты;

— в отличие от HTLV—I, вызывающего Т-клеточную лейкемию, HTLV—III оказывает цитолитический эффект на Т-хелперы.

Вирион ВИЧ — это сферическая частица диаметром около 100 нм, сердцевина которого состоит из РНК. В мембране вириона имеются «шипы» — выступающие белковые частицы.

Особенностью вируса иммунодефицита является его внутриклеточное паразитирование в организме человека. Генетическая информация вируса проникает в ядро клетки, встраивается в ее геном. Вместе с собственными генами клетки при делении ее вирус воспроизводится и передается следующим клеточным поколениям. В результате инфекция

становится долговременной, длящейся практически до конца жизни клетки. При этом синтез вирусных белков осуществляется клеточным аппаратом человека с образованием новых поколений вирусов. Коварство вируса заключается и в том, что его репликация на хромосомной структуре клеток способствует перинатальной, внутриутробной передаче вируса, в результате ретровирусы СПИДа будут долго сохраняться в человеческой популяции.

Развитие болезни связывают с деструкцией инфицированных CD4⁺ Т-хелперов. Гибель указанной субпопуляции нарушает соотношение между CD4⁺ и CD8⁺. Так, в норме соотношение их составляет 2:1, при СПИДе оно снижается до 0,5. Уменьшение количества Т-хелперов нарушает функцию других клеток иммунной системы, так как они являются источником образования лимфокинов, хемотаксических факторов для макрофагов и фактора роста В-клеток. Следовательно, при СПИДе нарушается и клеточный, и гуморальный иммунный ответ. Повреждение иммунной системы приводит к развитию тяжелого вторичного иммунодефицита, что обуславливает высокую предрасположенность к инфицированию и развитию опухолей.

Возбудителями оппортунистических инфекций при СПИДе могут быть вирусы, бактерии, простейшие, грибы, которые персистируют в организме человека с нормальной иммунной системой. После инфицирования ВИЧ эти возбудители активируются, и заболевание может приобретать генерализованный характер.

Опухоли, характерные для СПИДа, также являются «оппортунистическими», так как их развитие ассоциировано, прежде всего, с вирусом цитомегалии (саркома Капоши), вирусом Эпштейна — Барра (злокачественные В-клеточные лимфомы), с вирусами гриппа и герпеса.

Патологическая анатомия. *Морфологические изменения при СПИДе неспецифичны.* При биопсии увеличенных лимфатических узлов больных в начале заболевания обнаруживается неспецифическая гиперплазия лимфатических фолликулов, паракортекса и гистиоцитоз синусов. Эти изменения обычно наблюдаются при воздействии возбудителей различных инфекций. С разрыванием типичной клинической картины СПИДа в лимфатических узлах, селезенке и тимусе наблюдается истощение лимфоидной ткани.

Патологоанатомические изменения в других органах определяются характером оппортунистической инфекции или опухоли. В легких развиваются пневмонии различной этиологии (пневмоцистная, цитомегаловирусная, микобак-

териальная, бактериальная), легочная форма саркомы Капоси.

Пневмоцистная пневмония — наиболее частая оппортунистическая инфекция при СПИДе, встречается у 85% больных. Микроскопически характеризуется пенистым эозинофильным экссудатом в альвеолах, количество альвеолярных макрофагов обычно невелико, изредка наблюдаются очаги гранулематозного воспаления, а при длительно текущих процессах развивается интерстициальный фиброз легких с кальцификатами. Возбудитель персистирует в ткани легких до 5—6 нед. Пневмоцисты выявляются в легочной ткани в бронхоальвеолярном лаваже.

Цитомегаловирусная инфекция наиболее часто поражает легкие. Содержащие цитомегаловирус крупные клетки (с типичными внутриядерными включениями) распределены в ткани легких неравномерно, воспалительная реакция минимальная или вообще отсутствует. При тяжелой легочной инфекции наблюдаются диффузная интерстициальная пневмония, гиалиновые мембраны и даже участки некроза легочной ткани.

Микобактериальная пневмония протекает атипично, без гранулематозной реакции. Для этой инфекции характерно скопление пенистых (зернистых) макрофагов с ШИК-положительной цитоплазмой, в которой выявляются микобактерии, а также развитие милиарных очагов некроза.

Для *энцефалопатии, вызываемой непосредственно ВИЧ*, характерны изменение личности, амнезия, социальная изоляция, прогрессирующее слабоумие. Морфологические изменения в виде подострого энцефалита развиваются преимущественно в белом веществе и подкорковых структурах; кора относительно сохранена. Наблюдается корреляция между тяжестью деменции и степенью выраженности патоморфологических изменений мозга. Макроскопически в белом веществе и подкорковых образованиях мозга обнаруживаются участки побледнения и очаги размягчения. Описаны также инфекционные поражения центральной нервной системы вирусной, грибковой и паразитарной природы (цитомегаловирусный, герпетический менингоэнцефалит, кандидоз, гистоплазмоз, токсоплазмоз).

У больных при *поражении желудочно-кишечного тракта* чаще выявляют цитомегаловирусную, микобактериальную инфекции, криптоспоридиоз, а также опухоли — саркому Капоси и злокачественную лимфому. Кандидоз у больных СПИДом чаще ограничивается слизистой оболочкой полости рта и пищевода, но может развиваться поражение всего желудочно-кишечного тракта. Кандидозные язвы обычно неглубокие, при ШИК-реакции на дне язвы обнаруживаются многочисленные нити псевдомицелия. Цитомегаловирусная инфекция пора-

жает преимущественно толстую кишку, особенно слепую; в тонкой кишке возможно развитие пенетрирующих язв. Иногда отмечается слабо выраженный гастрит, эзофагит, изредка холецистит.

Микроскопически слизистая оболочка толстой кишки выглядит гиперемированной, с мелкими белесоватыми углублениями, представляющими собой язвочки. Воспалительная реакция часто отсутствует, кишечные крипты сохранены. Единичные клетки в собственной пластинке содержат типичные вирусные включения. Большинство инфицированных вирусом клеток имеют мезенхимальное происхождение. В тонкой кишке возможно образование глубоких язв, которые достигают серозной оболочки и могут перфорировать, при этом возникает более выраженная воспалительная реакция. Микроскопически в краях язвы видна грануляционная ткань с многочисленными плазматическими клетками, лимфоцитами, гистиоцитами. В гистиоцитах, фибробластах, гладкомышечных клетках, эндотелии сосудов определяются вирусные включения. Цитомегаловирусная инфекция может вызывать очаговое или сегментарное продуктивное воспаление, имитирующее болезнь Крона.

Туберкулез кишечника протекает без типичного гранулематоза и выражается в виде неспецифического изъязвления.

Саркома Капоши довольно часто встречается у больных СПИДом в желудке и кишечнике. В большинстве случаев ассоциируется с кожными поражениями, однако кишечник может быть и единственным органом, в котором развивается саркома Капоши. Опухоль локализуется под слизистой оболочкой и при поверхностной биопсии, как правило, не диагностируется.

Злокачественные лимфомы при СПИДе возникают в желудке, тонкой и толстой кишке. Характерна также локализация их в полости рта и анальной области. Наиболее часты В-клеточные (лимфобластные, иммунобластные) лимфосаркомы с неблагоприятным прогнозом. Описаны и случаи лимфогранулематоза с поражением желудочно-кишечного тракта.

В *печени* развиваются атипичная микобактериальная инфекция, криптококкоз, цитомегаловирусная инфекция и вирусный гепатит В, саркома Капоши и неспецифические изменения.

Кожа и слизистые оболочки полости рта, глотки, наружных гениталий часто поражаются саркомой Капоши. Характерны также кандидозные язвы, некротический гингивит, herpes zoster; встречается себорейный дерматит. При СПИДе

описаны и другие кожные симптомы: псориаз, герпес, контактный моллюск. Для саркомы Капоши при СПИДе характерны инфильтративно-бляшечные очаги поражения, которые располагаются не только на нижних конечностях, но и на лице, наружных гениталиях и других областях кожного покрова. Узловатые образования редки. При гистологическом исследовании выявляются очаги хаотичного ангиогенеза с образованием тонкостенных сосудистых полостей, разрастание веретенообразных клеток, лимфоидно-плазмочлечная и макрофагальная инфильтрация, гемосидероз, эритрофагия.

В сердце у больных СПИДом встречается эпикардальная форма саркомы Капоши и лимфосаркома, часты кровоизлияния в перикард. Описаны миокардит и перикардит, вызванные оппортунистической бактериальной, грибковой или протозойной инфекцией. У более чем 50% умерших от СПИДа обнаружен хронический лимфогистиоцитарный («идиопатический») миокардит.

В почках описывают ВИЧ-ассоциированную нефропатию. Наиболее частой морфологической находкой является очаговый сегментарный гломерулосклероз с депозитами иммунных комплексов в клубочках, микрокистоз канальцев, лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы, что характерно для так называемого тубуло-интерстициального нефрита. При электронной микроскопии тубуло-ретикулярные структуры, напоминающие вирусные частицы, обнаруживаются в эндотелии клубочков и клетках интерстициального инфильтрата. Почки на протяжении всей болезни вплоть до развития уремии не уменьшаются.

Клинические проявления СПИДа. После заражения у одних лиц симптомы болезни могут не проявляться годами, у других быстро наступает непродолжительная, похожая на мононуклеоз, болезнь, сопровождающаяся повышением температуры, недомоганием, иногда сыпью. К этому моменту (от 2 нед до 3 мес после заражения, иногда позже) удается выявить антитела к ВИЧ. Начиная с этого периода может пройти 8—9 лет, прежде чем СПИД полностью разовьется. Вероятность смертельного исхода при СПИДе достигает 100%.

Один из первых симптомов заболевания — это увеличение лимфатических узлов, особенно на задней стороне шеи, над ключицей, под мышками. Реакция лимфатических узлов при СПИДе разделяется на несколько фаз, представляющих собой последовательные стадии динамического процесса, начиная с гиперплазии и заканчивая атрофией лимфатических узлов. Следует отметить, что при ВИЧ-инфекции увеличивается обязательно несколько узлов, причем в разных местах, в те-

чение месяца и более. В этот период иногда вместе с увеличением узлов повышается температура, возникает головная боль, нарушается сон, возможна диарея, пятнистая сыпь на коже. Эти симптомы быстро проходят и наступает длительный скрытый период болезни, во время которого человек чувствует себя вполне удовлетворительно. В скрытый период иногда появляются отдельные признаки, указывающие на иммуноподавляющее действие вируса: фурункулы, изъязвления слизистых оболочек полости рта, половых органов, герпес, простой лишай, могут развиваться грибковые поражения кожи и слизистых оболочек. Иногда развитию СПИДа предшествует период длительной необъяснимой лихорадки, похудание, расстройство стула.

Полностью развернутый СПИД характеризуется клиникой различных оппортунистических инфекций и опухолей. Возбудителями оппортунистических инфекций с поражением легких, желудочно-кишечного тракта, нервной системы могут стать аспергилли, кандиды, цитомегаловирусы, токсоплазма, вирус герпеса. Для саркомы Капоши, возникающей у больных СПИДом, характерна чрезвычайная агрессивность, в результате чего опухоль возникает не только в коже, но и в висцеральных органах. Очень часто у больных развивается лимфома Беркитта и болезнь Ходжкина, поражается центральная нервная система, в которой, кроме оппортунистических инфекций и опухолей, развивается *подострый энцефалит* вследствие непосредственного воздействия вируса на центральную нервную систему. Это свидетельствует о том, что ретровирус оказывает не только лимфотропное, но и нейротропное действие.

РЕГЕНЕРАЦИЯ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ

РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ

Регенерация эпителия
Регенерация соедини-
тельной ткани
Регенерация мягких
тканей

Регенерация костной и
хрящевой ткани

Регенерация крови и
сосудов

МЕХАНИЗМ РЕГЕНЕРАЦИИ

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА
РЕГЕНЕРАЦИЮ

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ

Регенерация (от лат. *regeneratio* — восстановление, возрождение) — это восстановление структуры и функции тканей после их повреждения или изнашивания. Регенерация представляет собой физиологический процесс, нормальное биологическое явление, обеспечивающее обновление структур в процессе жизнедеятельности организма. Однако в условиях повреждения тканей она приобретает более выраженный характер.

Регенерация присуща всему животному и растительному миру, но проявления ее переменны у различных видов живых организмов. Так, у низших животных (плоские черви, некоторые иглокожие) она может быть тотальной, то есть 1/100 или 1/1000 часть тела может регенерировать до восстановления целого организма. У тритонов оторванные конечности регенерируют полностью. У высших животных и человека такие формы регенерации не наблюдаются, так как по мере усложнения организации животных в процессе филогенеза регенерация так же, как и воспаление, приобретает новые качества.

Все клетки организма человека в зависимости от их способности к регенерации можно разделить на три группы: лабильные (неустойчивые), стабильные (устойчивые) и перманентные (постоянные). Лабильные и стабильные клетки способны к пролиферации на протяжении всей своей жизни, в то время как перманентные не способны к делению. Потому при

повреждении перманентных клеток восстановление их структуры и функции не происходит, а наблюдается замещение их рубцовой тканью.

Лабильные клетки делятся постоянно, возмещая изношенные или погибшие клетки. К этому типу относятся клетки эпителия слизистых оболочек, лимфоидные клетки и клетки костного мозга. Особенно быстро регенерируют клетки эпидермиса, слизистой оболочки ротовой полости, желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, мужских и женских половых путей, эпителиальных протоков. Клетки указанных эпителиальных выстилок заменяются ежедневно или в течение нескольких дней, так как они обладают чрезвычайно высокой скоростью деления. Клетки костного мозга и лимфоидных органов, включая селезенку, также относятся к лабильным клеткам, потому что в этих органах тоже наблюдается постоянная замена изношенных клеток на молодые, жизнеспособные. Однако продолжительность жизни клетки составляет от нескольких дней до нескольких лет, и в отличие от эпителиальных клеток они не обладают столь высокой регенераторной активностью.

Стабильные клетки обладают латентной способностью к регенерации, и поэтому они в физиологических условиях не делятся. Срок их жизни более длительный, чем у лабильных клеток, измеряется годами и, возможно, равен жизни данного индивидуума. К стабильным клеткам относятся *паренхиматозные элементы* всех желез, включая печень, поджелудочную, слюнные и железы эндокринной системы и кожи. Сюда же входят клетки эпителия канальцев почек. Например, в печени взрослого человека в нормальных условиях фигуры митозов в гепатоцитах не встречаются. Однако при частичной резекции органа в сохранившейся паренхиме начинается активное деление печеночных клеток, о чем свидетельствуют фигуры митозов. Это приводит к увеличению массы печени. Даже при удалении в эксперименте 80% печеночной паренхимы уже через неделю за счет интенсивной гиперплазии гепатоцитов масса печени может достигать исходной (регенерационная гипертрофия). У человека печеночные клетки также обладают большими потенциальными возможностями к делению, о чем свидетельствуют результаты лобэктомии печени при опухолях.

К стабильным клеткам относятся также *мезенхимальные клетки и их дериваты*. Известно, что фибробласты и более примитивные мезенхимальные клетки сохраняют высокую регенераторную активность и обладают способностью в процессе деления дифференцироваться в клетки различных типов. Например, при повреждении стенки мочевого пузыря можно

наблюдать пролиферацию мезенхимальных клеток, которая сопровождается дифференцировкой их не только в фибробласты, но и в хондробласты, остеобласты и жировые клетки.

Эндотелиальные и гладкомышечные клетки тоже являются стабильными элементами. В норме эндотелиальные клетки обновляются медленно, а при повреждении сосудов они регенерируют быстро. Гладкомышечные клетки миометрия интенсивно пролиферируют под влиянием половых гормонов. При повреждении сосудов мышечного типа наблюдается активное размножение гладкомышечных клеток.

К **перманентным** клеткам относятся *нейроны, клетки скелетных мышц и миокарда*. При гибели нейронов центральной нервной системы восстановления их структуры не наблюдается. Однако, если повреждение касается аксонов, а тела нервных клеток сохраняются, то регенерация аксонов возможна. Установлено, что скорость роста аксонов составляет от 3 до 4 мм в день. При этом важно, чтобы сохранилось ложе аксона, иначе он регенерирует хаотично и не будет способен выполнять свою функцию. Дезориентированный рост аксона может привести к формированию массы спутанных нервных стволов, которые называют *ампутационной или травматической невромой*.

При гибели кардиомиоцитов и клеток скелетных мышц регенерация происходит за счет соединительнотканых элементов с образованием рубца. В этих органах, как и в нервной системе, регенерационная гипертрофия осуществляется за счет увеличения массы специализированных структур в сохранившихся клетках (внутриклеточная гиперплазия). Например, в миокарде на месте погибших мышечных волокон образуется рубец, а в сохранившихся мышечных волокнах происходит увеличение числа органелл и их размеров (миофибрилл, митохондрий). Это сопровождается гипертрофией, то есть увеличением длины и толщины мышечных волокон.

Следует подчеркнуть, что полная безупречная регенерация паренхиматозных элементов зависит от способности к регенерации и сохранности соединительнотканной стромы поврежденной ткани. Например, если при повреждении печени ретикулярная строма ее сохраняется, то наблюдается полная регенерация паренхимы печени с образованием обычных печеночных долек, что можно наблюдать при гепатите легкой формы. Иная картина наблюдается при тяжелой форме гепатита, который сопровождается массивными некрозами. При этом погибают не только гепатоциты, но и стромальные элементы, что приводит к коллапсу стромы с последующим разрастанием в этих очагах рубцовой ткани. Другим примером может служить некротический нефроз, при котором некротизируется эпителий извитых канальцев. При сохранности ба-

зальной мембраны эпителий канальцев полностью регенерирует. В случае разрушения базальной мембраны канальцев восстановления эпителия не происходит, что наблюдается, например, при инфаркте почек.

Классификация. В зависимости от причин и механизма развития регенерации выделяют три основных ее вида: *физиологическую, репаративную и патологическую.*

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ

Физиологическая регенерация совершается на протяжении всей жизни организма в виде непрерывного обновления паренхиматозных элементов, а также клеток и волокнистых структур стромы органов. Непрерывно обновляются и клетки крови. Это связано с тем, что ежедневно у человека физиологическому разрушению подвергаются эритроциты, лейкоциты, эпителиальные клетки кожи с использованием их продуктов распада для построения тождественных структур или для образования жизненно важных секретов (кишечного сока, желчных пигментов, гормонов, молока и т.д.). В организме нет такого органа или ткани, где ежедневно, ежеминутно и незаметно ни происходили бы регенерационные процессы. В результате физиологической регенерации постоянно меняются кожа, ногти, волосы, происходит смена клеток внутренних органов. Самыми существенными морфологическими признаками регенерации являются картины клеточного деления.

В физиологических условиях наблюдается постоянное обновление внутриклеточных структур, то есть происходит их непрерывная регенерация, вследствие чего нервные и мышечные клетки, не способные к делению, через определенные промежутки времени не являются уже теми, которыми были недавно.

Физиологическая регенерация протекает тем активнее, чем моложе субъект. Чем старше человек, тем медленнее осуществляется это восстановление, тем сильнее проявляется угасание регенерации. Это в свою очередь лежит в основе возрастной инволюции.

РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ

Репаративная регенерация — это процесс восстановления ткани после повреждения, травмы или патологического процесса, когда происходит более быстрая, чем в физиологиче-

ских условиях, гибель клеток. При этом виде регенерации происходит замена погибших клеток более молодыми, жизнеспособными клетками с восстановлением нарушенной структуры и функции, в связи с чем она называется репаративной (восстановительной) регенерацией. Регенерацию следует рассматривать как нормальную реакцию организма на повреждение, которая протекает в различных тканях по-разному, в связи с чем целесообразно осветить особенности регенерации отдельных тканей.

РЕГЕНЕРАЦИЯ ЭПИТЕЛИЯ

Регенерация эпителия протекает интенсивно с полным восстановлением эпителиальной ткани. Особенно хорошо регенерирует покровный эпителий кожи и слизистых оболочек.

При регенерации эпидермиса по краям дефекта усиленно размножаются клетки камбиального (зародышевого), мальпигиева слоя. Пролиферирующие клетки покрывают дефект одним слоем, затем они дифференцируются. Образующийся многослойный плоский эпителий ничем не отличается от предшествующего и состоит из слоев, характерных для эпидермиса. Созревание клеток сопровождается синтезом в их цитоплазме кератогиалина, специфического белка, характерного для ороговевающего эпителия.

Регенерация покровного эпителия слизистых оболочек независимо от его строения (многослойный плоский, переходный, призматический и т. д.) протекает аналогичным образом. Дефект слизистой оболочки восстанавливается за счет пролиферации клеток, выстилающих крипты и выводные протоки желез. Образующиеся молодые, недифференцированные клетки имеют уплощенную форму, затем они увеличиваются и принимают форму, свойственную клеткам соответствующей эпителиальной выстилки. Параллельно восстанавливаются и железы слизистой оболочки.

РЕГЕНЕРАЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Регенерация соединительной ткани играет важную роль в восстановлении целостности ткани и органа. В ее основе лежит пролиферация фибробластов и капилляров с последующим образованием коллагена и рубцовой ткани. Регенерация соединительной ткани может иметь характер или первичного заживления, или вторичного. При первичном заживлении восстановление соединительной ткани происходит при полном

смыкании краев раны швом, потери ткани нет или она минимальна. При нагноении или некрозе краев раны, когда необходимо иссекать эти участки, регенерация соединительной ткани происходит вторичным *натяжением*, более медленно, с предшествующим образованием грануляционной ткани. В этих случаях дефект заполняется сочной серо-красной тканью с крупнозернистой поверхностью. Микроскопически грануляционная ткань состоит из большого числа новообразованных сосудов, резко отечной стромы, содержащей юные фибробласты, полиморфно-ядерные лейкоциты, моноциты.

Формирование грануляционной ткани начинается на ранних этапах заживления. Это вызвано скоплением в очаге повреждения уже в пределах 48 ч макрофагов, которые фагоцитируют тканевый детрит и погибшие лейкоциты. Кроме них, обнаруживаются лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки, персистирующие нейтрофилы. Со стороны краев раны начинают вращать капилляры, чему способствует секреция макрофагами фактора, способствующего неоваскуляризации. Вначале капиллярные почки представляют собой скопление эндотелиальных клеток, между которыми затем быстро образуется просвет сосуда. Новообразованные сосуды отличаются высокой проницаемостью, что способствует выходу плазменных белков и лейкоцитов в периваскулярное пространство. В связи с этим грануляционная ткань отличается мягкой консистенцией и наличием выраженного отека.

Предполагают, что повышенная проницаемость капилляров способствует выходу питательных веществ, необходимых фибробластам для ускоренного образования ими основного вещества и коллагена. Фибробласты, как и лейкоциты, мигрируют в зону повреждения под влиянием хемотаксических факторов, становятся сочными, гипертрофированными за счет гиперплазии мембранных профилей зернистого эндоплазматического ретикулама. По мере созревания грануляционной ткани в ней уменьшается число воспалительных клеток, капилляров; фибробласты начинают продуцировать коллаген. В итоге образуется бессосудистая, бесклеточная рубцовая ткань, в которой определяются лишь веретенообразные фиброциты, располагающиеся между коллагеновыми волокнами. Репарация путем рубцевания влечет за собой снижение функциональной активности органов и тканей.

После ознакомления с особенностями регенерации кожного эпителия и соединительной ткани перейдем к рассмотрению репаративной регенерации мягких тканей на примере заживления операционной раны кожи.

РЕГЕНЕРАЦИЯ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Первичное заживление операционной раны. В первые сутки после операции и наложения швов между краями раны определяются сгустки крови. В окружающей рану ткани — картина острого воспаления с появлением инфильтратов из полиморфно-ядерных клеток. На 2-й день развертываются два процесса — реэпителизация и образование фибринозного мостика в субэпителиальной ткани. Развитию этих двух процессов способствует образование сети из фибриновых нитей, которые являются как бы каркасом для эпителиальных, мезенхимальных клеток и капилляров. Реэпителизация начинается с того, что пролиферирующие клетки образуют отростки, которые тянутся навстречу друг другу и через 48 ч смыкаются на середине раны, образуя один слой эпителиальных клеток, покрывающих поверхность раны. Затем эти клетки, активно пролиферируя и дифференцируясь, формируют многослойный плоский эпителий; фибробласты краев раны гипертрофируются, повышается базофилия их цитоплазмы.

На 3-й день после операции признаки острого травматического воспаления нивелируются, нейтрофилы замещаются макрофагами. Последние начинают фагоцитировать разрушенные клетки, обрывки фибрина. На 5-й день рана заполняется хорошо васкуляризированной, небольшой по объему грануляционной тканью, в которой можно видеть разбросанные коллагеновые фибриллы. К концу 1-й недели рана покрывается эпидермисом, а в субэпителиальной васкуляризированной соединительной ткани фибробласты начинают продуцировать коллаген. В течение 2-й недели пролиферация фибробластов и сосудов продолжается, увеличивается содержание коллагена. Рубец отличается ярко-красным цветом за счет интенсивной васкуляризации, но не обладает эластичностью. Воспалительная реакция ликвидируется, хотя в ткани можно видеть единичные лимфоциты и макрофаги. К концу 2-й недели завершается образование рубца, который, однако, не обладает подобно исходной коже необходимой растяжимостью и эластичностью.

Заживление раны вторичным натяжением протекает более длительно, чем при первичном заживлении, так как требуется определенное время для очистки раны от тканевого детрита и заполнения раневого дефекта жизнеспособными клетками. Грануляционная ткань формируется сначала в основании дефекта и по его краям, так как в центре раны сохраняется воспалительная реакция. Как только рассасывается воспалительный экссудат и удаляются обрывки тканевого детрита, вся рана заполняется грануляционной

тканью. Последняя обеспечивает ложе для пролиферации и миграции эпителиальных клеток краев раны.

Первая особенность регенерации раны при вторичном заживлении заключается в том, что грануляционная ткань мягкая и рыхлая, эпителиальные клетки не двигаются строго навстречу друг другу, а могут отклоняться, проникая в подлежащую грануляционную ткань. *Второй особенностью* является сокращение раны, что способствует репарации огромных дефектов. Установлено, что размеры всех ран уменьшаются на 5—10% от их первоначального размера, чему способствует сокращение миофибробластов, находящихся в грануляционной ткани. В цитоплазме этих фибробластов обнаруживаются миофиламенты. Следовательно, эти мультипотентные мезенхимальные клетки способны уменьшать размеры дефектов, которые затем заполняются грануляционной тканью и эпителизируются.

Таким образом, заживление раны вторичным натяжением отличается от регенерации «reg grima». *Во-первых*, крупные раны сопровождаются некрозом тканей и экссудативной воспалительной реакцией. *Во-вторых*, грануляционная ткань играет более существенную роль в заживлении вторичным натяжением. *В-третьих*, грануляционная ткань содержит в значительно большем количестве нейтрофилы и макрофаги, так как более выраженное повреждение ткани сопровождается более сильной воспалительной реакцией. *В-четвертых*, сокращение раны наблюдается лишь при крупных ранах. Вследствие указанных особенностей заживление ран вторичным натяжением всегда завершается образованием рубцовой ткани и снижением специализированной функциональной активности ткани или органа. Так, при обширных ранах кожи безвозвратно погибают ее придатки (волосы, сальные, потовые железы). Осложнение вторичного заживления раны — избыточное образование грануляционной ткани — является серьезным препятствием для реэпителизации раны. В таких случаях грануляционную ткань удаляют иссечением или коагуляцией. При образовании рубцовой ткани независимо от первичности или вторичности заживления раны может происходить избыточное образование коллагена, что приводит к формированию опухолеподобного рубца, называемого *келоидом*. В его образовании имеет значение индивидуальная предрасположенность. Однако механизм развития келоида не совсем ясен.

Описанные особенности регенерации операционной раны кожи характерны и для репарации повреждения других органов и тканей, например при абсцессе легких, инфаркте почек. Вначале должен быть удален тканевый детрит, ликвидирован

воспалительный процесс, лишь после этого возможно замещение погибших клеток жизнеспособными и разрастание васкуляризированной соединительной ткани с образованием рубца. Следовательно, заживление любой раны сопровождается регенераторными процессами как со стороны паренхимы, так и стромы. В последнем случае формируется рубец.

В регенераторных процессах важная роль принадлежит коллагену, основная функция которого заключается в формировании и поддержании специфической структуры органов и тканей паренхимы. Коллаген — один из основных белков соединительной ткани. В настоящее время выделено 8 типов коллагена, отличающихся своей топографией в организме человека и структурой молекул. Типы коллагена I, II и III локализируются в интерстиции и имеют фибриллярное строение; типы IV и V аморфны по своей структуре, локализируются в интерстиции и в базальной мембране; типы VI, VII и VIII немногочисленны и не полностью охарактеризованы. Структурная единица коллагена — молекула, имеющая форму стержня. Каждая из них построена из трех полипептидных цепей (α -цепи, представляющие скрученные спирали).

Тип коллагена I в большом количестве обнаруживается в коже, сухожилиях, связках, роговой оболочке и составляет 80—85% коллагена кожи и костей; II локализуется в хряще, стекловидном теле глаз; III — в большом количестве в кровеносных сосудах, меньше — в коже; IV и V типы локализируются в базальных мембранах.

Прекурсоры коллагена синтезируются на рибосомах фибробласта. Вновь образованный коллаген модифицируется в цистернах эндоплазматического ретикулума, после чего секретируется комплексом Гольджи в виде растворимого преколлагена. Последний при выходе из фибробластов быстро превращается в нерастворимый коллаген. Затем происходит агрегация молекулы коллагена с образованием зрелых его фибрилл.

Фибробласты синтезируют также эластические волокна, гель-матрикс соединительной ткани, содержащий гликозамингликаны и несколько гликопротеидов, таких, как фибронектин и ламинин. В отличие от коллагена, которому присуща стабилизирующая и опорная функция, эластические волокна придают тканям эластичность, растяжимость.

В процессе регенерации соединительной ткани в операционной ране кожи описаны три фазы. В первой фазе (катаболический период) наблюдается деструкция коллагена. Вторая фаза (анаболическая, пролиферативная или коллагеновая) начинается обычно на 5-й день и сопровождается образованием коллагена, прочность которого постепенно

возрастает, достигая максимума через 3 мес. При этом предел прочности на разрыв в этот период достигает лишь 70—90% от прочности коллагена интактной кожи (третья фаза). Установлено, что в этой фазе содержание коллагена в ране стабилизируется, хотя продолжается его интенсивный синтез. С помощью фермента коллагеназы, выделяемой воспалительными клетками и фибробластами, избыточный коллаген расщепляется. Таким образом, *лизис коллагена является важным фактором, регулирующим его образование в процессе регенерации.*

Следует подчеркнуть, что прочность коллагена в ране связана не только с его содержанием. Имеет значение и тип коллагена, формирующийся в ране. Так, в интактной коже взрослого человека 80—85% составляет коллаген I типа, который обладает высоким пределом прочности на разрыв. Коллаген, откладывающийся в ране, относится к III типу, который преобладает в эмбриональной коже. Со временем соотношение коллагена I и III типов, изменяясь, приближается к структуре коллагена, характерного для зрелой интактной кожи (I типа).

РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТНОЙ И ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Костная ткань обладает большой способностью к регенерации, в которой принимают участие клетки эндоста, периоста и фибробласты прилежащей соединительной ткани. Источником костеобразования могут быть также недифференцированные мезенхимальные клетки. Кость настолько хорошо регенерирует, что место перелома в последующие сроки иногда невозможно определить на рентгенограмме.

При переломе кости, которая относится к хорошо васкуляризированной ткани, наблюдается массивное кровоизлияние. При этом сгустки крови заполняют пространство между отломками костей. Затем начинается образование грануляционной ткани в пределах клубка фибриновых нитей сгустка. На 2—3-й день быстро пролиферирующие хондробласты и фибробласты появляются в зоне травмы проксимальнее зоны повреждения периоста и эндоста. В грануляционной ткани и формируются островки хрящевой ткани, содержащей фибробласты и хондробласты. Заполняя пространство между концами переломанной кости и соединяя их, эта ткань обеспечивает быстрое обездвиживание костных отломков, необходимое для дальнейшего их сращения (*мягкая или предварительная соединительнотканная мозоль*).

В дальнейшем в ней образуется остеогенная грубопучковая ткань, происходит размножение остеобластов с формиро-

ванием *остеоидной* ткани. Пространство между концами переломанной кости заполняется остеобластами, остеоидной и грубопучковой тканью, а также вновь образованными сосудами. Так образуется *предварительная костная мозоль*.

К концу 1-й недели в основное вещество хряща начинает откладываться небольшое количество кальция, что придает прочность предварительной костной мозоли. В это же время остеобласты периостального и эндостального происхождения начинают вырабатывать остеоид — белок основного вещества кости. В предварительной костной мозоли появляются остеоидные трабекулы, располагающиеся беспорядочно. Отложение кальция нарастает, в результате предварительная костная мозоль замещается *окончательной* костной мозолью, которая прочно соединяет концы переломанной кости и отличается от нормальной костной ткани беспорядочным расположением костных перекладин (рис. 68). При этом наблюдается избыточное образование костной ткани как в пределах кост-

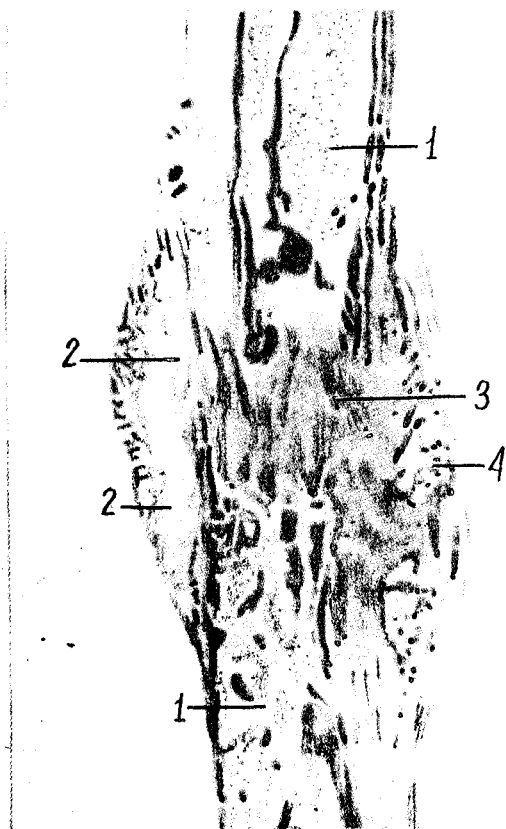


Рис. 68. Костная мозоль после перелома. 1 — отломки кости, 2 — фиброзная мозоль, 3 — костная мозоль, 4 — хрящевая мозоль.

номозгового пространства, так и в окружности перелома. В последующем избыточная костная ткань подвергается резорбции с помощью остеокластов. В итоге восстанавливается полость костного мозга, который по своему строению не отличается от нормы. Остеобласты атрофируются, исчезают, часть их превращается в костные клетки, соответственно кровеносным сосудам образуются гаверсовы каналы.

Нормальная и своевременная регенерация костной ткани определяется рядом факторов и условий. Наиболее важное значение среди них занимает *адекватная иммобилизация*. Это связано с тем, что если концы переломанных костей не будут в достаточной степени иммобилизованы, то между ними вместо плотной костной ткани с кальцифицированными остеонидными трабекулами образуется коллагенизированная фиброзная ткань, которая блокирует дальнейшую регенерацию костной ткани. В итоге концы переломанной кости остаются подвижными с образованием *ложных суставов*.

Торможение регенеративного процесса может наблюдаться также при массивном кровоизлиянии в зону перелома кости, потому что в этих условиях образуется огромная предварительная костная мозоль, для замещения которой окончательной костной мозолью требуется значительно больше времени, чем обычно, так как предварительная костная мозоль с трудом поддается рассасыванию. Серьезным осложнением является инфицирование тканей в зоне перелома, так как инфекция не только усиливает повреждение ткани, но и ингибирует (подавляет) образование костной мозоли.

Надлежащая, правильная иммобилизация значительно ускоряет процесс репарации, так как при этом уменьшается расстояние между концами перелома. Если же вправление произведено неправильно, то наблюдается замедленная регенерация с деформацией кости. Такая кость не выносит нагрузки.

Значительное влияние на ход регенерации имеют также: 1) гормональные факторы, особенно уровень эстрогенов, которые влияют на активность остеобластов; 2) уровень кровоснабжения, например нарушение снабжения зоны перелома артериальной кровью или деваскуляризация костных отломков (что наблюдается при множественных переломах кости), замедляет, а иногда блокирует репарацию кости на многие месяцы и годы; 3) питание и состояние обмена, например, белковая недостаточность и гипокальциемия тормозят регенерацию костной ткани. Несмотря на возможные осложнения, следует подчеркнуть, что регенерация костной ткани наиболее ярко демонстрирует репаративные возможности организма.

Регенерация хрящевой ткани в отличие от костной ткани

происходит обычно неполно. Полное восстановление хрящевой ткани наблюдается лишь при небольших дефектах. Активное участие в этом процессе принимают камбиальные элементы надхрящницы, синтезирующие основное вещество хряща. В процессе репарации хондробласты превращаются в хондроциты. Крупные дефекты хрящевой ткани замещаются рубцом.

РЕГЕНЕРАЦИЯ КРОВИ И СОСУДОВ

Регенерация крови наблюдается обычно после кровопотери. Плазма возмещается за счет поступления в сосуды тканевой жидкости, а форменные элементы крови — путем усиленного новообразования их в органах кроветворения. Эритроциты, зернистые лейкоциты и тромбоциты образуются в красном костном мозге, лимфоциты — в селезенке и лимфатических узлах. При острых кровопотерях репаративная регенерация крови отличается от физиологической большей интенсивностью. При этом происходит также расширение территории кроветворной ткани, которая в норме, кроме селезенки и лимфатических узлов, сосредоточена в губчатом костном веществе тел позвонков, грудины, ребер, мелких костей.

Иногда регенерация крови может носить патологический характер. Например, на фоне глубоких нарушений кроветворения (лейкемия) при усиленной регенерации в кровь поступают незрелые, функционально неполноценные красные и белые кровяные тельца. При этом они быстро разрушаются. Миелоидному превращению подвергается жировой костный мозг. Островки кроветворной ткани появляются в других органах, например в печени, которые рассматриваются как экстрамедуллярные очаги кроветворения.

Регенерация сосудов. Наибольшей способностью к регенерации обладают мелкие сосуды. Регенерация происходит двумя путями: *почкованием* или *аутогенно*. В первом случае вначале выпячиваются пучки эндотелиальных клеток с последующим образованием просвета. При аутогенном способе вне связи с сосудом образуется скопление клеток, в последующем между ними появляется щель, которая затем выстилается эндотелием.

МЕХАНИЗМ РЕГЕНЕРАЦИИ

В процессе регенерации принимают участие многие структурные элементы — эпителиальные, эндотелиальные клетки, фибробласты, сосуды. Все они выполняют различные функ-

ции: эпителиальные клетки пролиферируют и мигрируют в зону дефекта, эндотелиальные — должны формировать новые сосуды, фибробласты — принимать участие в секреции коллагена и основного вещества и т.д. Действия перечисленных структур строго координируются. Однако механизм такой координации неясен.

На сегодняшний день известны три фактора, регулирующие заживление раны: *взаимодействие между клетками, взаимодействие клетки с матриксом и стимуляция регенерации факторами роста.*

Взаимодействие между клетками. Как известно, регенераторный процесс включает активное размножение клеток в очаге повреждения, который, однако, на определенном этапе приостанавливается. Например, при частичной гепатэктомии печеночные клетки начинают делиться митотическим путем, но как только объем удаленной печени восстанавливается, этот процесс прекращается. Возникает вопрос, благодаря какому сигналу приостанавливается деление клеток?

Ответ на этот вопрос был получен при изучении поведения клеток *in vitro*. Когда нормальные клетки помещают в чашки Петри, они начинают делиться, мигрировать, образуя в конечном счете сплошной монослой. В этот момент клетки прекращают деление. Этот феномен получил название «*контактная ингибиция*». Предполагают, что в момент контакта клеток друг с другом они обмениваются сигналами или какой-то субстанцией, что приводит к торможению их дальнейшей пролиферации. Установлено, что размножение нормальных клеток в культуре тканей также регулируется плотностью клеток (*ингибиция, зависящая от плотности*). Такая регуляция имеет важное значение, так как предотвращает развитие опухоли в зоне заживления раны.

Взаимодействие клетки с матриксом. В настоящее время доказано, что движение клеток, их размножение в зоне заживления раны регулируется и *внеклеточным матриксом*. Как известно, экстрацеллюлярный матрикс — это комплекс, состоящий из коллагена, гликозамингликанов, гликопротеидов (фибронектин, ламинин). Особое значение среди них имеет фибронектин — высокомолекулярный гликопротеид. Он приурочен к поверхности клеток, базальным мембранам и перичеллюлярному матриксу, продуцируется фибробластами, эндотелиальными клетками, моноцитами. Этот же фибронектин обнаруживается в плазме. При заживлении его концентрация резко повышается в ране. Предполагают, что на ранних стадиях заживления фибронектин плазмы окутывает сеть фибриновых нитей, выполняющих функцию каркаса в сгуст-

ке. Поскольку он обладает адгезивным свойством, это ускоряет миграцию эпителиальных и воспалительных клеток вдоль фибринового каркаса. Интактный фибронектин и его фрагменты также обладают положительным хемотаксисом для моноцитов и, что еще более важно, для фибробластов. В эксперименте доказано, что фибронектин ускоряет миграцию эндотелиальных клеток и образование капилляров (ангиогенез). Кроме того, он стимулирует освобождение из моноцитов фактора роста для фибробластов. Фибробласты, мигрируя в зону раны, сами вырабатывают большое количество фибронектина и коллагена III типа.

Все эти наблюдения дают возможность предполагать, что фибронектин играет центральную роль в образовании грануляционной ткани. Как только заживление раны завершается, синтез фибронектина и коллагена III типа замедляется, фибробласты снова начинают синтезировать коллаген I типа.

Факторы роста. Большой интерес вызывает открытие различных факторов, стимулирующих регенерацию (факторы роста). Число описываемых факторов роста непрерывно увеличивается. В настоящее время наиболее хорошо изучены эпидермальный фактор роста (EGF), нервный фактор роста (NGF), фактор роста тромбоцитарного происхождения (PDGF), фактор роста макрофагального происхождения (MDGF) и фактор роста фибробластов (фибробластический фактор роста — FG). Все эти факторы роста являются полипептидами, имеют гормоноподобную структуру, влияют на деление различных типов клеток. Так, под влиянием эпидермального фактора роста начинают делиться не только различные типы эпителиальных клеток, но и фибробласты, глиальные клетки, клетки почек. Клетками-мишенями нервных факторов роста являются клетки соединительной ткани (фибробласты) и гладкие мышечные клетки. Фактор роста макрофагального происхождения действует на фибробласты и эндотелиальные клетки. Во всех случаях клетки-мишени имеют на своей поверхности специфические рецепторы для факторов роста.

Пролиферирующие клетки мигрируют в рану и под влиянием сигналов, исходящих из соседних клеток и экстрацеллюлярного матрикса, прекращают деление. Следовательно, в отличие от опухолевой пролиферации, размножение клеток, связанное с регенерацией, регулируется и прекращается при завершении заживления ран.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ

Интенсивность и нормальное течение репаративной регенерации зависят от многих факторов. Из них наиболее важны возраст, питание, состояние иннервации, кроветворения, кровообращения и лимфообращения, гормональный статус.

Следует отметить, что у молодых субъектов регенеративные процессы протекают более оживленно и полно, чем у пожилых и старых людей. Так называемая неполная и атипическая регенерация чаще наблюдается в пожилом возрасте. Например, рана размером в 20 см³ у 30-летнего субъекта заживает в два раза дольше, чем такая же рана у 10-летнего ребенка.

Для полноценной регенерации организма особенно важен полноценный набор белков, аминокислот, витаминов. Нарушение питания сопровождается гипопроteinемией, приводит к снижению интенсивности регенераторных процессов. Огромное влияние на ход регенерации оказывает недостаток в организме витаминов, особенно *витамина С*. Например, при *С-авитаминозе* язва даже небольших размеров теряет способность закрываться, что обусловлено образованием неполноценного коллагена и недостаточной выработкой коллагеновых волокон. При дефиците аскорбиновой кислоты замедляется скорость заживления раны и снижается ее прочность.

В своевременном заживлении раны важную роль играет и *цинк*. Его дефицит в тканях пациента обуславливает замедление репаративной регенерации. Значение цинка определяется участием его в синтезе РНК и ДНК.

Значительное влияние на регенерацию оказывает *состояние лейкоцитов крови*. Такие сдвиги, как лейкопения или дефекты функциональной активности лейкоцитов, снижают защитные свойства организма, повышают его предрасположенность к инфекции. Уменьшение числа нейтрофилов снижает лизосомальный протеолиз погибших клеток и экссудативную реакцию, что ведет к подавлению репарации.

Наличие диабета в значительной степени тормозит репаративную регенерацию. Диабет является фактором, который повышает предрасположенность организма к инфекции. У больных диабетом часто развивается туберкулез, кожные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, микотические инфекции, что в свою очередь препятствует своевременной регенерации. Кроме того, при диабете уменьшается кровоснабжение тканей, в том числе и раны, что приводит к дисбалансу электролитов. Нейтрофилы у больных диабетом характеризуются снижением хемотаксиса, их фагоцитарной активности, а также способности убивать бактерии. Регенерацию усилива-

ют гормоны щитовидной железы, гипофиза, половых желез, надпочечников.

Депрессивным (подавляющим) эффектом на репаративную регенерацию обладают кортикостероиды. В эксперименте введение кортизола ингибирует образование нового коллагена, замедляет неоваскуляризацию. Стероиды подавляют образование основного вещества, имеющего важное значение для синтеза зрелого коллагена.

На ход регенерации также влияют: 1) уровень кровоснабжения, 2) инфицированность раны, 3) наличие инородных тел в ней, 4) степень иммобилизации, 5) локализация раны. Серьезным препятствием для репаративной регенерации являются недостаточность снабжения артериальной кровью, венозный застой, который нарушает дренаж. Например, у больных с выраженным атеросклерозом нижних конечностей в значительной степени тормозятся регенераторные процессы. При варикозном расширении вен длительно не заживают возникающие трофические язвы. Кроме того, в условиях венозной гиперемии развивается застой лимфы, в результате разрастается соединительная ткань, мешающая регенерации паренхимы.

Инфицирование раны способствует заживлению вторичным натяжением, которое требует значительно больше времени для полной регенерации. Инородное тело в ране тормозит репарацию, если оно не удаляется хирургическим путем, не секвестрируется гигантскими клетками инородного тела, не лизируется ферментами.

Значение иннервации доказано в опытах с перерезкой седалищного нерва, когда образуется незаживающая трофическая язва. При повреждении солнечного сплетения описано торможение регенерации экспериментальных язв толстой кишки.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ

Нарушение иннервации, отсутствие достаточного кровоснабжения (артериосклероз, венозное полнокровие), старческий возраст, авитаминоз, особенно дефицит витамина С и белковая недостаточность, могут способствовать развитию патологической регенерации, которая может выражаться в виде замедления репарации или избыточного образования регенерирующей ткани. Кроме того, при интенсивном размножении клеток на первом этапе регенерации может нарушаться дифференцировка пролиферирующих клеток. Усиленное

размножение недифференцированных клеток может привести к появлению атипичических элементов с развитием опухоли.

В соответствии с указанным патологическая регенерация разделяется на следующие виды: 1) замедленная, 2) избыточная, 3) атипическая.

Избыточное образование коллагена ведет к формированию опухолеподобного рубца, известного как келоид. Механизм развития келоида неизвестен. Другим проявлением патологической регенерации является избыточное образование грануляционной ткани, что препятствует реэпителизации раны.

В ряде случаев после удаления рубца наблюдается чрезмерное разрастание фибробластов и других элементов соединительной ткани. Это называется *агрессивным фиброматозом*, который занимает промежуточное положение между доброкачественной гиперплазией, характерной для регенерации, и неоплазией.

Механизм, лежащий в основе фиброплазии, наблюдаемой при регенерации (пролиферация клеток, взаимодействие между клетками, клетками и матриксом, воздействие факторов роста), аналогичен механизму развития хронического воспалительного фиброза, который наблюдается, например, при ревматоидном артрите, фиброзе легких, циррозе печени.

Представляет интерес тот факт, что молекулярные механизмы, регулирующие регенерацию соединительной ткани, могут способствовать развитию хронических воспалительных фиброзирующих процессов.

В результате нарушения регенераторного процесса возникают длительно незаживающие раны, долго не срастаются концы переломанных костей, создаются условия для развития опухоли.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСАМИ

Острые респираторные вирусные инфекции

Грипп

Парагрипп

Аденовирусная инфекция

Респираторно-синцитиальная инфекция

Цитомегаловирусная инфекция

Корь

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ БАКТЕРИЯМИ

Дифтерия

Скарлатина

Брюшной тиф

Сальмонеллез

Дизентерия

Особо опасные инфекции

Холера

Чума

Сибирская язва

Туберкулез

Сифилис

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ПАТОГЕННЫМИ ГРИБАМИ

Дерматомикозы

Висцеральные микозы

Кандидоз

Актиномикоз

Плесневые микозы

Кокцидиоидоз

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ПРОСТЕЙШИМИ

Малярия

Амебиаз кишечника

Лейшманиоз

СЕПСИС

Большую группу составляют болезни, связанные с внедрением в организм человека патогенных агентов. Болезни, вызываемые вирусами, бактериями, грибами называются инфекционными, при внедрении в организм простейших и глистов — инвазионными, или паразитарными.

Инфекционные болезни представляют собой общее страдание, возникающее у предрасположенного к данной инфекции человека. Они имеют свои характерные особенности, отличающие их от соматических заболеваний: 1) развитие инфекционной болезни связано с воздействием того или иного инфекта (возбудителя), причем каждое инфекционное заболевание имеет своего возбудителя; 2) инфекционные болезни контакти-

озны, то есть заразительны, имеют инкубационный период, циклическое течение и сопровождаются последовательным развитием общих и местных процессов, типичных для той или иной инфекции; 3) инфекционные заболевания протекают в сопровождении сложных иммунных процессов, заканчивающихся формированием постинфекционного иммунитета; 4) в механизме развития инфекционных заболеваний важное значение имеют два взаимосвязанных фактора: особенности реакции макроорганизма на внедрение инфекта и специфические свойства микроорганизмов (вирулентность, патогенность, инвазивность и др.).

Описаны три вида сосуществования микроорганизма и макроорганизма:

- 1) симбиоз — сосуществование в интересах каждого;
- 2) комменсализм, при котором микроорганизм и макроорганизм не оказывают влияния друг на друга;
- 3) паразитизм, когда микроорганизм живет за счет макроорганизма, что ведет к развитию болезни.

Патогенные микроорганизмы могут проникать в организм человека разными путями. Места их внедрения называют «воротами инфекции», или «входными воротами». Ими могут быть кожа, особенно при ее повреждении, слизистая оболочка дыхательных путей, кишечника, мочеполовых органов. В связи с этим заражение может происходить через верхние дыхательные пути, легкие, кишечник и т.д.

Разные возбудители отличаются по характеру вызываемых ими тканевых реакций. Например, бактерии, проникнув в ткани, вызывают обычно экссудативное или гранулематозное воспаление. Вирусы, будучи облигатными внутриклеточными паразитами, являются причиной дистрофии и некроза клетки, а также их пролиферации и трансформации. Грибы ведут к альтерации окружающей ткани и развитию продуктивной реакции.

В месте внедрения инфекта развивается воспалительный процесс как проявление защитной реакции организма (первичный очаг, первичный аффект).

Из первичного очага инфекция распространяется лимфогенным, гематогенным, интраканаликулярным, периневральным и контактным путями.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Возбудителями инфекционных болезней являются бактерии, вирусы, риккетсии, спирохеты, микоплазмы, грибы; паразитарных — простейшие и гельминты.

Вирусы — наиболее распространенные возбудители и являются облигатными внутриклеточными паразитами, так как для своего воспроизведения используют синтетический аппарат клетки, ее ферменты и энергогенерирующие системы.

В отличие от клеточных форм жизни вирусы содержат лишь один тип нуклеиновой кислоты, в связи с чем выделяют РНК-вирусы и ДНК-вирусы. Нуклеиновая кислота вируса окружена наружной оболочкой, капсидом, который не только защищает нуклеиновую кислоту, но и способствует адсорбции вируса на клетках.

Вирусы при своем внедрении не всегда вызывают болезнь, в связи с чем следует четко дифференцировать инфицирование (внедрение вируса и его репликацию в клетках хозяина) и инфекционную болезнь, вызванную вирусом (репликацию с повреждением ткани).

Вирусы — это облигатные возбудители, однако большинство вирусных инфекций протекают бессимптомно и не диагностируются. Кроме того, вирусы часто не элиминируются из организма и могут персистировать в нем многие годы, и даже всю жизнь, являясь причиной хронической инфекции и латентной ее формы. В последнем случае патологический процесс развивается после длительного инкубационного периода и протекает с периодическими обострениями. Например, *herpes zoster* может длительное время персистировать в спинальных ганглиях, вызывая в период активации опоясывающие боли.

Вирусы в связи с чрезвычайно малыми размерами (20—30 нм), четко обнаруживаются лишь при электронной микроскопии в виде сферических или цилиндрических образований. Некоторые вирусные частицы формируют агрегаты в инфицированных клетках с образованием характерных включений, определяемых даже при световой микроскопии. Например, клетки, инфицированные цитомегаловирусом, увеличиваются, в их ядрах появляются крупные зоинофильные включения. В цитоплазме обнаруживаются более мелкие базофильные частицы. Вирус герпеса образует крупные внутриядерные включения, окруженные светлым ободком, а вирус бешенства — характерные цитоплазматические включения. Однако в большинстве случаев присутствие вирусных частиц в зараженной клетке не обнаруживается даже с помощью электронной микроскопии.

Причиной развития инфекционных болезней могут быть также *бактериофаги*, *плазмиды* и *транспозоны*, которые представляют собой генетические элементы, способные к миграции и инфицированию бактерий. В результате бактерии приобретают способность вырабатывать вирулентные факторы, включая токсины, гемолизины и ферменты, ответствен-

ные за устойчивость бактерий к лекарственным препаратам. Кроме того, бактериофаги и плазмиды способны конвертировать непатогенные бактерии в патогенные.

Бактерии представляют собой одноклеточные организмы, отличающиеся от эукариотических клеток отсутствием ядра и эндоплазматического ретикулула. В отличие от вирусов бактерии содержат и ДНК, и РНК, которые синтезируются на рибосомах.

Клеточная стенка бактерий построена из двух слоев фосфолипидных мембран. У грамположительных бактерий эти мембраны разделены слоем, представляющим собой гликопептиды, у грамотрицательных — липосахаридным слоем.

Бактерии обитают в почве, воде, организме человека и животных. Важнейшими областями тела человека, где колонизируются бактерии, являются кожа, полость рта, бронхиальное дерево, кишечник, мочеполовые пути. При инвазии бактерий в организм человека они располагаются экстраклеточно. Однако факультативные внутриклеточные бактерии могут размножаться как внутри, так и вне клеток, например микобактерии туберкулеза.

Потенциальная способность бактерий вызывать инфекционные заболевания называется болезнетворностью, или патогенностью.

Риккетсии, хламидии и микоплазмы по строению близки к бактериям, но отличаются особенностями метаболизма и структуры (например, микоплазма лишена ригидной клеточной стенки).

Хламидии и риккетсии — облигатные внутриклеточные паразиты, размножаются в фагосомах эпителиальных клеток и в цитоплазме эндотелиальных клеток. В последнем случае при инвазии риккетсий развивается геморрагический инфекционный васкулит с образованием узелков. Выраженная интоксикация и диффузный сосудистый гранулематоз приводят к значительным нарушениям со стороны центральной нервной системы и микроциркуляции.

Микоплазмы поражают главным образом органы дыхания и передаются воздушно-капельным путем. Связываясь с поверхностью эпителиальных клеток дыхательных путей, они вызывают атипичную пневмонию, при которой формируются перибронхиальные инфильтраты из лимфоцитов и плазмоцитов. Описано также поражение мочеполовой системы с развитием негонококкового уретрита.

Грибы паразитические представляют собой микроорганизмы, относящиеся к бесхлорофильным низшим растениям — грибам. Клетки их покрыты твердой оболочкой. Вегетативное

тело грибов состоит из фибрилл, образующих мицелий. Они являются факультативными или облигатными паразитами.

Заболевания, вызываемые грибами, называются грибковыми заболеваниями, или *микозами*. Группу микозов, поражающих у человека кожу и ее придатки (волосы, ногти), объединяют под названием *дерматомикозы*. Другие представители паразитических грибов поражают внутренние органы, вызывая *глубокие микозы*. Последние имеют свою географию, например бластомикозы наблюдаются исключительно в тропических странах, кокцидиоидозы — в США. В Узбекистане глубокие микозы в отличие от дерматомикозов встречаются крайне редко.

Обычно грибы вызывают дистрофию и некроз окружающих клеток, а также продуктивную реакцию. Диссеминируют на фоне иммунодефицитного состояния с формированием очагов некроза, множественных геморрагий, с минимальной клеточной реакцией.

Простейшие (Protozoa) представляют собой микроскопически малые организмы, состоящие из одной клетки, имеющей ядро. Они патогенны для человека, вызывая различные паразитарные болезни с летальным исходом, особенно в развивающихся странах. Наиболее широко распространены возбудители трихомонозов, передающиеся половым путем и колонизирующиеся в вагине женщин и уретре мужчин. Из интестинальных простейших наиболее широко распространены *Entamoeba histolytica*, которая инвазирует стенку кишечника, вызывая ее деструкцию. Плазмодии, возбудители малярии, внедряются в эритроциты и вызывают их гибель.

Механизм развития инфекционных болезней различен, что определяется биологическими свойствами возбудителя, степенью его вирулентности, инвазивности, состоянием защитных механизмов макроорганизма, характером взаимодействия возбудителя с организмом хозяина.

Возбудители при проникновении в организм человека встречают сложную систему защитно-приспособительных реакций.

Первым естественным барьером на пути внедрения инфекции являются:

- 1) интактная кожа и слизистые оболочки, защитные свойства которых обусловлены нормальной их микрофлорой;
- 2) секреты желез (слизь, желудочный сок, желчь, слезы), обладающие бактерицидными и вирулицидными свойствами, из-за наличия в них бактерицидных веществ (например, лизоцима слезы).

Указанные барьеры трудно преодолимы для многих возбудителей. Так, вирус СПИДа не может проникнуть в организм

при интактной коже и слизистой оболочке, а вибрион Коха может вызвать холеру у человека с нормальным желудочным соком лишь при внедрении в большом количестве (10^{11}). Однако ряд возбудителей свободно преодолевают указанные барьеры, например шигеллы, микобактерии, так как они способны повреждать их. Вот почему инфекции дыхательного, желудочно-кишечного и урогенитальных трактов часто развиваются у здорового человека при внедрении вирулентных бактерий, повреждающих интактные эпителиальные барьеры. Кроме того, в развитии кишечных инфекций имеют значение: 1) *снижение секреции желудочного сока*; 2) *лечение антибиотиками*; 3) *нарушение моторной функции кишечника*.

Ряд вирусов, например энтеровирусы, вирус гепатита А, а также амеба, резистентны к воздействию желудочного сока, кишечных протеаз и желчи. Некоторые энтеропатогенные бактерии выделяют экзотоксины, которые вызывают деструкцию барьера или секрецию большого количества жидкости в просвет кишечника. В последнем случае морфологические изменения минимальны. Однако существует группа бактерий, которая легко проникает в кишечный эпителий и разрушает его, вызывая воспаление, ulcerацию и кровоизлияния, что наблюдается, например, при дизентерии.

Защитным барьером являются также моноцитарно-макрофагальная система, лейкоциты, аутофлора, а также иммунная система. Преодолев указанные барьеры, возбудитель быстро распространяется по эпителиальной поверхности кишечника, легких, урогенитального тракта (рис. 69). Ряд возбудителей, например, стрептококки, вырабатывая гиалуронидазу, разрушают экстрацеллюлярный матрикс, что дает возможность им проникнуть в глуболежащие ткани. Проникая в лимфатические узлы и лимфатические сосуды, возбудители способствуют развитию лимфаденита и лимфангита. Преодолев лимфатический барьер они попадают в ток крови с развитием бактериемии и образованием вторичных инфекционных очагов в отдаленных органах (сердце, печень, селезенка, мозг, кости). Попав в кровь, возбудители транспортируются различными способами. Так, вирус гепатита В, полиомиелита, большая часть бактерий, грибы переносятся плазмой крови в свободном состоянии; вирус герпеса, микобактерии, лейшмании и токсоплазмы — лейкоцитами. Ряд вирусов, а также возбудитель малярии транспортируются эритроцитами.

Гематогенная диссеминация возбудителя обуславливает развитие общих симптомов инфекции, таких, как повышение температуры, головная боль, боли в суставах, мышцах. Массивная инвазия пиогенных бактерий или паразитов (например, плазмодии малярии) может стать причиной смерти.

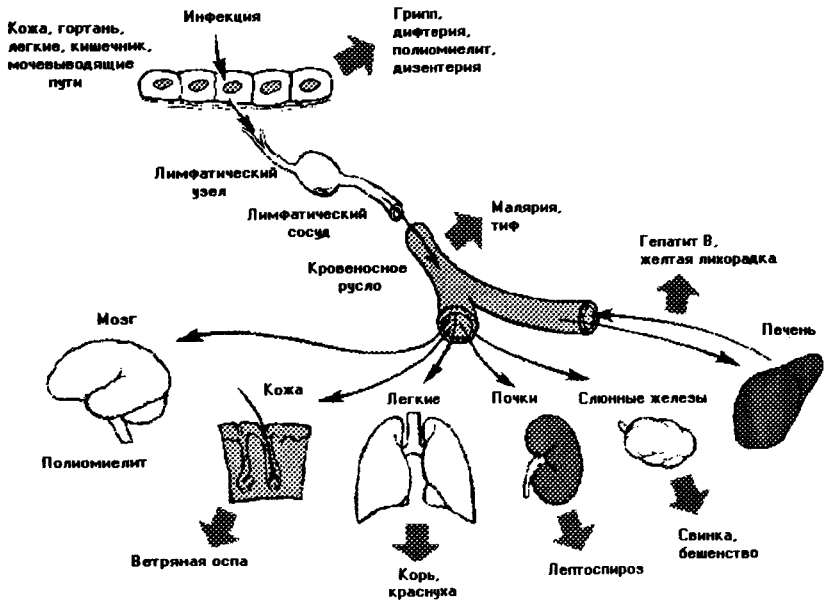


Рис. 69. Пути проникновения, диссеминации и выведения возбудителей из организма (Mims С. А., 1987).

Для инфекционных болезней пути выделения возбудителей во внешнюю среду имеют важное эпидемиологическое значение, так как это связано с передачей возбудителя от больного человека к здоровому аэрогенным путем при чиханье, кашле, а также орально-фекальным путем. Инфицированные фекалиями пища и вода — важный источник для развития эпидемий и эндемий. Вирусы, инфицирующие слюнные железы (вирусы герпеса, паротита), выделяются при разговоре, пении, поцелуе. Распространенным способом передачи возбудителя являются половые контакты и укусы насекомых.

В развитии инфекционных болезней имеют значение следующие основные механизмы:

- 1) контакт или внедрение инфекта в клетки, что приводит их к гибели;
- 2) выделение возбудителями эндотоксинов и экзотоксинов, последние повреждают клетки на расстоянии;
- 3) выделение ферментов, которые вызывают деструкцию тканей или сосудов. При повреждении сосудов могут возникнуть ишемические некрозы;
- 4) инфекции могут вызвать иммунную реакцию организма, которая сама по себе способна разрушать ткань.

Механизм повреждения клетки вирусом связан с его проникновением в клетку хозяина и репликацией. Как известно, на поверхности вириона имеются специфические рецепторы, соответствующие определенным рецепторам на поверхности клеток. Это способствует адсорбции вируса только на тех клетках, где он может размножаться. Весь процесс внедрения вируса в клетку состоит из нескольких стадий.

В *первой стадии* вирус после адсорбции на клеточных рецепторах захватывается клеточной мембраной, которая впячивается внутрь клетки с образованием вакуоли. В этот период капсид подвергается деструкции и приобретает чувствительность к протеазам клетки, полностью разрушается, что способствует освобождению вирусной нуклеиновой кислоты.

Во *второй стадии* начинается синтез вирусоспецифических ферментов и белков, необходимых для репликации вируса.

Третья стадия характеризуется репликацией вирусной нуклеиновой кислоты.

В *четвертой стадии* синтезируется информационная РНК, которая кодирует белки, входящие в состав вирионов. Одновременно начинается и формирование вирионов.

Вирусы обладают определенной тропностью, что связано с наличием или отсутствием рецепторов на поверхности клеток хозяина, позволяющих прикрепляться вирусу к данной клетке. Описаны различные пути повреждения и некроза клеток вирусами:

1) вирусы способны ингибировать синтез нуклеиновых кислот и белков в инфицированных клетках;

2) вирусные белки могут вклиниваться в плазматическую мембрану, нарушая ее целостность;

3) вирусы размножаются в определенных клетках, вызывая их лизис. Например, вирус желтой лихорадки вызывает гибель гепатоцитов; вирус гриппа — эпителиальных клеток респираторных путей; вирус полиомиелита повреждает моторные нейроны;

4) вирус-инфицированные клетки становятся мишенью для атаки Т-лимфоцитами, что наблюдается, например, при вирусном гепатите В;

5) вирусы повреждают также клетки, участвующие в противомикробной защите, что ведет к развитию вторичной инфекции. Например, повреждение респираторного эпителия создает условия для последующего развития бактериальной инфекции; вирус иммунодефицита человека, повреждая Т-хелперы, открывает ворота для многих оппортунистических инфекций;

6) вызывая гибель тропных клеток, вирус опосредованно повреждает и другие клетки, тесно связанные в функциональном отношении. Так, вирус полиомиелита, вызывая гибель моторных нейронов спинного мозга, ведет к денервации, атрофии и некрозу дистальных скелетных мышечных клеток;

7) вирусы способны вызывать пролиферацию клеток с трансформацией их в опухолевые.

В основе механизма повреждения тканей бактериями лежит несколько факторов:

1) способность прилипать к клеткам хозяина. При этом адгезия ряда бактерий к инфицируемым клеткам связана с наличием на верхушке фимбрий белка, который определяет их тропность;

2) эндоцитоз бактерий эпителиальными клетками или фагоцитоз их макрофагами;

3) выработка бактериями токсинов;

4) выработка ферментов, гемолизинов, позволяющих преодолеть клеточный барьер.

В отличие от вирусов, которые могут инфицировать большое число самых разнообразных клеток, бактерии как факультативные внутриклеточные паразиты способны инфицировать эпителиальные клетки (шигеллы, кишечная палочка) и макрофаги (микобактерии). Попав в клетку, шигеллы и кишечная палочка ингибируют синтез белка в клетке, быстро размножаются и лизируют ее в течение 6 ч. Сальмонеллы, микобактерии подвергаются репликации в фаголизосомах макрофагов. При отсутствии клеточной иммунной реакции многие микроорганизмы персистируют в макрофагах, что имеет отрицательное значение для организма, так как способствует диссеминации инфекционного процесса.

Токсины, вырабатываемые бактериями, разделяются на эндотоксины и экзотоксины.

Бактериальные эндотоксины — это липосахариды, представляющие собой структурный компонент наружной стенки грамотрицательных бактерий. Эндотоксины не оказывают специфического воздействия на макроорганизмы, вызывают лихорадку, могут стать причиной септического шока, синдрома десеминированного внутрисосудистого свертывания, острого респираторного дистресс-синдрома.

Бактериальные экзотоксины обладают высокой специфичностью действия, что и обуславливает специфику клинических проявлений болезни. Так, экзотоксин ботулизма избирательно действует на периферические нервные окончания, с развитием прогрессирующего паралича конечностей. Холерный экзотоксин усиливает секрецию изоосмотической жидкости эпителиальными клетками кишечника, что ведет к диарее

и потере электролитов. Дифтерийный экзотоксин поражает мышцу сердца, периферические нервы и надпочечники.

При внедрении возбудителя в организме развиваются различные реакции, ведущей из которых является воспаление, завершающееся формированием иммунитета.

Классификация. Инфекционные болезни весьма разнообразны. Так, *по биологическому признаку* выделяют следующие группы инфекций: 1) антропонозы — инфекционные заболевания, встречающиеся только у человека; 2) антропозоонозы — инфекционные заболевания, присущие и человеку, и животным; 3) биоценозы — группа антропонозных и антропозоонозных инфекций, передаваемых через укусы насекомых.

По этиологическому признаку различают: 1) вирусные инфекции, 2) риккетсиозы, 3) бактериальные инфекции, 4) грибковые инфекции, 5) протозойные, 6) паразитарные.

По характеру клинико-анатомических проявлений описаны инфекции с преимущественным поражением: 1) кожных покровов, клетчатки, мышц тела (оспа, сибирская язва, анаэробная гангрена); 2) дыхательных путей (острые респираторные инфекции, пневмония, туберкулез); 3) пищеварительного тракта и его желез (дизентерия, холера, амебиаз, вирусный гепатит, брюшной тиф); 4) нервной системы (бешенство, полиомиелит); 5) системы крови (малярия, возвратный тиф); 6) сосудистой системы и тканей внутренней среды (сифилис, бруцеллез, сыпной тиф); 7) мочеполовых путей (гонорея, мягкий шанкр и т.д.).

По клиническому течению выделяют инфекции: 1) острые, 2) хронические, 3) латентные, 4) медленные, 5) носительство.

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСАМИ

Вирусные инфекции отличаются большим разнообразием, так как существует множество вирусов, способных вызвать инфекционные болезни, в том числе латентные формы. Вирусы обладают определенной тропностью. Так, одни вирусы являются возбудителями инфекций верхних дыхательных путей (острые респираторные вирусные инфекции), другие относятся к гепатотропным (вирусы гепатита А, В, С, дельта-гепатита). Существует также группа вирусов, избирательно поражающих нервную систему (медленные инфекции, энцефалиты, бешенство, полиомиелит и др.).

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — одна из основных причин заболеваемости и смертности пожилых людей и детей младшего возраста. Среди ОРВИ наиболее часто встречаются грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальная и аденовирусная инфекции.

ГРИПП

Грипп (синоним — инфлюэнца) — острое вирусное заболевание, при котором поражаются слизистые оболочки дыхательных путей с явлениями общей интоксикации. Грипп распространяется в виде эпидемий и пандемий. Наблюдается также спорадические случаи. Широкое распространение гриппа связано с чрезвычайно высокой восприимчивостью человека к этой инфекции, с воздушно-капельным путем передачи инфекции, непродолжительностью приобретенного иммунитета и изменчивостью вируса.

Этиология и патогенез. Возбудители гриппа — пневмотропные РНК-содержащие вирусы, семейства ортомиксовирусов. Они разделяются на три типа: А, В и С, отличающихся по своим антигенным свойствам и обладающих ферментативной и гемагглютинирующей активностью. Вирусы имеют плотную оболочку, наружный слой которой состоит из полипептидов, содержащих углеводную группу. Последние, являясь гликопротеидами, функционально связаны с гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью вирусов. Сердцевина вируса (нуклеокапсид) состоит из спирального тяжа рибонуклеопротеида. Диаметр вирионов равен 80—100 нм. Источником заражения является больной человек, выделяющий возбудителя через дыхательные пути уже в инкубационном периоде. Вирус выделяется в воздух с каплями слюны, слизи, мокроты, при разговоре, дыхании, кашле и чиханье. Эти капли, высыхая за доли секунды, образуют капельные ядра, которые в виде аэрозолей могут длительно удерживаться в воздухе. Вирус гриппа может сохраняться в высохших и осевших каплях аэрозоля в комнатной пыли до 5 нед, на постели — до 2 нед. Это делает возможным инфицирование через пылевой аэрозоль предметов обихода, игрушек, полотенец и т.д.

В патогенезе гриппа имеет значение тропность вируса к респираторному эпителию, нарушение кровообращения и угнетение защитных реакций организма. Вирус гриппа быстро проникает в клетки эпителиального барьера верхних дыха-

тельных путей, где репродуцируется, вызывая деструкцию и некроз клеток. Циркулируя в крови, вызывает интоксикацию организма с развитием стазов, плазморрагий и геморрагий.

Патологическая анатомия. В слизистой оболочке верхних дыхательных путей развивается острая воспалительная реакция в виде серозного, катарального, серозно-геморрагического ринита, ларингита, трахеита, трахеобронхита. Визуально характерным признаком гриппа является огненно-красный цвет слизистой с точечными кровоизлияниями и участками желтоватого цвета, свидетельствующими о некротическом процессе.

Микроскопически в эпителии дыхательных путей обнаруживается вакуольная дистрофия с последующим их некрозом, отслойка поверхностных слоев клеток, содержащих вирусный антиген. В мазках-отпечатках со слизистой оболочки при иммунофлюоресцентном исследовании в клетках цилиндрического эпителия обнаруживаются флуоресцирующие вирусные антигены.

В зоне очагового некроза цитоплазмы образуются цитоплазматические включения, представляющие собой аутофагосомы. В субэпителиальном слое выражены отек и круглоклеточная инфильтрация. Альтерация наблюдается также в интрамуральных нервных волокнах, в эластическом и ретикулярном каркасе легких.

Расстройство циркуляции выражается в паралитической гиперемии сосудов и кровоизлияниях в слизистую оболочку дыхательных путей. В альвеолярных перегородках наблюдается очаговая гиперемия с образованием стазов, тромбозов в легочных капиллярах. Возможно развитие некротических артериитов и периартериитов. В альвеолярных перегородках — картина продуктивного альвеолита с десквамацией альвеолярного эпителия.

При гриппе, осложненном вторичной бактериальной инфекцией (особенно стафилококковой), выраженность воспалительных и деструктивных процессов нарастает. Для вирусно-бактериального поражения характерны гнойно-некротические, фибринозные трахеобронхиты, бронхиолиты, абсцедирующие пневмонии и плевриты.

Нарастание тяжести деструктивных процессов находит отражение в прогрессировании некротических изменений в верхних дыхательных путях, на различных уровнях бронхиального дерева. В легких возможно сочетание воспалительных очагов, различных по размерам и характеру экссудата, некротических фокусов, кровоизлияний и участков ателектаза. Все это создает картину классического «большого пестрого гриппозного легкого» с вовлечением в процесс плевры (фибриноз-

но-гнойный или некротический плеврит). Постгриппозные изменения в органах дыхания характеризуются развитием регенераторных процессов. В большинстве случаев происходит полная репарация эпителия дыхательных путей с «псевдометаплазией», при которой вновь образованный эпителиальный пласт сходен с многослойным плоским эпителием. В ряде случаев грипп осложняется хроническим бронхитом со стойкими бронхоэктазами, интерстициальной пневмонией с исходом в пневмосклероз.

При гриппе возникают различные патологические процессы и в других органах, обусловленные не только интоксикацией, но и непосредственным размножением вируса в их паренхиматозных клетках. В сердце описаны фибринозный или фибринозно-гнойный перикардит, эндокардит, паренхиматозный миокардит. В печени дистрофия гепатоцитов сочетается с гиперплазией клеток Купфера и круглоклеточной инфильтрацией соединительнотканых прослоек. Возможно также развитие токсической дисциркуляторной энцефалопатии, характеризующейся отеком, стазом, кровоизлияниями в ткань мозга, дистрофией нейронов.

Клиническая картина значительно варьирует в зависимости от вирулентности возбудителя, резистентности организма, характера присоединившейся вторичной бактериальной инфекции, а также сопутствующих и фоновых заболеваний. В продромальном периоде наблюдаются легкое недомогание, познабливание, ломота в суставах и мышцах. Болезнь начинается остро. В ее течении выделяется два основных синдрома: *интоксикационный* и *катаральный*. С интоксикацией организма связаны такие симптомы, как озноб, лихорадка, головная боль, мышечные и суставные боли. При нарастании интоксикации могут возникнуть тошнота, рвота, судороги, кровоизлияния. Катаральный синдром появляется к концу 1—2 сут в виде ринита, фарингита, реже ларингита и трахеита.

Осложнения. К числу наиболее частых осложнений относятся пневмонии (вирусные, вирусно-бактериальные), токсические поражения почек с микрогематурией и протеинурией, токсический гепатит, острый средний отит, гайморит, гипертензивный синдром, токсическая энцефалопатия. Основными причинами смерти являются интоксикация, острое набухание мозга, кровоизлияния в мозг, легочные осложнения.

ПАРАГРИПП

Парагрипп — распространенная острая респираторная вирусная инфекция. Встречается в виде спорадических случаев и отдельных вспышек, особенно в детских коллективах. Ис-

точник инфекции, распространяющейся воздушно-капельным путем — больной человек.

Этиология и патогенез. Возбудителями парагриппа являются пневмотропные РНК-вирусы I—IV типов, семейства парамиксовирусов. Вирусы имеют форму неправильных сфер, диаметром 150—300 нм. В капсиде вируса содержится фактор, способствующий образованию многоядерных клеточных симпластов.

Парагрипп по механизму своего развития идентичен гриппу, вызывая однако меньшую интоксикацию. Локализация поражения определяется типом вируса. Так, острый ларингит, отек гортани с развитием ложного крупа характерен для вирусов I и II типов. Вирус III типа вызывает бронхиолит и пневмонию. Острый катар верхних дыхательных путей развивается при инфицировании вирусом IV типа.

Патологическая анатомия. Для парагриппа характерен катаральный ларинготрахеобронхит с наиболее выраженными изменениями в гортани. В легких очаги воспаления макроскопически обнаруживаются в задненижних отделах в виде плотноватых очагов красновато-синюшного цвета.

При микроскопии в эпителии верхних дыхательных путей наблюдаются дистрофические изменения с десквамацией эпителия, очаговая пролиферация эпителия трахеи и бронхов, с образованием подушкообразных выростов. В субэпителиальных слоях отмечаются отек, полнокровие, очаговая лимфоидная инфильтрация. В просвете бронхов — серозная жидкость, клетки десквамированного эпителия, единичные лейкоциты, макрофаги, эритроциты. В легких развивается серозно-десквамативная пневмония с образованием в некоторых альвеолах гиалиновых мембран.

Изменения во внутренних органах связаны с диссеминацией и размножением вируса и проявляются в виде расстройства кровообращения, дистрофии паренхиматозных элементов. В эпителии почек, поджелудочной железы, тонкой кишки описаны подушкообразные разрастания, характерные для респираторного эпителия. Подобные образования обнаруживаются также в эндотелии сосудов мягкой мозговой оболочки, сосудистых сплетениях головного мозга и в эпендиме боковых желудочков.

Клиническая картина парагриппа развивается постепенно, со слабо выраженной интоксикацией и появлением симптомов, характерных для ринита, фарингита, ларингита, бронхита. Ложный круп наблюдается редко, в основном при инфицировании вирусом I типа. Возбудителями легкой формы па-

рагриппа являются вирусы II и III типов. Заболевание протекает тяжелее при инфицировании вирусом IV типа.

Осложнения связаны с присоединением вторичной инфекции: пневмонии, тонзиллита, синусита, отита. Возможно развитие евстахиита.

АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

При аденовирусной инфекции в патологический процесс вовлекаются дыхательные пути, конъюнктивы глаз, лимфоидная ткань зева и гортани. Описаны также случаи поражения кишечника и лимфатических узлов брюшной полости.

Этиология и патогенез. Возбудителями являются ДНК-содержащие аденовирусы различных серотипов, характерной особенностью которых является образование в клетках внутриядерных включений.

Аденовирусные инфекции широко распространены почти во всех странах мира. Источником инфекции являются больные, реконвалесценты и здоровые вирусоносители. Аденовирусная инфекция протекает в форме спорадических вспышек и спорадических заболеваний.

В патогенезе аденовирусной инфекции имеют значение цитопатогенный эффект возбудителя, виремия и присоединение вторичной инфекции.

Патологическая анатомия. Для *легкой формы* аденовирусной инфекции характерно развитие острого катарального воспаления верхних дыхательных путей. При *тяжелой форме* наблюдается генерализация вируса или наслоение вторичной инфекции. В первом случае визуально обнаруживаются гиперемия, отек и мелкие кровоизлияния в слизистой оболочке верхних дыхательных путей. В легких поражаются задние и нижние отделы, что проявляется уплотнением и возникновением западающих очагов красного и серо-красного цвета. Характерный признак описываемой инфекции — появление аденовирусных клеток, отличающихся крупными ядрами, содержащими включения овальной или округлой формы. Последние окружены узкой светлой зоной, располагающейся внутри от ядерной мембраны. Фуксинофильные включения обнаруживаются также в цитоплазме клеток. Эпителиальные клетки десквамируются, иногда целыми пластами. В подслизистом слое отмечается лимфогистиоцитарная инфильтрация. Просвет бронхов заполнен серозным экссудатом с примесью десквамированных клеток, макрофагов и единичных лейкоцитов. Подобные изменения обнаруживаются и в альвеолярном эпителии. Альвеолярные ходы и альвеолы, помимо де-

скваммированных «аденовирусных клеток» содержат хлопьевидную белковую массу с небольшим числом эритроцитов, макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. Иногда выявляются гиалиновые мембраны. Характерна моонуклеарная клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок.

При тяжелой генерализованной форме аденовирусной инфекции поражаются многие внутренние органы. Наряду с развитием в них расстройства кровообращения, дистрофических, некротических и воспалительных процессов, характерны также специфические изменения эпителия, описанные выше. В процесс могут вовлекаться кишечник, аппендикс, печень, поджелудочная железа, почки и надпочечники. В лимфатических узлах появляются моонуклеарные инфильтраты.

Клиническая картина. Аденовирусная инфекция протекает в виде фарингоконъюнктивальной лихорадки, катара верхних дыхательных путей и кишечной формы.

При катаре верхних дыхательных путей (ринит, трахеобронхит) возможно развитие астматического синдрома и ларингита. Конъюнктивит может быть катаральным, фолликулярным и пленчатым. Пневмония и кишечная форма инфекции чаще наблюдаются у детей первого года жизни. К осложнениям аденовирусной инфекции относятся отиты, синуситы, ангины и пневмонии.

РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Респираторно-синцициальная инфекция характеризуется поражением слизистых оболочек дыхательных путей, обладает высокой контагиозностью.

Этиология и патогенез. Возбудитель инфекции — респираторно-синцициальный вирус (РС-вирус), содержит РНК и относится к семейству парамиксовирусов. РС-инфекция чаще наблюдается у детей. Патогенез идентичен механизму развития гриппа и парагриппа.

Патологическая анатомия. Основные морфологические изменения обнаруживаются главным образом в дыхательных путях. Макроскопически слизистая оболочка гортани, трахеи и крупных бронхов не изменена или слегка гиперемирована. В просвете их содержится пенистая, слегка окрашенная кровью жидкость со слизью. В задненижних отделах легких определяются плотные очаги темно-красного цвета, с поверхности разреза стекает мутная кровянистая жидкость. Передние отделы эмфизематозно вздуты. На плевре имеются мелкоточечные кровоизлияния.

Микроскопически выявляется пролиферация эпителия

мелких бронхов, бронхиол и альвеолярных ходов с образованием сосочковых выростов или пластов из крупных клеток, выделяющихся крупными, светлыми ядрами. В цитоплазме эпителиальных клеток при иммунофлюоресцентном исследовании обнаруживаются вирусные антигены, а при световой микроскопии — фуксинофильные включения. Эпителиальные пролифераты и экссудат могут привести к обструкции бронхиального дерева с развитием очаговой острой эмфиземы и ателектаза легких. В интерстициальной ткани легких наблюдаются клеточная инфильтрация и деструкция стенок альвеол.

При генерализации инфекции возможно поражение кишечника, печени, поджелудочной железы, почек. На фоне неспецифических изменений в этих органах обнаруживаются характерные для данной инфекции сосочковые разрастания эпителия.

Клиническая картина варьирует от очень легких форм поражения верхних дыхательных путей, до тяжелых бронхолитов, бронхитов и пневмонии. При легкой форме РС-инфекции отмечается катар верхних дыхательных путей без повышения или с субфебрильной температурой. Тяжелая форма заболевания с вовлечением в процесс бронхов и легких чаще наблюдается у детей в возрасте до одного года. Характерно развитие дыхательной недостаточности с картиной обструктивного синдрома.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Цитомегаловирусная инфекция (инклюзионная болезнь, цитомегалия) характеризуется поражением многих органов и систем с образованием в их тканях гигантских клеток с крупными многоядерными включениями.

Эта вирусная болезнь относится к так называемым оппортунистическим инфекциям, в основе которых лежат различные варианты иммунодепрессии.

Этиология и патогенез. Возбудителем инфекции является цитомегаловирус, представляющий собой ДНК-содержащий вирус, обладающий строгой видовой специфичностью. Он относится к семейству герпетических вирусов, которые обладают способностью персистировать в организме с нерегулярной продукцией вирусных частиц. Цитопатогенный эффект цитомегаловируса проявляется образованием гигантских клеток в пораженных органах.

Источник инфекции — хронические носители вируса или больные с разными вариантами болезни.

При цитомегаловирусной инфекции поражаются различ-

ные органы. Во многих странах у 50—100% взрослых в крови выявляются антитела, специфические для цитомегаловируса. Цитомегаловирус быстро подвергается диссеминации, в связи с чем его можно обнаружить в крови, мозге, выделениях из влагалища, в грудном молоке, семени, слезах, слюне, кале вскоре после инфицирования. Инфицирование цитомегаловирусом может произойти в любом возрастном периоде, однако чаще наблюдается: 1) пренатальное инфицирование плода при наличии инфекции у матери; 2) инфицирование в течение первого года жизни, когда исчезают иммуноглобулины матери; 3) инфицирование детей и взрослых аэрогенным, пероральным путем, при переливании крови, пересадке органов и возможно при половом сношении. В зависимости от механизма и патогенеза выделяют *врожденные и приобретенные цитомегаловирусные инфекции*. *Врожденные* включают так называемый цитомегаловирусный синдром: мертворождение, выкидыши, недоношенность, поражение печени с желтухой, поражение центральной нервной системы, тромбоцитопеническая пурпура, сепсис с диссеминацией процесса.

Приобретенная инфекция протекает с лихорадкой, интоксикацией, миалгией, лимфоаденопатией, сиалоаденитом.

Патологическая анатомия. Визуально анатомические изменения минимальны, наблюдается лишь небольшое увеличение пораженных органов, особенно печени, селезенки, и уменьшение объема головного мозга (микроцефалия) с очаговой петрификацией. Микроскопически обнаруживается альтерация паренхиматозных элементов. В железистых органах поражаются эпителиальные элементы, в головном мозге — нейроны, в легких — клетки альвеолярного эпителия, в почках — канальцевый эпителий. Пораженные клетки отличаются полиморфизмом, резко увеличиваются до 40 мкм в диаметре, содержат гиперхромные гигантские ядра. В ядрах клеток четко обнаруживаются включения, вокруг которых располагается светлый ободок. В цитоплазме выявляются мелкие базофильные включения. Могут развиваться интерстициальная пневмония, очаговые некрозы в печени и надпочечниках. В головном мозге вокруг поврежденных нейронов развивается глиальная реакция.

Клинически врожденная цитомегаловирусная инфекция проявляется в виде желтухи, гепатоспленомегалии, анемии, геморрагического диатеза, связанного с тромбоцитопенией. Наблюдаются также отставание в психическом развитии и неврологические нарушения. В менее тяжелых случаях развиваются интерстициальная пневмония, гепатит, энцефалит, нарушение кроветворения. При заражении в постнатальном периоде цитомегаловирусная инфекция протекает в более лег-

кой форме, даже бессимптомно. Тяжелая форма наблюдается крайне редко. При этом развиваются интерстициальная пневмония, гепатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, анемия или тромбоцитопения. У взрослых цитомегаловирусная инфекция протекает, обычно бессимптомно. Однако у больных СПИДом, а также на фоне иммунодефицитных состояний, например у реципиентов аллогенной почки, цитомегаловирусная инфекция протекает тяжело.

КОРЬ

Корь — острое вирусное заболевание, отличающееся чрезвычайной контагиозностью. Характеризуется катаральным воспалением слизистых оболочек верхних дыхательных путей и конъюнктивы, а также пятнисто-папулезной сыпью на коже. Болеют в основном дети.

Этиология и патогенез. Возбудитель кори — РНК-содержащий вирус размером 150 нм, относится к группе миксовирусов. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем. При этом вирус попадает в верхние дыхательные пути и в конъюнктиву глаз. Однако основными входными воротами считается конъюнктура. Вызвав альтерацию клеток эпителия, вирус проникает в подслизистый слой, откуда по лимфатическим сосудам достигает регионарных лимфатических узлов, где фиксируется и начинает размножаться. Преодолев лимфатический барьер, вирус попадает в ток крови, откуда снова проникает в лимфоидную ткань. В результате происходит образование типичных гигантских клеток. Коровой вирус подавляет фагоцитарную активность лейкоцитов, клеточный и гуморальный иммунитет, снижает барьерную функцию респираторного эпителия. На этом фоне возможны обострения предсуществующих инфекционных заболеваний, особенно туберкулеза («корь вьет гнездо, а туберкулез кладет яйцо»). Имеются данные, что вирус кори может длительно персистировать в организме, приводя к развитию хронического панэнцефалита.

Патологическая анатомия. В слизистых оболочках конъюнктивы, зева, трахен и бронхов развивается катаральное воспаление с некрозом их в тяжелых случаях. Отек и некроз гортани могут привести к рефлекторному спазму ее мускулатуры, с развитием асфиксии (ложный круп). К характерным структурным изменениям относятся метаплазия эпителия слизистых оболочек в многослойный плоский эпителий, а также энантема и экзантема.

Энантема появляется на слизистой оболочке щек в виде

беловатых пятен, которые обнаруживаются на уровне нижних коренных зубов и имеют важное диагностическое значение.

Экзантема — крупнопятнистая сыпь, появляющаяся на коже лица, шеи, туловища и разгибательных поверхностей конечностей. Микроскопически сыпь представляет собой очаги воспаления с явлениями отека, гиперемии, иногда кровоизлияний, с периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией в сосочковом слое дермы. В клетках эпидермиса обнаруживается отек, вакуолизация с развитием очагов некроза и паракератоза. Описанные изменения лежат в основе отрубевидного шелушения. В миндалинах, аппендиксе и лимфатических узлах образуются характерные для кори гигантские многоядерные макрофаги.

При кори возможно развитие коревого продуктивного панbronхита с последующим некрозом стенки бронха в случае присоединения вторичной инфекции. При вовлечении в процесс перибронхиальной легочной ткани возникает картина «коревого легкого», при котором в легочной ткани появляются желтовато-серые узелки, напоминающие туберкулезные милиарные бугорки. В центре их определяется просвет бронхов. Возможно развитие коревого энцефалита и серозного менингита.

Клиническое течение кори разделяется на три периода: катаральный, период высыпания и пигментации (3—4 дня).

Катаральный период характеризуется повышением температуры до 39°, острым катаральным воспалением слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Иногда возможно развитие ложного крупа. В этот период возникает экзантема. В *период высыпания* (4—5 дней) появляется пятнисто-папулезная сыпь. При этом лицо больного становится одутловатым, нос и верхняя губа отечны, глаза красные, гноящиеся (конъюнктивит). В *период пигментации* изменяется цвет сыпи, она начинает темнеть, приобретает коричневый оттенок.

К осложнениям кори относятся ларингит, ларинготрахент, пневмония, отит, влажная гангрена мягких тканей лица (нома).

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ БАКТЕРИЯМИ

ДИФТЕРИЯ

Дифтерия — это острое инфекционное заболевание, характеризующееся развитием фибринозного воспаления в слизистых оболочках, главным образом верхних дыхательных пу-

тей, и общей интоксикацией, вызываемой экзотоксином возбудителя.

Этиология и патогенез. Возбудитель дифтерии — палочка Клебса — Леффлера, довольно широко распространена во внешней среде. Обнаруживается в виде носительства в большом количестве в зеве, кишечнике, на коже, на поверхности ран. Дифтерийная палочка относится к группе коринобактерий, способных вырабатывать специфический экзотоксин, который является основным фактором их вирулентности. В комплекс, определяющий патогенность возбудителя дифтерии, помимо токсина, входят гиалуронидаза, нейраминидаза и антифагоцитарные факторы. Предполагают, что токсин, синтезированный внутриклеточно, выделяется в окружающую среду через каналы в клеточной стенке, вызывая развитие в макроорганизме местных и общих явлений.

Механизм развития местных процессов связывают с непосредственным повреждением тканей в месте внедрения инфекта путем воздействия на них бацилл и их токсинов. Особенно важное значение в патогенезе дифтерии имеет циркуляция экзотоксинов в крови. Остается загадкой то обстоятельство, что тяжелые общие симптомы болезни, приписываемые специфической интоксикации, никогда не наблюдаются при дифтерии дыхательных путей, будучи частыми при дифтерии зева.

Дифтерийная палочка размножается в области входных ворот на слизистой оболочке. Выделяемый при этом экзотоксин вызывает некроз эпителия, парез сосудов с нарушением проницаемости их стенок, что способствует выходу фибриногена из сосудистого русла. В результате свертывания фибриногена на поверхности инфицированной слизистой оболочки образуется фибринозная пленка. При дифтерии наблюдается поражение и других органов, преимущественно сердечно-сосудистой, нервной систем, надпочечников. При выделении из организма экзотоксин оказывает повреждающее действие на эпителий почечных канальцев.

Особое значение в развитии болезни имеют иммунодефицитные состояния, неполноценность эндокринной системы.

Источником инфекции является больной или бактерионоситель токсичных штаммов возбудителя. Особую эпидемиологическую опасность представляют большие с атипичными формами дифтерии. Отмечаются как спорадические случаи заболевания, так и эпидемии. Основной механизм передачи инфекции — воздушно-капельный.

Патологическая анатомия дифтерии складывается из местных изменений в воротах инфекции и отдаленных процессов, развивающихся в различных внутренних органах.

Местные изменения возникают преимущественно в

зеве, особенно на миндалинах, мягком и твердом нёбе, в стенке глотки. В процесс могут быть вовлечены также полость рта, носа, носоглотка. Иногда инфекция спускается вниз и захватывает гортань, трахею, крупные и мелкие бронхи (рис. 70). Крупозно-дифтерийское поражение гортани, трахеи и бронхов называется *истинным крупом*. Менее типична локализация процесса на конъюнктиве и роговице глаз, слизистой оболочке влагалища и коже. Сущность местных изменений при дифтерии заключается в развитии острого воспалительного процесса. В первом периоде (1-я неделя) этот процесс носит катаральный характер — слизистая оболочка резко гиперемирована, отечна. Затем на набухшей и резко гиперемированной слизистой появляются грязно-серые или желтоватые налеты, плотно спаянные с поверхностью слизистой (фибринозное воспаление). Налеты состоят из фибрина с примесью лейкоцитов, десквамированного эпителия и обилия дифтерийных бацилл. Фибринозное воспаление может быть *крупозным* и *дифтерийным*.

При *крупозном* воспалении фибринозные пленки покрывают поверхность слизистой оболочки и легко отделяются. Этот вид воспаления чаще наблюдается в трахее и бронхах, то есть на участках, выстланных цилиндрическим эпителием. Собственно *дифтерийное* воспаление наблюдается на участках, покрытых многослойным плоским эпителием (зев, миндалины, голосовые связки, задняя поверхность надгортанника, кожа). Налет в этих случаях плотно спаян с тканями и его трудно отделить от слизистой оболочки.

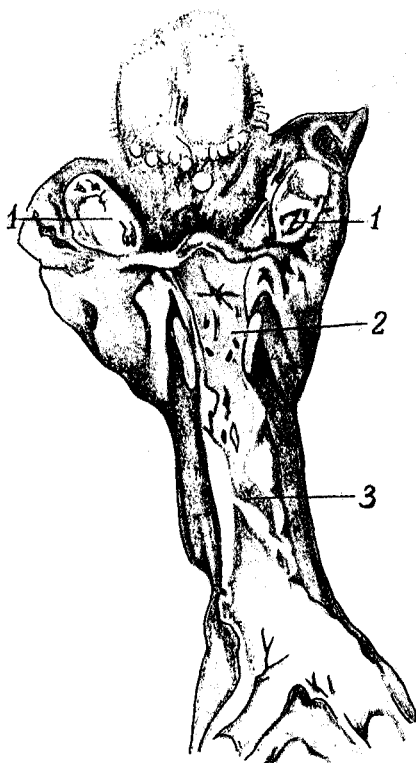


Рис. 70. Дифтерия зева, гортани, трахеи, бронхов. Желтоватый налет плотно покрывает поверхность их слизистой оболочки.

1 — миндалины, 2 — гортань, 3 — трахея.

При фибринозном воспалении в гортани, трахее и бронхах возможно развитие истинного крупа, который следует дифференцировать с ложным, возникающим при кори и гриппе. При *ложном крупе* фибринозные пленки вообще не образуются и воспаление носит *катаральный характер*. Стенотическое затруднение дыхания возникает в связи с раздражением и спазмом мышц гортани.

Во втором периоде (в конце 1-й и начало 2-й недели) наблюдается отпадение пленок, в связи с чем возникают поверхностные дефекты слизистой оболочки, которые в дальнейшем заживают без следа (третий период). Отделение пленок происходит или путем демаркационного воспаления вдоль линии возникших некрозов, или путем гнойного расплавления.

Для дифтерии характерно развитие острого серозного отека пораженных тканей, который при определенной локализации (миндалины, область голосовых связок) может стать причиной асфиксии. Иногда отек охватывает большую часть мягких тканей шеи, вследствие чего шея утрачивает свою форму и голова кажется как бы непосредственно посаженной на туловище. Эту форму дифтерии, характеризующейся тяжелыми общими явлениями, называют *токсической*. Летальность при ней составляет 34%, одной из причин которых является *токсический шок с ДВС-синдромом*.

В месте внедрения инфекта развивается некроз слизистой оболочки. Дифтерия с самого начала может протекать как *катаральное воспаление*, что наблюдается часто у маленьких детей, новорожденных, а также при дифтерии носа. Для дифтерии характерно поражение регионарных лимфатических узлов с увеличением и полнокровием их. Реже возникают обширные некрозы или некробиозы фолликулов. Как местное осложнение дифтерии описывают развитие перитонзиллярных абсцессов.

Общие изменения. Размножающиеся дифтерийные палочки вырабатывают в огромном количестве экзотоксин, который, поступая в лимфатические и кровеносные сосуды, вызывает тяжелую общую интоксикацию с поражением различных органов. Наиболее характерно поражение *миокарда, надпочечников и нервной системы*.

В основном поражается *периферическая нервная система* в виде так называемого паренхиматозного токсического неврита с распадом миелина, осевых цилиндров, отека с образованием рыхлых инфильтратов в пери- и эндоневрии. При дифтерии зева возникают невриты языкоглоточного, блуждающего нервов, верхних шейных симпатических ганглиев, а также ганглиев сердца.

Поражением нервов и объясняется парез мягкого нёба с

гнузавостью голоса, парез дыхательных мышц. Расстройство дыхания и кровообращения связано с поражением блуждающего нерва, симпатических ганглиев шеи и ганглионарного аппарата сердца вплоть до внезапной остановки сердца (*сердечная смерть*).

Со стороны *центральной нервной системы* обнаруживаются гиперемия, набухание вещества мозга, иногда кровоизлияния, что обуславливает нарушение рефлексов, делириозные, судорожные и менингеальные явления.

Поражение миокарда придает дифтерии угрожающий характер в связи с развитием *паренхиматозного* или *интерстициального миокардита*. В первом случае уже в самом начале болезни отмечаются: 1) значительные дистрофические изменения в мышечных волокнах; 2) коагуляционный некроз мышечных волокон (глыбчатый и зернистый распад значительных по величине участков миокарда); 3) миолиз — полное расплавление мышечных волокон. Описанные изменения могут вызвать ранний паралич сердца. В 50% случаев смерти от дифтерии развивается интерстициальный миокардит (на 2-й неделе болезни) с появлением в строме миокарда инфильтратов из лимфоцитов, макрофагов и небольшого числа лейкоцитов. Миокардит более выражен в стенке левого желудочка и папиллярных мышцах. Макроскопически миокард на разрезе тусклый, неравномерно полнокровный, пятнистый. Дифтерийные миокардиты, особенно с обширными явлениями миолиза, заканчиваются образованием мозолей, то есть кардиосклерозом и относительной *слабостью сердца*. Иногда наблюдаются пристеночные тромбы у верхушки или обтурирующий тромбоз той или иной полости сердца. *Паралич сердца* может быть *поздним*, так как органические изменения нервного аппарата и мышц могут медленно прогрессировать и после ликвидации всех основных симптомов болезни.

Дифтерия крайне редко осложняется эндокардитом. При этом характерно поражение трехстворчатого клапана.

Поражение надпочечников. У больных дифтерией наблюдаются низкий уровень и лабильность артериального давления, склонность к коллапсам. Все эти явления связаны с поражением надпочечников. В корковом слое их обнаруживаются отек, резкая гиперемия и деструкция паренхимы, в результате чего клетки коры лежат совершенно беспорядочно и находятся почти сплошь в состоянии некролиза. В мозговом веществе наблюдается обеднение его клеток хромаффинным веществом в результате резкого уменьшения выработки адреналина, что и является причиной колебания артериального давления. Изменения в надпочечниках ведут к выпадению действия его гормонов на симпатическую нервную систему и

сосуды. Поражение миокарда и надпочечников обуславливают тяжелое течение дифтерии.

В селезенке наблюдается небольшое увеличение ее размеров, некробиоз типа карниорексиса в центре фолликулярного аппарата, в печени — дистрофические изменения с нередкими фокусами некрозов, в почках — дистрофия эпителия канальцев. В желудке наряду с первичным *дифтеритическим гастритом* развивается картина так называемого *токсического гастрита*, при котором преимущественно поражается область дна с развитием геморрагического катарального воспаления, иногда с очаговыми некрозами слизистой оболочки. Возможно развитие *пневмонии*, лобулярного или псевдолобарного характера с серозным или фибринозным выпотом. Характерны *фибринозные бронхопневмонии* с появлением в экссудате пневмококков или стрептококков с примесью дифтерийных палочек, которые рассматриваются как возможный этиологический фактор пневмонии.

У врачей, обслуживающих больных дифтерией, может развиваться *дифтерия ран*. Последние покрываются плотным серозеленого цвета налетом, под которым возникает значительной глубины некроз тканей с фибринозным пропитыванием.

Клиническая картина. Инкубационный период длится от 2 до 10 дней. В зависимости от локализации процесса и его тяжести наблюдается большое разнообразие клинических форм болезни. Выделяют дифтерию ротоглотки, носа, гортани, глаз, конъюнктивы, наружных половых органов, кожи, пупка, возможно комбинированное поражение.

Наиболее частая форма болезни — *дифтерия зева*, разделяется на три основные формы: *субтоксическую*, *токсическую* и *гипертоксическую*. При первых двух формах начало болезни, как правило, острое, температура тела повышается до 38—39° и держится первые 2 дня. Ранним симптомом дифтерии зева является боль при глотании.

Интоксикация, болевые ощущения, регионарный лимфаденит, отек слизистой оболочки наиболее выражены при гипертоксической форме. Отмечается также отек подкожной клетчатки шеи. Температура тела достигает 39—41°. Ранние проявления дифтерийной интоксикации — головная боль, озноб, выраженная общая слабость, многократная рвота, боли в животе. Вовлечение миокарда, надпочечников и периферической нервной системы усугубляет течение болезни за счет развития миокардита, поражения блуждающего нерва, нервного аппарата сердца. Возможны коллапсы, внезапная остановка сердца.

При гипертоксической форме дифтерии может развиваться

инфекционно-токсический шок. При дифтерии дыхательных путей интоксикация менее выражена.

Дифтерия дыхательных путей (дифтерийный круп). В развитии этой формы выделяют три стадии: I — дисфоническая, при которой появляется осиплость голоса и афоничность; II — стенотическая с затруднением дыхания; III — асфиктическая с развитием приступов удушья.

Осложнения. К наиболее неблагоприятным осложнениям относят истинный круп с явлениями асфиксии, миокардит (паренхиматозный и интерстициальный), периферические параличи (токсические невриты). В последнем случае большую опасность представляют параличи нижнего гортанного, межреберных, диафрагмального нервов и иннервационных механизмов сердца, так как эти изменения могут привести к параличу сердца, мышц гортани, межреберных мышц, диафрагмы. Могут развиваться нефротический синдром, пневмония, отит, гнойный лимфаденит.

СКАРЛАТИНА

Скарлатина — это острое инфекционное заболевание, преимущественно детского возраста, которое характеризуется воспалительными изменениями главным образом в зеве, выраженной интоксикацией с появлением мелкоточечной сыпи на коже.

Этиология и патогенез. Возбудитель скарлатины — бета-гемолитический стрептококк группы А, который может вызвать также назофарингит, ангину, рожу, стрептодермию, флегмону. Стрептококк выделяет токсины, основным среди которых является токсин Дика. Агрессивность и инвазивность возбудителя скарлатины связывают со стрептолизином, стрептокиназой, гиалуронидазой и другими ферментами возбудителя. Различные серовары стрептококка выделяют качественно однотипный экзотоксин, обладающий антигенными свойствами, против которого вырабатывается антитоксический иммунитет.

Источником заражения при скарлатине является больной и бактерионоситель. Передача возбудителя происходит главным образом воздушно-капельным путем. Наиболее восприимчивы дети в возрасте 2—7 лет. Бета-гемолитический стрептококк попадает в окружающую среду с секретом слизистой оболочки зева и носоглотки, при кашле, чиханье и разговоре. Входные ворота инфекции — слизистая оболочка зева и глотки. Реже возбудитель может проникнуть в организм через поврежденную кожу или слизистую оболочку половых органов.

В патогенезе имеют значение три основных, тесно связанных между собой компонента: токсический, септический и аллергический. Воспалительная реакция связана не только с непосредственным воздействием стрептококка, но и с развитием токсико-аллергического процесса. Стрептококковый токсин обуславливает появление сыпи и развитие симптомов поражения центральной нервной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем. Аллергическая перестройка организма наблюдается на 2—3-й неделе болезни (так называемый второй период болезни), которая служит благоприятным фоном для развития поздних осложнений.

Патологическая анатомия. Морфологические изменения, развивающиеся при скарлатине, разделяются на местные и общие.

Местные изменения развиваются в районе первичной фиксации стрептококка, то есть в полости рта (буккальная форма скарлатины) и вне полости рта (экстрабуккальная: раневая, ожоговая, послеродовая). Место внедрения возбудителя, где развивается воспаление, рассматривают как первичный скарлатинозный аффе́кт, который чаще располагается в области небных миндалин, реже — в коже и легких.

Общие изменения при скарлатине выражаются в виде мелкоочечной кожной сыпи и поражения различных органов. В течении скарлатины выделяют *два периода*, отличающихся по клиническим и патологоанатомическим признакам.

В *первом периоде* скарлатины развивается скарлатинозная ангина, которая может быть катаральной, реже — дифтеритической. В полости рта отмечают гиперемия слизистой оболочки, десквамация поверхностных слоев эпителия языка, вследствие чего поверхность его приобретает яркий малиново-красный цвет (скарлатинозный малиновый язык).

Для скарлатины характерно постоянное вовлечение в воспалительный процесс регионарных лимфатических узлов, которые всегда увеличены, уплотнены, спаяны, полнокровны. В них наблюдается картина *острого гиперпластического лимфаденита* с развитием миелоидной ткани в синусах (миелоз). Часто отмечается некроз ткани, в которой находят большое количество стрептококков. Возможно также нагноение узлов с переходом на капсулу и окружающие ткани, что приводит к развитию в них флегмоны. Другие лимфатические узлы тела также увеличиваются, полнокровны. В них наблюдаются гиперплазия лимфоидной ткани, десквамация эндотелия синусов. Возникает также гиперплазия пейеровых бляшек и солитарных фолликулов кишки.

Общие изменения, возникающие при скарлатине, разнообразны. Весьма патогномонична скарлатинозная сыпь, кото-

рая появляется уже в первый день. Она поражает все тело, оставляя свободными лишь нос и верхнюю губу (характерный для скарлатины светлый треугольник или фигура бабочки).

Элементы сыпи представляют собой очаги воспаления с гиперемией, периваскулярной инфильтрацией лейкоцитами сосочкового слоя кожи. Нередко экссудат и лейкоциты проникают в эпидермис, приподнимая его. В последующем эпидермис подвергается коагуляционному некрозу с отторжением большими пластами (пластинчатое шелушение).

Значительные изменения развиваются в нервной системе, в частности в вегетативной. Так, в шейных ганглиях, узловатом ганглии блуждающего нерва, в вегетативных интрамуральных ганглиях наблюдаются гиперемия, кровоизлияния, деструктивные изменения нервных клеток (хроматолиз, дистрофическое ожирение и некроз). В нервных волокнах — зернистый распад миелина, фрагментация осевых цилиндров и пролиферация шванновских клеток. Установлено, что интенсивность поражения вегетативной нервной системы соответствует тяжести скарлатины. В центральной нервной системе при токсической форме скарлатины возникает дистрофия нейронов коры больших полушарий головного мозга.

При затяжных, септических формах скарлатины селезенка увеличивается почти в 2—3 раза. На разрезе дает обильный соскоб. Микроскопически обнаруживаются миелоз, нарастание числа плазматических клеток.

Во всех висцеральных органах наблюдается сочетание дистрофии паренхимы с интерстициальным воспалительным процессом (интерстициальный гепатит, нефрит, миокардит).

Клиническая картина. Длительность инкубационного периода колеблется от 1 до 12 дней. Начало болезни в типичных случаях острое с повышением температуры, рвотой и болью при глотании.

В зависимости от выраженности интоксикации и характера местных изменений различают *легкую, среднетяжелую и тяжелую формы типичной скарлатины*. При *легкой форме*, которая наблюдается наиболее часто, температура тела повышается умеренно, симптомы интоксикации слабо выражены. Развивается лишь катаральная ангина. Сыпь может отсутствовать. Во внутренних органах не возникает каких-либо функциональных или структурных изменений.

При *среднетяжелой форме* все симптомы ярко выражены. Температура тела повышается до 39°. В лакунах миндалин нередко обнаруживаются некротические изменения. Осложнения встречаются чаще, чем при легкой форме.

К *тяжелым формам скарлатины* относятся *гипертоксическая и токсическая*. Протекают с резко выраженными симп-

томами интоксикации (высокая температура, многократная рвота, судороги, потеря сознания, острая сосудистая недостаточность). *Гипертоксическая форма* скарлатины встречается редко и представляет собой злокачественную форму болезни. Характеризуется резкой общей интоксикацией. Местные изменения при этой форме скарлатины незначительны в силу того, что не успевают развиться, ибо смерть наступает через 2—3 дня. В зеве определяются лишь острый катар и начальные явления некроза. Отмечается только небольшое увеличение лимфатических узлов. Во внутренних органах — полнокровие и дистрофия.

Токсическая скарлатина встречается более часто, чем гипертоксическая, и имеет более продолжительное течение. Развиваются некротически-язвенная ангина, фарингит, шейный лимфаденит, гиперплазия селезенки, межуточный гепатит, нефрит и т.д. Смерть при токсической скарлатине может наступить либо от общей интоксикации, либо от осложнений, к которым относятся различные гнойные процессы или септикопиемия. Так, при токсической скарлатине могут развиваться гнойные отиты с остеомиелитом височной кости. При прогрессировании отита возможен переход воспалительного процесса на поперечный синус с развитием тромбоза и гнойного менингита.

При язвенных процессах в глотке могут возникнуть заглоточные абсцессы. К весьма грозным осложнениям относится кровотечение, возникающее при разъедании стенки артерии (внутренней сонной, нёбной, восходящей глоточной) язвенно-некротическим процессом. Эти кровотечения часто бывают смертельными.

Некротически-язвенный процесс в зеве и некротический лимфаденит шеи могут стать источником развития флегмоны на шее, которая иногда принимает характер *твердой флегмоны*. При этом все ткани шеи становятся плотными, как доска, вследствие диффузной серозно-гнойной инфильтрации их. Обычно в таких флегмонах происходит некроз тканей. Чаще всего твердая флегмона приводит к смерти. При септикопиемии развиваются гнойный перикардит, перитонит, эмпиема плевры, гнойное воспаление суставов.

Второй период болезни. При любой форме скарлатины, если она продолжается более 15 дней, острые проявления первого периода начинают затихать и наступает как бы улучшение. Нередко на 18—20-й день наблюдается обострение ангины, но без появления сыпи. Этот *второй период скарлатины*, или *вторая скарлатина*, характеризуется появлением новых осложнений, в частности своеобразным поражением почек, кровеносных сосудов, сердца и суставов. В почках развивается

ся острый пролиферативный гломерулонефрит с геморрагической экссудацией в полость капсулы Шумлянско-го — Боумена (геморрагический и фибринозно-геморрагический гломерулонефрит). Иногда очень быстро присоединяется пролиферация эпителия капсулы с образованием характерных полулуний. Возможно развитие мезаортита, васкулита с образованием аневризмы, тромбоза и склероза сосудов.

В пристеночном эндокарде и миокарде образуются узелки, напоминающие ревматические гранулемы, в основе которых лежит пролиферация эндотелия сосудов и гистиоцитов подлежащей ткани. Очень редко второй период скарлатины может осложниться бородавчатым эндокардитом клапанов и серозным артритом. Возникающие патологические процессы в почках, сосудах, миокарде и суставах представляют собой выражение гиперергической реакции. Предполагается, что в первом периоде скарлатины происходит сенсibilизация организма токсическими продуктами, повторно поступающими в общий круг кровообращения. На высоте сенсibilизации такое поступление алергизирующих веществ может вызвать гиперергический симптомокомплекс, определяющий клинику «второй скарлатины». Смерть при скарлатине наступает в результате интоксикации, при явлениях сосудистого коллапса. Причиной смерти могут быть септикопиемия, кровотечение, уремия, пневмония.

БРЮШНОЙ ТИФ

Брюшной тиф относится к группе острых кишечных инфекций и представляет собой *острое инфекционное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением лимфатического аппарата тонкой кишки, бактериемией, интоксикацией и глубокими расстройствами со стороны нервной системы*. Брюшной тиф — широко распространенное заболевание. В развивающихся странах азиатского и африканского континентов наблюдаются эпидемии брюшного тифа. В развитых странах эта инфекция носит спорадический характер.

Этиология и патогенез. Возбудителем брюшного тифа является *Salmonella typhi*. Естественные места его обитания — это организм человека, водоемы, сточные воды, почва. Брюшнотифозная палочка может сравнительно долго сохраняться в объектах внешней среды, так как она обладает относительно выраженной устойчивостью к воздействию различных физических и химических факторов. Брюшной тиф относится к антропонозам с фекально-оральным механизмом передачи. Источником инфекции является больной или бактерионоситель.

Передача возбудителя от больного к здоровому человеку происходит контактным, водным, пищевым путем и с помощью мух. Проникнув пероральным путем, брюшнотифозная палочка через желудок и двенадцатиперстную кишку попадает в тощую кишку, где начинает размножаться и внедряться в лимфоидный аппарат кишечника. Затем по лимфатическим сосудам возбудитель достигает мезентериальных и забрюшинных лимфатических узлов, откуда проникает через грудной проток в кровеносную систему. В результате возникшей bacteriemia происходит гематогенный занос возбудителя в различные органы и ткани — печень, селезенку, костный мозг с развитием в них брюшнотифозных гранулем. Кроме того, брюшнотифозная палочка проникает в желчные капилляры печени и желчный пузырь, где находит наиболее благоприятные условия для существования и размножения.

Бактериохолия, то есть выделение бацилл в систему желчных путей, имеет огромное эпидемиологическое значение, так как возбудитель может сохранять жизнеспособность в желчных путях и периодически выделяться в кишечник и во внешнюю среду. Выделяясь с желчью в просвет тонкой кишки, бактерии вызывают гиперергическую реакцию в групповых лимфатических и солитарных фолликулах по типу феномена Артюса. Поступление новых порций инфекта в кишечник обуславливает также одновременность возникновения морфологических изменений в лимфоидном аппарате кишечника. Важную роль в патогенезе болезни играет интоксикация организма эндотоксином брюшнотифозных бактерий, особенно токсическое поражение сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, а также нарушения обмена веществ.

Патологическая анатомия. Структурные изменения, возникающие при брюшном тифе, разделяются на местные и общие.

Местные изменения в виде гранулематозного воспаления возникают главным образом в лимфатических образованиях кишечника (групповые и солитарные фолликулы). При этом наиболее характерные и тяжелые изменения развиваются в пейеровых бляшках нижнего отрезка подвздошной кишки (*илеотиф*). Наблюдаются случаи брюшного тифа, когда характерные изменения развиваются только в толстой кишке (*колотиф*). При одновременном вовлечении в процесс тонкой и толстой кишки говорят об *илеоколотифе*. Кроме того, описаны случаи первичного поражения легких (пневмоническая разновидность брюшного тифа), почек (нефротиф), мягких мозговых оболочек (менинготиф), гортани (ларинго-

тиф) с основной локализацией процесса в перечисленных тканях и органах.

Структурные изменения, возникающие в лимфатическом аппарате кишечника, носят циклический характер и разделяются на пять стадий: 1) стадия мозговидного набухания; 2) стадия некроза; 3) стадия образования язв; 4) стадия чистых язв; 5) стадия заживления язв.

Стадия мозговидного набухания характеризуется увеличением в объеме пейеровых бляшек (групповых лимфатических фолликулов) и солитарных фолликулов, в результате чего они (в норме малозаметные) выступают над уровнем слизистой оболочки (рис. 71). На их поверхности образуются борозды и извилины. На разрезе они сочные, выделяются серо-красным

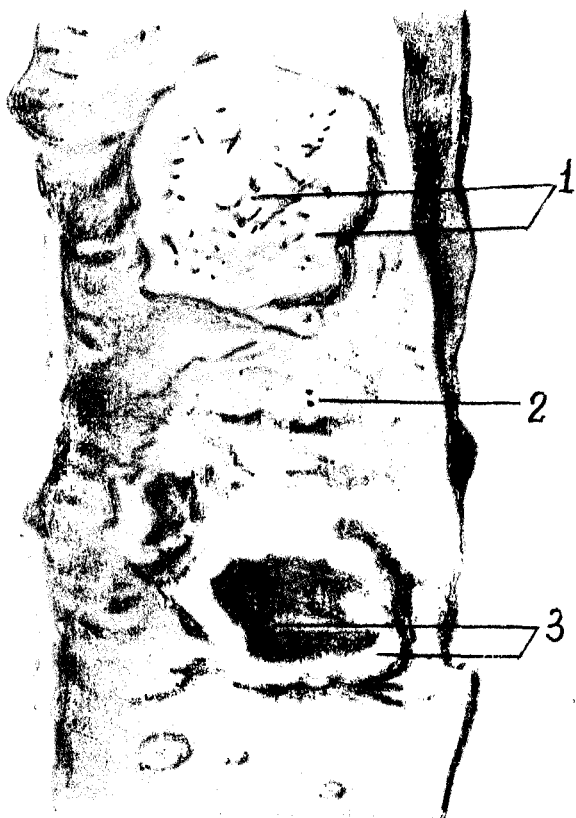


Рис. 71. Брюшной тиф. Стадия мозговидного набухания пейеровой бляшки (1) и солитарного фолликула (2), некроз пейеровой бляшки (3).

цветом, и напоминают вещество мозга ребенка (отсюда и название — мозговидное набухание). В основе мозговидного набухания лежит пролиферация моноцитов, гистиоцитов и ретикулярных клеток. Размножаясь, эти клетки вытесняют лимфоциты. Большая часть пролиферирующих клеток превращается в крупные клетки со светлыми ядрами, фагоцитирующие брюшнотифозные палочки. Эти макрофаги, называемые брюшнотифозными клетками, формируют в пейеровых бляшках и солитарных фолликулах *брюшнотифозные гранулемы*, которые являются центрами некротизации. Благодаря пролиферации крупных тифозных клеток в лимфатических сосудах глубоких слоев стенки кишечника (вплоть до серозной оболочки) создаются благоприятные условия для развития перфорирующих язв.

Стадия некроза (конец 1-й и начало 2-й недели) характеризуется некротизацией набухших лимфатических образований. В одних случаях некроз охватывает сразу основную массу бляшки и фолликула (секвестрирующая форма), в других — отдельные участки. Некроз начинается в поверхностных слоях с последующим углублением процесса вплоть до серозной оболочки. В этой стадии лимфатический аппарат кишечника выглядит грязно-серым или в случае имбибиции желчью — зеленовато-желтым. Иногда на поверхности пейеровых бляшек определяется фибринозный выпот, вследствие чего поверхность приобретает серый цвет (экссудативно-язвенная форма брюшного тифа). В этот период пролиферация тифозных клеток с образованием тифозных гранул затихает. Вокруг некротических масс возникает демаркационное воспаление.

В *стадии образования язв* (конец 2-й и начало 3-й недели) наблюдается отпадение некротических масс с формированием язв. При секвестрирующей форме некроза отпадение происходит быстро и в значительном объеме, при очаговых некрозах — медленнее и менее заметно. При отторжении омертвевшей ткани обнажаются глубокие слои слизистой и подслизистой оболочек, в том числе кровеносные сосуды. По мере разворачивания язвенных процессов начинают преобладать неспецифические явления — лейкоцитарная инфильтрация, развитие грануляционной ткани.

В *стадии чистых язв* (конец 3-й и начало 4-й недели) заканчивается отторжение некротических участков (рис. 72). Дно язвы, освободившееся от обрывков некротизированной ткани, становится чистым и гладким. Просвечивает пласт кольцевидной мускулатуры кишки. Язвы располагаются по длиннику кишки, края их ровные, слегка закругленные. В

Рис. 72. Стадия чистых язв при брюшном тифе. Брюшно-тифозная язва (1).



этой стадии возможно развитие опасного осложнения — перфорации стенки кишки.

Стадия заживления (конец 4-й и начало 5-й недели) характеризуется процессами заживления язв, протекающими по общим принципам регенерации. При этом образования рубцов или стеноза не наблюдается. На месте язв спустя несколько месяцев восстанавливается лимфоидный аппарат кишечника, слегка пигментированный.

При abortивном брюшном тифе изменения в лимфатическом аппарате вообще не выходят за пределы первой стадии, и претерпевают в дальнейшем обратное развитие без некроза и образования язв. Помимо специфических изменений, возникающих в пейеровых бляшках и солитарных фолликулах, в них наблюдаются также катаральные изменения, что придает слизистой оболочке кишки розовый цвет.

При брюшном тифе поражается не только кишечник, но и регионарные лимфатические узлы. Они набухают, становятся сочными, полнокровными, напоминая солитарные фолликулы в первой стадии мозговидного набухания (рис. 73).

Микроскопически в регионарных лимфатических узлах наблюдаются диффузная и узелковая гиперплазия клеток ретикулярной стромы, моноцитов и гистиоцитов, а также очаговые некротические процессы. Последние иногда захватывают главную массу лимфатического узла.

Общие изменения, наблюдаемые при брюшном тифе, можно разделить на две основные группы: *специфические и неспецифические*. К первым относятся сыпь, образование брюшнотифозных гранул в различных органах; ко вторым — гиперпластические процессы в органах лимфатической системы и дистрофические изменения в паренхиматозных органах. *Брюшнотифозная сыпь* появляется на коже туловища,



Рис. 73. Лимфаденит брыжейки при брюшном тифе.

особенно на животе, имеет розеолезно-папулезный характер, слегка возвышается над поверхностью кожи и исчезает при надавливании. Микроскопически в элементах сыпи обнаруживается продуктивно-воспалительный процесс. *Брюшнотифозные гранулемы* образуются в селезенке, лимфатических узлах, костном мозге, желчном пузыре, почках, а также в стенке венозных синусов селезенки, в стенке вен кишечника, печени, в ветвях легочной артерии. При их некрозе возможно нарушение целостности сосудистых стенок. При петрификации описываемых узелков формируются так называемые миллиарные флеболиты (венозные камни). Кроме того, закрытие просвета сосудов может привести к очаговым нарушениям кровообращения с развитием мелких инфарктов.

В *печени* образование тифозных узелков связано с пролиферацией эндотелия капилляров печени. При этом наблюдается дисконфлексация печеночных трабекул. Макроскопически печень обычно набухшая, мягкая, на разрезе имеет тусклый вид. При брюшном тифе в задненижних отделах *легких* часто развивается неспецифическая пневмония. В *ткани мозга* наблюдается очаговая глиозная реакция, в нейронах мейснерова и ауэрбахова сплетений тонкой и толстой кишки — дистрофические процессы. Возможно развитие также внутримышечных абсцессов, остеоperiостита, остеомиелита. В *прямых мышцах живота* может возникнуть коагуляционный некроз (ценкеровский некроз).

Клиническая картина определяется степенью тяжести брюшного тифа и наличием осложнений. К *легкой форме* заболевания относится abortивный брюшной тиф, при котором развивается лишь стадия мозговидного набухания лимфатического аппарата кишечника, при полном отсутствии характерных клинических признаков. При брюшном тифе *средней тяжести* в связи с резкой интоксикацией центральной нервной системы у больного наблюдаются апатия, адинамия, возможны потеря сознания, зрительные, слуховые и тактильные галлюцинации, бред. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается глухость тонов сердца, склонность к коллапсам. Развивается также гепатолиенальный синдром.

При *тяжелой форме* брюшного тифа наблюдаются гиперпирексия и геморрагический синдром. На коже и слизистых оболочках появляются множественные петехии, экхимозы в сочетании с розеолезными высыпаниями. У таких больных могут возникать носовые, кишечные, маточные кровотечения, макрогематурия, кровоизлияния в легкие. Особенно-

стью течения брюшного тифа являются рецидивы, возникающие в поздние сроки заболевания (на 3—4-й неделе).

К осложнениям брюшного тифа относятся коллапс, кишечные кровотечения, возникающие на 18—25-й день заболевания. В более ранние сроки (9—15-й день) может произойти перфорация брюшнотифозных язв и желчного пузыря (при брюшнотифозном холецистите) с развитием перитонита. Причиной перитонита может быть также некроз брыжеечных лимфатических узлов, абсцесс и инфаркт селезенки, тифозный сальпингит. К редким осложнениям относятся брюшнотифозный холангит и воспаление половых органов. Опасным осложнением является токсико-инфекционный шок с развитием ДВС-синдрома.

САЛЬМОНЕЛЛЕЗ

Сальмонеллез — это острое инфекционное заболевание, при котором преимущественно поражается желудочно-кишечный тракт.

Этиология и патогенез. Возбудителем сальмонеллеза являются микроорганизмы, относящиеся к роду *Salmonella*, семейства кишечных. В патологии человека наибольшее значение имеют *Salmonella typhi murium*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella cholerae suis*. Источником инфекции являются различные животные: рогатый скот, свиньи, лошади, собаки, кошки, грызуны, домашняя птица (особенно водоплавающая). Заражение человека происходит при употреблении в пищу инфицированного мяса крупного рогатого скота, а также мяса и яиц домашней птицы. Имеет значение употребление других пищевых продуктов, хранящихся на складах и инфицированных сальмонеллами, выделенными грызунами с фекалиями и мочой. Источником инфекции может быть также больной человек или носитель сальмонелл. Имеются предположения о возможности передачи инфекции воздушно-пылевым путем.

В сложном патогенезе сальмонеллеза роль пускового механизма выполняют живой возбудитель и его токсины. Сальмонеллы, попав в просвет тонкой кишки, внедряются в энтероциты и передвигаются от щеточной каемки к основанию эпителиальных клеток в лизосомных вакуолях. В результате внедрения сальмонелл в энтероциты и выделения ими ряда ферментов (декарбоксилаза, протеаза, муциназа и др.) нарушается проницаемость кишечного барьера, что делает возможным всасывание продуктов жизнедеятельности и распада сальмонелл. При попадании возбудителя в собственную пла-

стинку слизистой оболочки тонкой кишки сальмонеллы захватываются нейтрофилами и макрофагами, размножаются в них и гибнут. При гибели фагоцитов высвобождаются медиаторы воспаления (кинины, гистамин, серотонин и др.). В энтероцитах при контакте с токсином, выделяемым сальмонеллами, возникают сложные молекулярные изменения в мембранных структурах, что ведет к нарушению проницаемости клеточных мембран.

Патологическая анатомия. Различают следующие клинико-анатомические формы сальмонеллеза: 1) гастроинтестинальную, 2) генерализованную, 3) бактерионосительство (острое, хроническое, транзиторное). Описаны три варианта *гастроинтестинальной формы* сальмонеллеза: *гастритическая, гастроэнтеритическая, гастроэнтероколитическая*. *Генерализованная форма* инфекции протекает по двум вариантам: *тифоидному и септикопиемическому*.

При гастроинтестинальной форме сальмонеллеза воспалительный процесс развивается в желудке, тонкой или толстой кишке (чаще поражается тонкая кишка). Визуально кишечник паразитически расширен, серозная оболочка его покрыта фибринозным налетом, гиперемирована с мелкими кровоизлияниями. Просвет тонкой кишки заполнен кашицеобразной массой с примесью зеленоватой слизи. При острейших формах сальмонеллеза содержимое кишечника становится более жидким и мутным за счет примеси слущенного эпителия. В желудке обнаруживается буроватая жидкость. Микроскопически в кишечнике отмечаются отек слизистой оболочки, гиперемия, десквамация эпителия, кровоизлияния, поверхностные некрозы, мелкие эрозии и неспецифическая клеточная инфильтрация. При выраженных нарушениях сосудистой проницаемости развивается геморрагическое воспаление. Лимфатический аппарат кишечника и лимфатические узлы брыжейки набухшие, полнокровные. По мере прогрессирования болезни нарастает полнокровие вен, развивается их парез с диапедезными кровоизлияниями в слизистую оболочку. Возникает тромбоз вен и лимфатических сосудов с развитием дистрофических и некробиотических процессов в слизистой оболочке. Наблюдаются ее изъязвление, гиперсекреция слизи, слущивание эпителия. Строма слизистой оболочки инфильтрирована большим количеством лимфоцитов и плазмоцитов. Иногда развивается картина геморрагического некроза. Регионарные узлы набухшие за счет отека, полнокровия и пролиферации лимфоцитов. В паренхиматозных органах возникают дистрофия, стазы, диапедезные кровоизлияния.

Генерализованная септическая форма сальмонеллеза ха-

рактируется минимальными изменениями в кишечнике и появлением мелких кровоизлияний в области пейеровых бляшек. На первый план выступают септические явления, сопровождающиеся образованием множественных очагов нагноения в различных органах и тканях. Развиваются абсцедирующая пневмония, нефрит, гнойный менингит, эндокардит. Выраженная интоксикация становится причиной сильно выраженных дистрофических процессов в печени, почках, сердце. Для септической формы сальмонеллеза характерна также реактивная гиперплазия моноцитов, гистцитов и ретикулярных клеток в лимфатическом аппарате кишечника.

Клиническая картина определяется формой сальмонеллеза. При гастроинтестинальной форме доминируют диспепсические симптомы, интоксикация, лихорадка, рвота, схваткообразные боли в животе, понос, озноб, повышение температуры тела, эксикоз.

При гастроэнтероколитическом варианте присоединяются боли внизу живота схваткообразного характера. Испражнения в разгар заболевания становятся скудными и состоят из мутной зеленой слизи, иногда с примесью крови. Генерализованная форма сальмонеллеза характеризуется относительной длительностью лихорадочного периода и преобладанием в клинической картине симптомов интоксикации.

ДИЗЕНТЕРИЯ

Дизентерия — это острое инфекционное заболевание с преимущественным развитием воспалительных и деструктивных процессов в толстой кишке.

Этиология и патогенез. Строго определенного возбудителя нет. Болезнь связывают с целой группой бактерий рода Шигелла, из которых наиболее важное значение имеют четыре вида: бактерии Григорьева — Шига — Крузе, Флекснера, Штуцера — Шмитца и Зонне. В качестве возбудителей дизентерии описаны также паратифозная бацилла, синегнойная палочка, протей, гемолитический стрептококк, стафилококк и др. Следовательно, дизентерия представляет собой тип реакции организма в условиях воздействия достаточно разнообразных микробиологических факторов. Дизентерия наблюдается как у взрослых, так и у детей в виде спорадических случаев или эндемий. Заболеваемость дизентерией повышается в летне-осенний период, что объясняется употреблением за-

грязненных фекалиями ягод, овощей, фруктов, необеззараженной воды.

Для дизентерии характерен фекально-оральный механизм передачи инфекции. Возбудитель, выделяясь из организма больного или носителя с содержимым кишечника, может загрязнять различные объекты. При этом распространение дизентерии происходит контактно-бытовым, водным или пищевым путем. Переносчиком инфекции могут быть мухи, в кишечнике или на поверхности тела которых возбудители дизентерии сохраняют жизнеспособность в течение 2—3 дней.

Основное значение в патогенезе дизентерии придают токсинам возбудителя, освобождающимся под влиянием кислого желудочного сока. Все шигеллы содержат эндотоксины, а вид Григорьева — Шига и экзотоксин. Эндотоксины могут действовать: 1) непосредственно на слизистую оболочку — проникая внутрь эпителиальных клеток, шигеллы вызывают их деструкцию и десквамацию. Кроме того, возбудитель действует на нервные окончания сосудов и рецепторы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, то есть обладает вазонейропаралитическим свойством; 2) всасываясь, токсины оказывают влияние на внутренние органы и различные отделы нервной системы.

Экзотоксины оказывают выраженное нейротропное действие. При выделении токсинов возможно поражение почек и толстой кишки.

Патологическая анатомия. При дизентерии развиваются локальные и общие изменения. Местные изменения возникают главным образом в слизистой оболочке толстой кишки с развитием инфекционного колита, в течении которого выделяют четыре стадии:

- первая характеризуется катаральным воспалением слизистой оболочки толстой кишки;
- во второй воспалении приобретает дифтерический характер;
- в третьей стадии образуются язвы;
- в четвертой стадии возникают регенераторные процессы с заживлением язв.

Первая стадия — катарального колита (продолжительность 2—3 дня) — характеризуется набуханием и гиперемией слизистой оболочки, которая покрывается большим количеством слизи (ослизнение). Вскоре некротизированная слизистая оболочка покрывается *фибринозным* или *фибринозно-гнойным экссудатом*, вследствие чего она в этих местах приобретает грязно-серый цвет.

В большинстве случаев при дизентерии поражается только

толстая кишка, а именно дистальная ее часть — прямая, сигмовидная, нисходящая, поперечная ободочная. Нередки случаи когда фибринозный налет покрывает весь тракт толстой кишки. Пищевод, желудок и тощая кишка поражаются в исключительно редких случаях. При дизентерии наблюдается резкий спазм мышечной стенки толстой кишки. Вот почему при пальпации живота кишечник прощупывается в виде плотных болезненных тяжей. На поперечном разрезе в связи с этим обнаруживается значительное сужение просвета кишки или ее полное спадение. Это состояние кишечника дает право говорить о дизентерии как о *кровоавом спастическом запоре*, а не о поносе. К тому же каловые массы представлены в виде кровянистой слизи. При микроскопии в первом периоде обнаруживаются гиперсекреция слизи, гиперемия, отек слизистой оболочки, лейкоциты.

Во *второй стадии* на поверхности слизистой появляется фибринозный или фибринозно-гнойный экссудат, пропитывающий также часть слизистой оболочки, в которой отмечаются дистрофические и некробиотические изменения (рис. 74). Подслизистый слой отекает, за счет чего наблюдается утолщение стенки кишки. Отмечается дистрофия нейронов мейсснера и ауэрбахова сплетений. На 2—3-й неделе фибринозный налет все более обогащается лейкоцитами, часть его отпадает в просвет кишки, часть подвергается аутолизу. В связи с этим возникают дефекты слизистой оболочки.

В *третьей стадии* образуются язвы, глубина которых обычно ограничивается слизистой и подслизистой оболочками (рис. 75). Иногда язвы могут сливаться, образуя сплошные язвенные поля. Края язв крутые, подрытые. Очень редко наблюдается перфорация язв. Чаще всего, если и развивается перитонит (серозный, серозно-фибринозный, фибринозно-гнойный), речь идет о так называемых *микрперфорациях*, то есть о проникновении кишечной флоры в брюшину по лимфатическим сосудам. Еще более редки аррозии кровеносных сосудов с *внутрикишечными кровотечениями*.

Четвертая стадия характеризуется регенеративными процессами. Вначале происходит закрытие дна язвы эпителием прилежащих интактных участков слизистой оболочки. Затем этот эпителий пролиферирует в глубину бывшего дефекта, дает зачаток либеркюновых желез. Параллельно развивается ретикулярная строма. Регенерация обычно завершается полным восстановлением слизистой оболочки. При глубоких и обширных язвенных процессах регенерация протекает длительно с рубцеванием слизистой оболочки и подслизистого слоя. Могут



Рис. 74. Фибринозное
воспаление слизистой
оболочки толстой кишки
при дизентерии.



Рис. 75. Образование
язв в толстой кишке при
дизентерии.

возникать атипизм, атрофия и полипозные разрастания слизистой оболочки. Редко образуются стриктуры кишки.

Дизентерия не всегда протекает по описанным стадиям. Наблюдаются случаи, когда развиваются лишь катаральные изменения (*катаральная форма*). Однако клинически они протекают остро с выраженными явлениями интоксикации. При этих формах быстро нарастают нарушения углеводного обмена, водно-солевого баланса, с развитием дегидратации, комы и смерти. Сравнительно редко встречается форма дизентерии, при которой изъязвления возникают в результате *обычного нагноения слизистой оболочки кишки*, без предшествующего дифтеритического воспаления. Одна из разновидностей дизентерии — *гангренозная форма*, при которой все изменения нарастают чрезвычайно быстро, причем на первый план, при более слабой выраженности экссудативных воспалительных процессов, выступают проявления влажной гангрены: дряблая кишка приобретает темный, почти черный цвет. Эта форма встречается редко и возникает в результате присоединения анаэробной инфекции.

Своеобразной разновидностью является *фолликулярная дизентерия*, при которой все изменения локализуются только в фолликулах. Сущность процесса заключается в нагноении и изъязвлении фолликулов слизистой оболочки кишки с последующим их вскрытием на поверхность слизистой. При этом маленькое отверстие на поверхности и распространение гнойного процесса по плоскости создают картину своеобразного внутристеночного гнойного процесса. Уклонение в ту или другую сторону в течении дизентерии может заключаться также в том, что второй (язвенный) период затягивается, регенерация протекает вяло или прерывается обострениями с глубокими некрозами. Последствия длительного незаживления — это многочисленные и грубые рубцовые изменения в стенке толстой кишки, полипоз, пигментация слизистой оболочки.

Со стороны организма — картина маразма, развитие отеков, напоминающих отечную болезнь. Возможны общий амилоидоз, гидронефротический нефроз. При дизентерии *изменения в других органах* не представляют чего-либо характерного. Незначительно увеличиваются селезенка и забрюшинные лимфатические узлы. В почках, миокарде, печени, нервной системе обнаруживаются дистрофические изменения различной интенсивности. Иногда в печени возникают милиарные некрозы. Наблюдаемые при дизентерии артриты носят серозный характер, стерильны и имеют аллергическое происхождение.

Клиническая картина. По клиническому течению дизентерию разделяют на острую, хроническую и бактерионосительство. Особенности клинического течения определяются состоянием макроорганизма, видом возбудителя и зависят от характера и сроков начала лечения. Наиболее тяжело протекает дизентерия, возбудителем которой являются шигеллы Григорьева — Шига — Крузе. Острая дизентерия имеет четыре клинические формы: *колитическую, гастроэнтероколитическую, гипертоксическую и стертую*. Болезнь начинается остро с резким повышением температуры, головной болью. К основным клиническим проявлениям относятся понос со слизью, боли по ходу кишечника. При гипертоксической форме на первый план выступают признаки интоксикации вплоть до развития токсической энцефалопатии, токсико-инфекционного шока. Хроническая дизентерия протекает в виде двух форм: *рецидивирующей и непрерывной*. Бактерионосительство — наиболее частый вариант дизентерийного инфекционного процесса. Его следует рассматривать как субклиническую форму носительства, так как при гистологическом изучении биопсий слизистой оболочки кишечника и при иммунологических исследованиях обнаруживаются признаки инфекционного воспалительного процесса.

Осложнения. Редким, но наиболее грозным осложнением является перитонит. Может развиваться также инвагинация кишечника вследствие упорных поносов и его спазма. Описаны также такие осложнения, как полиартриты, нефриты, иридоциклиты, полиневриты, токсические гепатиты.

ОСОБО ОПАСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ХОЛЕРА

Холера — это острое инфекционное заболевание, которое характеризуется поражением желудочно-кишечного тракта, нарушением водно-солевого обмена и безвоживанием организма. Холера относится к группе антропонозов, чрезвычайно контагиозна и является особо опасной инфекцией. В настоящее время описаны две формы холеры: классическая (азиатская) и холера Эль-Тор.

Этиология. Возбудителем азиатской холеры является вибрион Коха, а холеры Эль-Тор — вибрион Эль-Тор (рис. 76), которые постоянно обнаруживаются в испражнениях и рвотных массах больных, содержимом желудочно-кишечного тракта и в желчи. Вибрион Эль-Тор по сравнению с вибрионом

Кожа вызывает более легкие формы заболевания, с меньшей летальностью.

Холерный вибрион продуцирует энтеротоксин — холероген, представляющий собой белок, в котором выделяют два иммунологически различающихся фрагмента.

Место размножения возбудителя холеры — кишечник человека, источником инфекции является человек — больной или вибриононоситель. В последние годы установлено, что средой обитания, размножения и накопления вибриона Эль-Тор могут быть гидробионты открытых водоемов. В механизме передачи инфекции главную роль играет проникновение холерных вибрионов в желудочно-кишечный тракт с зараженной водой или с пищевыми продуктами. Не исключается и контактный путь заражения. Распространяется холера в виде эпидемий и пандемий.

Патогенез недостаточно ясен. Наиболее принята теория, согласно которой вибрионы холеры, попав в желудочно-кишечный тракт, размножаются интенсивно в просвете тонкой кишки. Процесс размножения и разрушения холерных вибрионов сопровождается выделением большого количества энтеротоксина, под действием которого эпителий слизистой оболочки секретирует большое количество изотонической жидкости. Гиперсекреция жидкости развивается при взаимодействии холерогена с ферментными системами энтероцитов. Важнейшим фактором является активация в них аденилатцикла-



Рис. 76. Ультраструктура холерного вибриона Эль-Тор (Алиев Б., 1980).

зы, что приводит к повышению синтеза циклического 3,5- аденозинмонофосфата, уровень которого определяет объем секреции кишечного сока. При этом блокируется «натриевый насос» клетки, что нарушает обратное всасывание жидкости из просвета кишки. Обильная секреция жидкости и нарушение ее обратного всасывания обуславливают развитие профузной диареи.

Важным звеном в патогенезе холеры является развитие острой изотонической дегидратации, что сопровождается уменьшением массы циркулирующей крови (гиповолемии), снижением артериального давления, гемодинамическими расстройствами и нарушением тканевого метаболизма. Это в свою очередь приводит к развитию острой почечной недостаточности с выраженной олигурией, к нарушению функционального состояния ряда важнейших систем организма. Кроме того, при холере наблюдается потеря электролитов: калия, натрия, хлора. Так, потеря калия может достигать 1/3 его содержания в организме, что обуславливает нарушение функции миокарда, тубулярного аппарата почки, парез кишечника с резкой мышечной слабостью. Отмечается нарастающая олигурия.

Согласно теории Санарелли, вибрионы поступают в кишечник не прямо, а гематогенным путем. Входными воротами являются при этом миндалины носоглоточного кольца, где вибрионы размножаются, а затем поступают в кровеносное русло. Само поступление вибрионов в кишечник разделяется на две фазы: 1) гематогенное занесение вибрионов в толщу стенки кишки, 2) последовательное выделение вибрионов в просвет кишечника. Клинический синдром холеры рассматривается как аллергическая реакция кишечника, сенсibilизированного вибрионом. При этом роль разрешающего фактора играет не сам вибрион, а кишечная палочка. Следовательно, механизм развития кишечных явлений при холере, по мнению Санарелли, не прямой энтерогенный, а невrogenно-гематогенный.

Патологическая анатомия. В зависимости от характера, структурных изменений и клинического течения различают три стадии в развитии холеры: 1) холерный энтерит, 2) холерный гастроэнтерит, 3) алгидный период. При *холерном энтерите* наблюдается картина серозно-геморрагического воспаления стенки тонкой кишки. Отмечаются отек и гиперемия в слизистой оболочке, очаги кровоизлияния, гиперсекреция слизи. При *холерном гастроэнтерите* в процесс вовлекается желудок, в слизистой которого развивается картина серозно-геморрагического воспаления. В *алгидном периоде* изменения наиболее выражены. В слизистой оболочке тонкой кишки ди-

строфические изменения нарастают, эпителиальные клетки вакуолизируются, теряют микроворсинки, часть из них десквамируется. Слизистая оболочка инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами. Больные чаще умирают в алгидном периоде. Вид умерших весьма характерен. Наблюдаются значительное исхудание, особенно лица, западение щек и глаз при выступающем носе и подбородке, зубы стиснуты, живот втянут, контуры мышц очень рельефны, резко выражено окоченение всей мускулатуры трупа. В связи с этим умерший выглядит очень сильным, мускулистым субъектом, не будучи таковым фактически («поза гладнатора»). При осмотре различных тканей отмечается чрезвычайное обеднение их водой, кожа сухая, морщинистая, особенно на пальцах рук («рука прачки»). Пальцы согнуты и находятся в положении, напоминающем «руку акушера». Мышцы плотные и темные. Серозные листки сухие и покрыты тонким слизевидным налетом, напоминающим мыльную скользкую смазку, в силу чего с рук, соприкасающихся с ним, тянутся в большом количестве тонкие нити.

У больных холерой наблюдаются сгущение жидкости в серозных полостях, сгущение крови (ангидремия), о чем свидетельствует также увеличение количества эритроцитов в периферической крови (полицитемия).

По мере прогрессирования процесса патологоанатомические изменения в кишечнике нарастают. Отмечается резкое вздутие кишечника, его стенка резко отечна, гиперемирована, разрыхлена, часто с кровоизлияниями. Пейеровы бляшки набухшие. Наблюдаются также налеты на слизистой оболочке кишечника — «холерно-дизентерический процесс», на верхушке складок слизистая окрашена желчью.

Содержимое кишок обильное и имеет вид рисового отвара беловатого цвета или цвета мясных помоев, в котором обнаруживается множество слущенных эпителиальных клеток, слизи, масса вибрионов. Стул бесцветный. В слизистой оболочке кишечника отмечается массовая десквамация эпителия ворсин и либеркюновых желез, в связи с чем ворсины, лишенные эпителиального покрова, напоминают отцветшие головки одуванчика.

Из других патологоанатомических находок следует отметить: 1) значительное расширение желчного пузыря и катаральные изменения в его слизистой. Желчь прозрачная и светлая («белая желчь»); 2) общий паралич сфинктеров (анус свободно пропускает два пальца); 3) дистрофические, некробиотические изменения нервных клеток в головном и спинном мозге; 4) отек, кровоизлияние и дезинтеграция в нервных узлах сердца, сердце дряблое; 5) некротический нефроз — поч-

ки набухшие, полнокровные, паренхима их выбухает из-под капсулы; 6) уменьшение селезенки, с образованием морщинистой капсулы в связи с уменьшением массы крови (потеря воды); стенка центральных артерий гомогенизирована, эндотелий десквамирован; 7) легкие бледные, суховатые, иногда сочные с очагами кровоизлияний. Возможно развитие бронхопневмонии с вибрионами в экссудате. При этом фибрин обнаруживается в небольшом количестве. Наблюдаются некроз и слушивание клеток эндотелия.

Клиническая картина. Холера характеризуется симптомами острейшего гастроэнтерита: профузная диарея, рвота, боли в животе. За этими явлениями быстро следует коллапс: кожа больных принимает синеватый цвет, теряет свой тургор, становится дряблой. Температура снижается до 35° (отсюда название алгидный — холодный период). Глаза западают, появляются судороги. Иногда в алгидном периоде преобладает картина коллапса, а внешние проявления гастроэнтерита отсутствуют.

Осложнения холеры разделяются на специфические и неспецифические. К специфическим осложнениям относятся холерный тифоид и постхолерная уремия. В настоящее время холерный тифоид рассматривается как гиперергическая реакция на повторное внедрение вибрионов. Температура поднимается до 40° как у лихорадящего или коматозного больного. Основные патологоанатомические изменения локализуются в толстой кишке, в которой развивается дифтеритическое воспаление (дифтеритический колит). Отмечается также увеличение селезенки с развитием на фоне гиперплазии пульпы инфарктов. В печени появляются очаги некроза, связанные с тромбозом междольковых сосудов. В почках наблюдается картина подострого экстракапиллярного гломерулонефрита и некротического нефроза, что приводит к уремии при холерном тифоиде. Развитие другого осложнения — постхолерной уремии — связано с появлением множественных инфарктоподобных некрозов в корковом веществе почек.

Из неспецифических осложнений холеры следует назвать пневмонию, абсцессы, флегмону, рожу, сепсис.

Причина смерти больных холерой — обезвоживание, кома, уремия, интоксикация.

ЧУМА

Чума — острейшее инфекционное заболевание с тяжелой интоксикацией и развитием характерных воспалительных процессов в коже, лимфатических узлах, легких.

Относится к особо опасным инфекциям (карантинным, конвенционным).

Этиология и патогенез. Возбудитель чумы — *Yersinia pestis*, относится к группе возбудителей геморрагических септицемий. Спор не образует. Основные носители чумы — грызуны (тарбаганы, серые и красные сурки, песчанки, малый суслик), которые обеспечивают непрерывное течение эпизоотий в очагах и являются тем самым резервуаром возбудителя чумы. Ко второстепенным носителям, которые не играют самостоятельной роли в сохранении инфекции в природе относятся домовые мыши, обыкновенные полевки, крысы. Из домашних животных чумой болеют верблюды и кошки. Высоко восприимчивы к чуме и люди. В связи с указанным заболевание чумой регистрируется преимущественно среди населения, проживающего на территории природных очагов чумы, располагающихся в пределах пустынь и полупустынь Центральной Азии. В Узбекистане многочисленные очаги чумы находятся в Бухарской и Кашкадарьинской областях.

Заражение происходит трансмиссивным, контактным, алиментарным и аспирационным путями, а также через вторично загрязненные объекты. Большую роль в трансмиссивной передаче инфекции от грызунов к человеку играют блохи-эктопаразиты различных диких грызунов. Заражение человека может произойти и при непосредственном контакте с грызунами и больными верблюдами (снятие шкур, разделка туш верблюда). Особую опасность представляют люди, болеющие первичной или вторичной чумной пневмонией, так как в мокроте, выделяемой больными, содержится огромное количество чумных микробов. Определенная роль в развитии эпидемии чумы на территории природных очагов принадлежит биологическим факторам (эпизоотии чумы среди грызунов, вирулентность возбудителя, обилие блох). Кроме того, имеют значение социально-экономические факторы: например, близость жилья к природным очагам чумы, профессия, санитарно-гигиенический и культурный уровень населения.

Первоначальная локализация процесса определяется главным образом входными воротами возбудителя. Кожа и слизистая оболочка обладают слабой барьерной функцией в отношении чумной палочки и на месте внедрения возбудителя может наблюдаться реакция с образованием первичного аффекта. Развитие чумы можно разделить на три фазы: 1) лимфогенный перенос возбудителя от места проникновения до лимфатических узлов, 2) бактериемия — распространение микробов из лимфатических узлов до кровеносного русла; 3) септицемия — генерализация инфекции.

В патогенезе чумы особо важное значение имеют быстро

наступающее размножение и распространение огромного количества микробов, локализация их около сосудов, раннее проникновение в кровеносное русло с развитием тяжелой интоксикации.

Ведущая роль в течении болезни принадлежит поражению сосудистого аппарата: капилляров, крупных кровеносных сосудов, в первую очередь вен, нарушению свертывающей системы крови с преобладанием фибринолиза. Одной из особенностей патогенеза чумы является склонность процесса к рецидивам, что связано с длительным сохранением возбудителя в лимфатических узлах. При аэрогенном заражении микробы через бронхи и бронхиолы проникают непосредственно в альвеолы, что и ведет к развитию чумной пневмонии. Бактериемия и генерализация процесса возникают гораздо быстрее, чем при бубонной форме чумы.

Патологическая анатомия. В основе патологоанатомических изменений, развивающихся при чуме, лежит острое, геморрагическое воспаление с неудержимым размножением в тканях чумного микроба. В зависимости от локализации процесса и клинического течения чумы выделяют следующие формы: 1) кожная, 2) кожно-бубонная, 3) бубонная, 4) первично-легочная, 5) вторично-легочная, 6) кишечная, 7) генерализованная (первично-септическая и вторично-септическая).

Кожная форма чумы. Первичные изменения развиваются в месте внедрения возбудителя. Сначала появляется красная точка, напоминающая укусы блохи. В дальнейшем краснота нарастает, эпидермис в центре красного пятна приподнимается с образованием пузырька, наполненного гнойно-геморрагическим экссудатом, с большим количеством чумных палочек (первичная фликтена). Иногда пустулы сливаются, образуя конгломерат, подвергающийся некрозу с образованием язвы (первичный аффект).

Бубонная форма. Воспалительный процесс развивается в лимфатических узлах, расположенных по пути распространения инфекта, с развитием острейшего геморрагически-некротического лимфаденита. Бубоны появляются уже в 1-й день, чаще — в паховой и бедренной областях. У детей бубоны локализируются обычно в подмышечной области.

Патогенетически принято различать: 1) первичные бубоны первого порядка, представляющие собой поражение регионарных лимфатических узлов; 2) первичные бубоны второго порядка, возникающие при поражении смежных лимфатических узлов (близлежащие к регионарному узлу), вовлеченные в воспалительный процесс при лимфогенной диссеминации

Рис. 77. Чумной бубон в области шеи и угла челюсти.



возбудителя); 3) вторичные или гематогенные бубоны, появляющиеся в процессе гематогенной генерализации инфекции.

Бубоны по величине равны куриному яйцу или яблоку средних размеров. Иногда они достигают больших размеров и отличаются тестоватой консистенцией. Кожа над бубоном напряжена, лоснится, обычно подвижна и в некоторых случаях подвергается изъязвлению. На разрезе лимфатические узлы увеличены, ткань их набухшая, мягкая, темно-красного цвета. Клетчатка, окружающая лимфатические узлы, представляет собой геморрагически инфильтрированную отечную ткань (периаденит). Иногда в лимфатических узлах обнаруживаются различной величины очаги некроза. При относительно доброкачественном течении процесса наблюдается переход некротического лимфаденита в фазу гнойного расплавления. Следовательно, бубоны представляют собой картину острейшего геморрагически-некротического лимфаденита и периаденита (рис. 77). При микроскопии в ткани лимфатических узлов определяются большое количество чумных микробов, масса крови, небольшие островки лимфоидной ткани, в которых среди сохранившихся клеток можно видеть очаги некробиоза. Окружающая ткань пронизана кровоизлияниями,

резко отечна и содержит большое количество чумных микробов. Формирование бубонов сопровождается бактериемией и токсемией, что обуславливает поражение сердечно-сосудистой, нервной и других важнейших систем организма.

По окончании стадии формирования бубона наступает фаза разрешения, которая может протекать в трех формах: *рассасывание, нагноение, склероз*. При бубонной форме чумы наблюдаются дистрофия миокарда, кровоизлияния в перикард и под эндокард. В стенке сосудов обнаруживаются некрозы, кровоизлияния, воспалительная инфильтрация, пролиферация эндотелия, десквамация его клеток, некроз. В печени — жировая дистрофия с формированием очагов некроза, в надпочечниках — кровоизлияния, некробиоз, скопление микробов. В остальных органах обнаруживаются и дистрофия, и кровоизлияния. Селезенка увеличена в 1,5—2 раза, а в капсуле видны кровоизлияния, обильный соскоб пульпы.

Вторичная чумная пневмония (бронхопневмония) относится к числу опасных осложнений бубонной чумы и имеет характер бронхопневмонии. Очаги воспаления носят серозно-геморрагический характер и располагаются под плеврой. В их окружности определяются кровоизлияния и очаги некроза. Может развиваться фибринозный и фибринозно-геморрагический плеврит. Изменения в верхних дыхательных путях слабо выражены (гиперемия, точечные кровоизлияния). Чумная пневмония может осложниться некротическим процессом.

Первичная легочная чума по своему течению является обычно тяжелой и носит чаще очаговый характер (бронхопневмония). Бурное начало и чрезвычайно быстрое развитие процесса, тяжелейшая интоксикация, возникающая на первых этапах заболевания, и смертельный исход являются отличительными признаками этого заболевания.

Очаги чумной пневмонии плотноваты на ощупь, легко пальпируются в виде округлых образований, выбухающих на разрезе. В большинстве случаев в воспалительный процесс вовлекается плевра (фибринозный, фибринозно-гнойный плеврит). В плевральных полостях определяется, но не постоянно, серозный, серозно-гнойный или гнойный экссудат.

Во время чистых эпидемий легочной чумы пневмония носит лобарный характер и макроскопически мало чем отличается от крупозной пневмонии. Обычно поражается одна или несколько долей. Постоянно в воспалительный процесс вовлекается плевра — лобарная плевропневмония.

С поверхности разреза серовато-красного или желтовато-красного цвета стекает мутно-кровянистая или сливкообразная гнойвидная слизистая жидкость, представляющая собой чистую культуру чумного возбудителя.

В развитии чумной лобарной пневмонии выделяют следующие стадии: первая — серозно-геморрагическая экссудация, вторая — лейкоцитарная экссудация, третья — некротические изменения.

В *первой* стадии наблюдаются резко выраженная гиперемия и серозно-геморрагический экссудат в полостях альвеол. В некоторых из них примесь эритроцитов настолько обильна, что выпот производит впечатление внутриальвеолярных кровоизлияний. Скопление чумных микробов обнаруживается в экссудате, вокруг бронхов и под плеврой.

Во *второй* стадии в экссудате начинают преобладать полиморфно-ядерные лейкоциты, которые заполняют полностью альвеолы, в связи с чем он приобретает характер гнояного.

В *третьей* стадии в очагах пневмонии некрозу подвергаются стенки альвеол, их капилляры и клетки экссудата. В фокусах воспаления обнаруживаются только микробы чумы, которые обладают фибринолитическими свойствами, в связи с чем в экссудате не всегда удается обнаружить фибрин. Слизистая оболочка трахеи и крупных бронхов резко гиперемирована, полнокровна, покрыта пенистой, кровянистой жидкостью. В зеве, глотке и миндалинах на фоне гиперемии слизистой оболочки обнаруживаются очаги некроза.

Паратрахеальные и бронхиальные лимфатические узлы увеличены, полнокровны, мягки и сочны. В их синусах локализуется масса чумных микробов.

Септическая форма чумы (первичная и вторичная). В случаях недостаточной барьерной функции регионарных лимфатических узлов (незавершенный фагоцитоз) и усиленного размножения возбудителя в различных органах и тканях развиваются септические формы болезни: 1) первично-септическая, при которой генерализация процесса наступает сразу после заражения; 2) вторично-септическая, развивающаяся на фоне бубонной или первичной легочной чумы.

В первом случае типичные проявления чумы в виде пневмонии и бубонов отсутствуют. Заболевание характеризуется клинико-анатомическими признаками, свойственными сепсису. Диагноз основывается на эпидемических показателях и возможности выделения чумного микроба из крови. При вскрытии обнаруживаются изменения без каких-либо признаков, характерных для чумы.

Первичная кишечная форма чумы проявляется геморрагиями в стенке тонкой и толстой кишки, увеличением регионарных брыжеечных лимфатических узлов, с развитием в них геморрагически-некротического лимфаденита. В содержимом кишечника в большом количестве обнаруживаются чумные палочки.

Клиническая картина. Независимо от клинической формы болезнь начинается внезапно, потрясающим ознобом, сильной головной болью и головокружением, высокой температурой. Сердечная деятельность снижается — пульс становится частым, едва ощутимым, тоны сердца глухие. Лицо делается неподвижным, конъюнктивы гиперемированы, появляется излишняя суетливость, походка становится шатающейся. Внешний вид больного напоминает людей, находящихся в стадии алкогольного опьянения. В наиболее тяжелых случаях черты лица заостряются, оно становится цианотичным и выражает невыносимые страдания. Весьма характерны изменения языка — он обложен белым налетом (меловый язык). У больных отмечается увеличение печени, селезенки. Геморрагические высыпания обычно темно-красные, появляются главным образом на туловище. Перед смертью сыпь приобретает черный цвет (черная смерть).

Кроме описанных симптомов, присоединяются признаки, характерные для той или иной клинической формы чумы. Так, при бубонной форме появляется сильная боль в области бубона, что заставляет больного принимать вынужденное положение. Для первично-легочной чумы характерны сильные боли в груди, кашель с выделением кровянистой мокроты, резко выраженная интоксикация с развитием токсического шока. Аускультативные и перкуторные данные весьма скудны. Септическая форма чумы отличается выраженной интоксикацией с нарушением сознания, возбуждением, бредом, выраженными геморрагическими явлениями. Летальность при чуме очень высокая — 60—90%. При легочной форме чумы она достигает 100%.

Осложнения. К редко встречающимся осложнениям чумы специфического характера относится гнойный менингит с летальным исходом. Могут возникать такие осложнения, как чумной маразм, эндогенная гнойная инфекция. Причиной смерти могут быть септицемия, кахексия, интоксикация, легочные осложнения.

СИБИРСКАЯ ЯЗВА

Сибирская язва (синоним: злокачественный карбункул, злокачественный прыщ, черная болячка) — острое инфекционное заболевание, которое характеризуется тяжелой интоксикацией, поражением кожи, легких, кишечника, с возможным развитием сепсиса. Относится к числу особо опасных инфекций.

Этиология и патогенез. Возбудителем сибирской язвы яв-

ляется сибиреязвенная бактерия, существующая в двух формах — вегетативной и споровой. В живом организме развивается вегетативная форма, вне организма — спороносная форма. Возбудитель сибирской язвы обладает слабой гемолитической, лецитиназной и фосфатазной активностью и выделяет экзотоксин.

Источник инфекции — больные животные, как травоядные сельскохозяйственные, так и дикие. Среди указанных животных сибирская язва наблюдается в виде эпизоотий. Человек тоже восприимчив к этой инфекции, но в отличие от животных не заразен для окружающих. Заражение человека сибирской язвой возможно контактным, аэрогенным, алиментарным и трансмиссивным путями. Чаще наблюдается у лиц определенной профессии, связанных с животноводством, обработкой мехов, шерсти, кожи, у работников боен и т. д.

При контактном пути заражения возбудитель проникает в организм через мельчайшие ссадины и царапинки на коже, что приводит к развитию кожной формы сибирской язвы. Случаи аэрогенного заражения людей регистрируются при обработке шерсти на овчинно-шубных производствах, при использовании сырья, ввозимого из неблагополучных по сибирской язве регионов. Алиментарный путь заражения возможен при употреблении недостаточно термически обработанного мяса и мясных продуктов, полученных от больных животных. Трансмиссивный путь передачи возбудителя возможен через кровососущих насекомых — слепни, мухи-жигалки и др. Следовательно, *входными воротами для сибиреязвенной бактерии могут быть поврежденная кожа, слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта*. Патогенный эффект ее обусловлен экзотоксином, который вызывает развитие токсико-инфекционного шока. Способность сибиреязвенной палочки формировать в живом организме капсулу, является не только ее защитным приспособлением от лизирующего действия тканевых соков и фагоцитоза, но и важным фактором патогенности возбудителя. В распространении инфекции из входных ворот по лимфатическим путям до регионарных лимфатических узлов определенную роль играют макрофаги.

Патологическая анатомия. У человека сибирская язва в зависимости от способа заражения может протекать в виде следующих форм: *кожной, конъюнктивальной, кишечной и легочной*.

При *кожной форме сибирской язвы* патологический процесс чаще развивается на открытых частях тела (лицо, шея, руки, стопы). Визуально на месте внедрения возбудителя через 2—3 дня появляется небольшое красное пятнышко, в цен-

тре которого в последующем образуется конусовидное уплотнение. Через 10—12 ч на вершине этого конуса образуется пузырек, наполненный прозрачной геморрагической жидкостью, после разрыва которого образуются корочки черного цвета. В их окружности наблюдаются резко выраженный отек и краснота. Сибиреязвенный карбункул безболезнен и может достигать нескольких сантиметров в диаметре. В ряде случаев возникают множественные карбункулы, представляющие собой очаги острого серозно-геморрагического воспаления. В области язвы эпидермис и подлежащий слой некротизированы, пропитаны кровью. В прилегающих к карбункулу участках кожи наблюдаются отек различной выраженности, нейтрофильная инфильтрация, кровоизлияния. Экссудат содержит большое количество сибиреязвенных палочек с примесью лейкоцитов. В некоторых случаях отсутствуют признаки фагоцитарной реакции. Иногда наблюдаются некроз сосудистых стенок и тромбоз. Одновременно с появлением карбункула поражаются регионарные лимфатические узлы, в которых развивается картина острейшего серозно-геморрагического воспаления с переходом процесса на окружающую клетчатку (серозно-геморрагический лимфаденит и периаденит с исходом в некроз).

Другой формой поражения кожи при сибирской язве является острый воспалительный отек, напоминающий рожистое воспаление, с вовлечением регионарных лимфатических узлов. Микроскопически в пораженных тканях определяется картина серозно-геморрагического воспаления с массой бактерий.

Таким образом, при описанных типах кожной формы сибирской язвы возникает первичный сибиреязвенный комплекс, складывающийся из первичного поражения кожи (карбункул, отек) и лимфаденита (рис. 78). В случаях прорыва барьера лимфатических узлов сибиреязвенная палочка проникает в кровь и развивается вторичный сибиреязвенный сепсис.

Легочная форма сибирской язвы развивается при вдыхании пылевых частиц, содержащих сибиреязвенные споры. Последние могут оседать в различных частях дыхательных путей, однако их излюбленное место — слизистая оболочка в области бифуркации трахеи. На месте инокуляции появляется карбункул с характерным серозно-геморрагическим и некротическим поражением лимфатических узлов шеи и средостения. Макроскопически слизистая оболочка трахеи и бронхов грязно-красного цвета, тусклая, эрозирована. В легких развивается серозно-геморрагическая пневмония со склонностью к некрозу. В зависимости от объема пораженной ткани

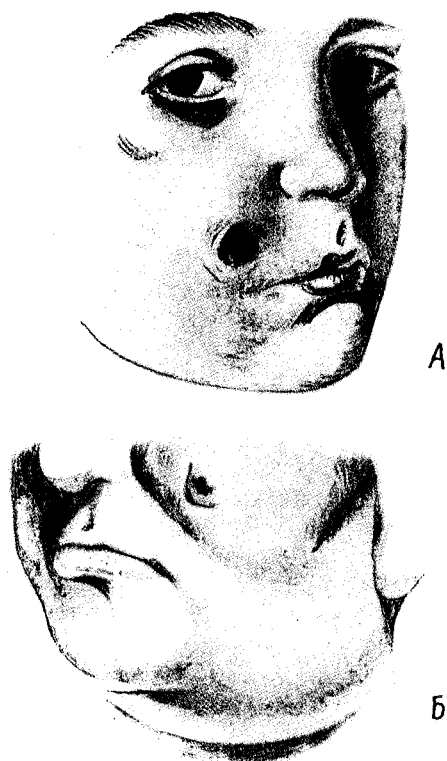


Рис. 78. Сибиреязвенный карбункул щеки (А), регионарный лимфаденит шейных узлов (Б).

пневмония может быть очаговой, сегментарной или долевой. Часто развивается серозно-геморрагический медиастинит и плеврит с накоплением в плевральных полостях серозно-геморрагического экссудата. Бронхолегочные, околотрахеальные и трахеобронхиальные узлы увеличены. Сибиреязвенная пневмония по своей морфологии имеет большое сходство с легочной формой чумы, в связи с чем важное значение приобретает дифференциальное бактериоскопическое исследование.

Кишечная форма сибирской язвы. При алиментарном заражении первичные изменения развиваются в дистальном отделе подвздошной кишки, реже за илеоцекальным клапаном и в желудке. Различают два варианта сибиреязвенного поражения кишечника: *диффузный геморрагический энтерит и язвенная форма.*

При язвенной форме в стенке указанных отделов

пищеварительного тракта появляются первичные карбункулы, которые при развитии в них некротических процессов приводят к образованию язв. При *геморрагическом энтерите* слизистая оболочка тусклая, покрыта сероватым налетом с пятнистыми кровоизлияниями. Брыжеечные лимфатические узлы увеличены и определяются в виде пакетов. Микроскопически во всех слоях стенки выявляется серозно-геморрагическое воспаление с дегенеративно-некробиотическими изменениями в стенке сосудов. В собственной пластинке слизистой оболочки кишки обнаруживаются возбудители.

Сибиреязвенный сепсис может развиться в исходе любой формы сибирской язвы вследствие генерализации процесса, то есть является вторичным. При этом развивается выраженный геморрагический синдром (множественные геморрагии

на коже, слизистых оболочках, очаговые кровоизлияния в различных органах). Обнаруживаемые патологоанатомические изменения характерны для бактериально-токсического шока: темная жидкая кровь, полнокровие внутренних органов, ДВС-синдром, увеличение селезенки с обильным соскобом, апоплексия коры надпочечников. Часто развивается геморрагический менингоэнцефалит с геморрагическим пропитыванием мягкой мозговой оболочки как за счет геморрагического воспаления, так и кровоизлияний (диапедезных и при разрыве сосудов вследствие их некроза). В ткани мозга возникают очаги некроза и кровоизлияния, в стенке сосудов — некротические процессы. Характерно размножение сибиреязвенных бактерий в лимфатических узлах, окружающих сосуды. Нейроны дистрофически не изменены.

Клиническая картина. Кожная форма сибирской язвы разделяется на карбункулезную, эдематозную, буллезную и рожистую разновидности. Наиболее часто встречается карбункулезная. Заболевание начинается с зуда, уплотнения кожи и образования пузырька на месте внедрения возбудителя с последующим образованием карбункула. Состояние больного ухудшается по мере развития карбункула, повышается температура, появляются головная боль, слабость, недомогание. Особенность карбункула — его безболезненность. Нередко в период наиболее выраженных клинических проявлений при кожной форме сибирской язвы в участках кожи с развитой подкожной жировой клетчаткой (веки, передняя и боковая поверхность шеи, передняя поверхность грудной клетки, мошонка) на некотором отдалении от карбункула может развиваться вторичный некроз тканей. Отторжение струпа в этой зоне сопровождается образованием обширных и глубоких дефектов кожи и подлежащих тканей, обезображивающих лицо. При аэрогенном заражении заболевание начинается с потрясающего озноба, резкого повышения температуры, кашля, одышки, боли за грудиной, головной боли, выраженной интоксикации. Аускультативно и перкуторно выявляются изменения в легких, характерные для пневмонии, рентгенологически — изменения конфигурации средостения, смещение пищевода увеличенными лимфатическими узлами. Такое же бурное начало характерно и для кишечной формы сибирской язвы с преобладанием симптомов поражения желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, понос с примесью крови, парез кишечника.

Септическая форма клинически протекает как обычный сепсис, дифференциальный диагноз связан с наличием в крови больного сибиреязвенных палочек.

Осложнения: сибирская язва может осложниться сепсисом, перитонитом, токсико-инфекционным шоком.

ТУБЕРКУЛЕЗ

Туберкулез относится к хроническому инфекционному заболеванию, которое характеризуется развитием гранулематозной реакции с поражением различных систем организма, что обуславливает необычайный полиморфизм клинических и патологоанатомических проявлений. Туберкулез — наиболее распространенное инфекционное заболевание, что связано, с одной стороны, с большой распространенностью возбудителя болезни во внешней среде, с другой — с весьма значительной предрасположенностью человека к туберкулезу.

Этиология и патогенез. Возбудителями туберкулеза у человека являются три типа микобактерий: *Micobacterium tuberculosis* (встречается у человека), *Micobacterium africanum* (промежуточный тип), *Micobacterium bovinus* (бычий тип). Для человека главным образом патогенны человеческий и бычий типы. Источник заражения — больной человек или животное, выделяющие микобактерии во внешнюю среду. Наиболее распространенный путь заражения туберкулезом — аэрогенный. Инфицирование может происходить также через поврежденную кожу, слизистые оболочки дыхательной и пищеварительной систем. В последнем случае заражение происходит при употреблении некипяченого молока коров, больных туберкулезом. Однако одного попадания возбудителя в организм недостаточно для развития заболевания. Имеется целый ряд факторов риска, влияющих на заболеваемость и смертность от туберкулеза. К ним относятся социальные факторы, профессиональные, бытовые (материальная необеспеченность, скученность, недостаточное питание, стрессы, постоянное и длительное пребывание в инфицированной среде), а также сахарный диабет, психические болезни, длительное применение кортикостероидов, иммунодефицит различного генеза (лекарственный, экологический, СПИД и т.д.).

Патогенез туберкулеза сложен. Развитие его складывается из двух основных периодов — первичного и вторичного. *Первичный период* охватывает время от проникновения в организм возбудителя до полного заживления туберкулезного очага и отличается чрезвычайно высокой чувствительностью ткани к возбудителю, что является предпосылкой к развитию токсико-аллергических тромбоваскулитов и генерализации процесса.

Вторичный период туберкулеза развивается спустя неко-

торое время после клинического благополучия и рассматривается в настоящее время как следствие эндогенной реакции старых очагов. Для него характерно развитие патологического процесса в каком-либо одном очаге. Прогрессирование процесса наблюдается лишь в условиях, неблагоприятных для организма.

Микобактерии, попав в организм, не всегда сразу вызывают воспалительный процесс. Формированию очага специфического воспаления может предшествовать период латентного микробизма. Туберкулез сопровождается развитием гуморального и клеточного иммунитета. При развитии реакций гиперчувствительности немедленного типа возникают некроз и экссудативное воспаление. Гранулематоз связан с гиперчувствительностью замедленного типа, при которой sensibilizированные Т-лимфоциты, выделяя лимфокины, способствуют формированию гранулем, усиливают макрофагальную и ферментативную функцию макрофагов, что способствует элиминации микобактерий из организма.

Патологическая анатомия. При внедрении микобактерий в инфицированную ткань развиваются экссудативная реакция и гранулематоз. При чрезвычайной чувствительности организма к возбудителю и отсутствии должной резистентности может развиться первичный очаг творожистого некроза. Сосудистая экссудативная реакция характеризуется очаговым или диффузным выпотом фибрина, лейкоцитов, иногда эритроцитов и на первый взгляд ничем не отличается от обычных экссудативных процессов при различных инфекциях. Могут претерпевать обратное развитие, то есть рассасываться. В большинстве же случаев, что характерно для туберкулеза, экссудат и те ткани, в которых он образуется, подвергаются творожистому некрозу.

Гранулематозная реакция сопровождается формированием туберкулезного бугорка, который представляет собой инфекционную гранулему, по величине сходную с зернышком проса, откуда и происходит ее название — «милиарный бугорок». В построении бугорка участвуют три типа клеток: эпителиоидные, лимфоидные, гигантские клетки Пирогова — Лангханса. Основную массу бугорка составляют эпителиоидные клетки, локализующиеся в центре бугорка. Среди них можно видеть гигантские клетки Пирогова — Лангханса. По периферии бугорка располагаются лимфоидные клетки.

Следует также иметь в виду, что различные реакции тканей на туберкулезные микобактерии обусловлены не только наличием каких-либо особенностей у возбудителя или организма, но и строением органа. Так, туберкулез легких всегда начинается как экссудативный процесс, а в селезенке, поч-

ках, в коже у того же больного развиваются гранулематозные изменения. Экссудативной реакцией обладают также серозные, мозговые и синовиальные оболочки.

Характерной особенностью туберкулезного процесса является его исход в творожистый некроз, который охватывает не только элементы воспалительного происхождения (бугорок или экссудат), но и ту ткань, где разворачивается процесс. Творожистые массы плохо рассасываются. В них наблюдаются всасывание воды, уплотнение, отложение солей извести (петрификация очага). В такой плотной, сухой или петрифицированной массе возбудитель может сохраняться многие годы. Каков бы ни был туберкулезный очаг — бугорок, некроз, экссудат, вокруг него в дальнейшем, как правило, развивается фиброзная капсула. Эта инкапсуляция очага осуществляется как за счет специфической, так и неспецифической грануляционной ткани. В первом случае отграничивающая ткань является продуктом превращения периферической части бугорка. Во втором случае образование капсулы представляет собой обычный процесс рубцевания. В некоторых случаях гранулематозно-рубцовые процессы выступают на первый план, вуалируя специфичность процесса. Иногда неспецифическая гранулематозная и рубцовая ткань настолько сильно разрастаются, что процесс напоминает опухоль. Такой опухолевидный туберкулез особенно часто наблюдается по тракту кишечника, в гортани, носу, коже.

Распространение туберкулеза в организме может происходить различным образом: по лимфатическим и кровеносным путям, по протяжению и соприкосновению (например, с позвоночником на стенку аорты).

Наиболее важным является распространение инфекции по ходу предсуществующих каналов в органах — *интраканаликулярный путь*, например по бронхиальному дереву, по почечным канальцам, через мочеточники в мочевой пузырь. При этом туберкулезный процесс распространяется по току физиологических секретов.

Нередко в процесс вовлекаются целые системы. Так, туберкулез может быть исключительно мезодермальным (поражение урогенитальной системы), энтодермальным (легкие, гортань, кишечник) или мезенхимальным (кости, серозные листки). Между поражением этих систем иногда отмечается даже некоторый антагонизм. В настоящее время все формы туберкулеза разделяются на *первичный, гематогенный и вторичный*.

ПЕРВИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

Первичный туберкулез развивается при первом соприкосновении человека с возбудителем заболевания. Чаще инфицирование происходит в раннем детском возрасте — от 2 до 5 лет, главным образом через дыхательные пути. Реже воротами инфекции является кишечник.

Для первичного туберкулеза характерны также: 1) сенсibilизация организма с развитием аллергии; 2) преобладание экссудативно-некротических изменений; 3) склонность к гематогенной и лимфоидной генерализации; 4) развитие параспецифических реакций в самых разнообразных органах и тканях (васкулиты, серозиты, артриты и др.).

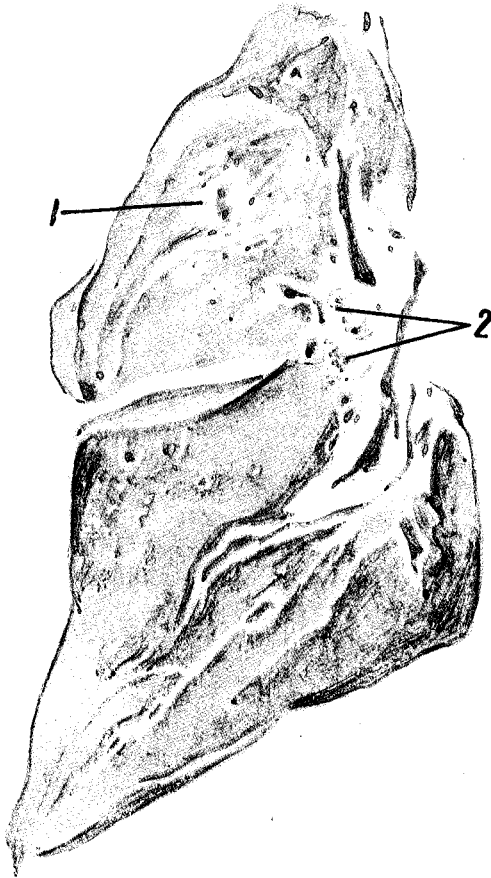
В сердечно-сосудистой системе и паренхиматозных органах они проявляются в виде очаговой или диффузной гистиоцитарной и лимфоцитарной инфильтрации. Возникают также фибриноидные изменения соединительной ткани и стенок артериол. Описано развитие амилоидоза.

Первичный туберкулез характеризуется образованием первичного туберкулезного комплекса, состоящего из *первичного очага (аффекта), лимфангоита и лимфаденита*.

Первичный аффект — это наиболее раннее морфологическое выражение общего заболевания. В легком он представляет собой очаг экссудативного воспаления, то есть пневмонический фокус, который захватывает несколько ацинусов, 1—2 дольки. Реже в процесс может вовлекаться сегмент или доля. Располагается первичный аффект преимущественно в субплевральной области, реже на верхушке легкого. Наиболее часто поражается правая и левая верхние доли. В связи с субплевральным расположением аффекта на поверхности плевры появляется фибринозный выпот, что в итоге может привести к развитию спаек между плевральными листками или долями легких.

В последующем центральная часть пневмонического фокуса подвергается творожистому некрозу, а по периферии появляется грануляционная ткань. Из первичного очага специфический воспалительный процесс очень быстро переходит на стенку лимфатических сосудов, прилежащих к аффекту с развитием специфического лимфангоита и лимфостаза. По лимфатическим путям процесс распространяется до регионарных лимфатических узлов, обуславливая развитие туберкулезного лимфаденита (рис. 79). Лимфатические узлы сильно увеличиваются, уплотняются. Обширный творожистый некроз лимфатического узла и его капсулы сопровождается перифокальным отеком стенки близлежащих бронхов, их ката-

Рис. 79. Первичный
туберкулез легкого.
1 — первичный аффект,
2 — лимфаденит.



ром. Иногда некротический процесс может перейти с лимфатических узлов на стенку бронха.

Из *внелегочных первичных аффектов* наибольшее значение имеет локализация в кишечнике. Кишечный первичный аффект возникает обычно в нижнем отрезке подвздошной кишки, иногда у самой баугиниевой заслонки. Аффект имеет вид небольшой язвочки с неправильными краями и с бугорками на дне. Из лимфатических узлов поражается самый нижний их пакет у правого нижнего края брыжейки. Туберкулезный лимфангит характеризуется появлением бугорков по ходу лимфатических сосудов.

Описаны три варианта течения первичного туберкулеза: 1) затухание первичного туберкулеза и заживление очагов первичного комплекса; 2) прогрессирование первичного туберкулеза с генерализацией процесса; 3) переход острого

специфического процесса в хронически текущий первичный туберкулез.

В случае *затухания первичного туберкулеза* в области коллатерального отека в легком наступает полное обратное развитие. Центральная часть пневмонического фокуса реже подвергается обратному развитию. Со стороны гранулематозной ткани, как специфической, так и неспецифической, наблюдается прогрессирующее фибропластическое превращение, что приводит в конечном итоге к развитию плотной рубцовой капсулы вокруг первичного очага. Иногда отмечается развитие в капсуле костной ткани в виде балочек, непрерывно располагающихся вокруг очага. Сами творожистые массы подвергаются обызвествлению или остонению. Такие оссифицированные очаги являются исключительной принадлежностью именно первичных аффектов. В результате инкапсуляции и оссификации даже сравнительно крупные аффекты превращаются в небольшие, плотные, сероватого или желтоватого цвета образования величиной от булавочной головки до вишневой косточки (очаги Гона).

Однако, если развившийся первичный комплекс не создал иммунитета или оказался нестойким, вместо заживления первичного туберкулезного комплекса может наблюдаться его *прогрессирование с генерализацией процесса*. Выделяют четыре формы **прогрессирования первичного комплекса**: 1) рост первичного аффекта, 2) гематогенная генерализация (милиарная или крупноочаговая), 3) лимфогенная и лимфожелезистая генерализация; 4) смешанная генерализация.

Рост первичного аффекта. При слабо выраженной инкапсуляции первичного аффекта очаги творожистого распада могут прорываться в воздухоносные пути (bronхи), и в результате инспирации привести к внутрилегочному рассеиванию инфекта с развитием первичной легочной чахотки. При крупных первичных аффектах, например типа лобитов, могут развиваться ранние каверны, то есть полости, заполненные творожисто-гниеными массами. Они представляют большую опасность, так как способствуют дальнейшему распространению процесса по бронхам. Туберкулезный лимфаденит может привести к развитию ограниченного или диффузного медиастенита, катара бронхов в области ворот легкого. Возможен прорыв творожистых масс в просвет бронха, что относится к самым тяжелым осложнениям в связи с развитием ателектаза легкого. Ателектазы легкого могут быть обусловлены также сдавлением бронхов резко увеличенными лимфатическими узлами. Ткань легкого при этом становится безвоздушной и превращается в рубцовые поля с развитием в последующем специфического процесса в виде творожистой пневмонии.

Иногда творожистые массы прорываются в пищевод с образованием эзофагобронхиального свища.

При поражении корня легкого вовлекаются в процесс перибронхиальные и периваскулярные лимфатические узлы. Периваскулярные творожистые лимфадениты могут вызвать перфорацию кровеносных сосудов со смертельным кровотечением. Длительные прикорневые перибронхиальные процессы заканчиваются деформацией бронхов, образованием бронхоэктазов, бронхоэктатических каверн и пневмосклерозом в области корня легкого.

Местные осложнения кишечного комплекса имеют ограниченное значение. Изредка наблюдаются хронические язвы кишечника, которые могут привести к его сужению. Возможна перфорация язвы с развитием туберкулезного перитонита.

Гематогенная генерализация. *Анатомически генерализация процесса характеризуется формированием почти во всех органах милиарных (просовидных) фокусов.* В одних органах это будут обычные бугорки, в других — милиарные экссудативные очаги (например, в легких). Иногда же, особенно у маленьких детей, возникают милиарные некротические фокусы без всякой продуктивной или экссудативной реакции. В таких случаях возникает общий милиарный туберкулез. При генерализации процесса может развиваться крупноочаговый туберкулез.

Со стороны первичного комплекса наблюдается некоторое обострение, что выражается в образовании серий бугорков по периферии аффекта и в толще его капсулы.

Бациллы попадают в кровеносную систему: 1) через лимфатический проток; 2) непосредственно через кровеносные сосуды легких, особенно легочные вены; 3) иногда наблюдается сосудистый очаг Вейгерта, то есть прямое вторжение в просвет вен творожисто-распадающихся узлов у корня легкого. Большинство больных милиарным туберкулезом умирают.

При гематогенной генерализации инфекции может развиваться туберкулезное воспаление мягких мозговых оболочек. Этот туберкулезный лептоменингит является базиллярным, то есть разыгрывается на основании мозга. В мягких мозговых оболочках этой области образуется зеленовато-желтый желатинозный экссудат, сквозь который просвечивают бугорки.

Экссудат и стенка кровеносных сосудов подвергаются творожистому распаду. Иногда наблюдаются деструктивные изменения со стороны вещества мозга, отек, кровоизлияние, туберкулезный менингоэнцефалит, размягчение значительных участков вещества мозга. В поздние периоды возможно развитие водянки мозга, продуктивно-склеротических изменений

в оболочках и эпендиме желудочков, которые сохраняются и после излечения туберкулезного менингита.

Лимфогенная генерализация туберкулеза. Этот вид диссеминации связан с прогрессирующим казеозом новых пакетов узлов, начиная с регионарных. Казеозу могут подвергаться медиастинальные, надключичные, шейные и другие лимфатические узлы. Иногда их поражение становится универсальным. Причем инфект распространяется как по току лимфы, так и против. Иногда творожистый некроз узлов часто переходит на окружающую клетчатку, кожу с образованием свищевых ходов. Распространенный туберкулез лимфатических узлов нередко принимает хроническое течение. Под термином «золотуха, скрофулез» следует понимать тот же процесс лимфогенной генерализации туберкулеза в сочетании с поражением кожи. В этих случаях наблюдается не только казеоз узлов, но и диффузные гиперпластические процессы в коже.

Золотушный туберкулез — одна из доброкачественных форм туберкулеза.

ГЕМАТОГЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

Гематогенный туберкулез возникает после перенесенного первичного туберкулеза в условиях зажившего первичного туберкулезного комплекса. Для развития этой формы туберкулеза имеет значение повышенная реактивность организма и наличие очагов отсевов, возникших в период первичного туберкулеза. Такие очаги отсевов, а также казеозно-измененные лимфатические узлы становятся источником обсеменения организма.

Различают три основные разновидности гематогенного туберкулеза: 1) генерализованный гематогенный туберкулез, 2) гематогенный туберкулез с преимущественным поражением легких, 3) гематогенный туберкулез с внелегочными поражениями.

Генерализованный гематогенный туберкулез отличается равномерным образованием специфических очагов во всех органах. Характер тканевых реакций при этом может быть различным. Так, при острейшем туберкулезном сепсисе могут возникать: 1) некротические очаги, в которых определяется большое количество бацилл; тканевая реакция вокруг них отсутствует; 2) милиарные бугорки (острый, общий, милиарный туберкулез). Милиарный туберкулез возникает в тех случаях, когда в ток крови попадают туберкулезные палочки из любого туберкулезного очага на фоне измененной реактивности организма.

Когда течение заболевания растягивается во времени и наряду с рубцеванием и гиалинизацией бугорков наблюдается их высыпание, говорят о *хроническом общем милиарном туберкулезе*.

Гематогенный туберкулез с преимущественным поражением легких характеризуется появлением в легких равномерно рассеянных очагов специфического воспаления с преобладанием гранулематозной реакции. В зависимости от размера туберкулезных очагов выделяют милиарный туберкулез легкого (острый, хронический) и хронический крупноочаговый туберкулез легких. В других органах высыпания незначительны. При *милиарной форме туберкулеза* легкие эмфизематозно вздуты, пушистые, вся их ткань усеяна мелкими хорошо прощупываемыми бугорками (рис. 80). При разрезе на фоне полнокровия определяется множество мелких полупрозрачных бугорков, выступающих в виде зернышек. При хроническом милиарном туберкулезе наряду с бугорками обнаруживаются рубчики.

Для *хронического крупноочагового туберкулеза легких* характерны симметричное развитие специфического процесса, преобладание гранулематоза, сетчатый склероз, эмфизема. В более крупных очагах воспаления не отмечается склонности к творожистому некрозу. При снижении резистентности организма гранулематоз может смениться экссудативной реакцией с образованием полостей распада и каверн, с последующим бронхогенным распространением инфекции.

Гематогенный туберкулез с внелегочными поражениями представляет собой органнй туберкулез, связанный в своем развитии с отсевами. Эти метастатические очаги, появляющиеся в период гематогенной диссеминации первичного туберкулеза, могут поражать все органы и ткани. Сущность органного туберкулеза в анатомическом отношении заключается в том, что при затухающем первичном процессе наблюдается развитие прогрессирующего туберкулеза какого-либо другого органа. Чаще всего органнй туберкулез развивается в костях и суставах, во внутренних органах, особенно в почках, серозных полостях тела, надпочечниках, в половых органах, мозге.

Наблюдается также изолированное поражение органов пищеварительной, дыхательной систем (язык, кишечник, гортань). С общебиологической точки зрения органнй туберкулез — это показатель относительно высокого иммунитета, так как, несмотря на рассеивание инфекта и возникновение очагов во многих органах, только в одном из них процесс продолжает развиваться по принципу локализованной инфекции.

Туберкулез костей и суставов. Эта форма туберкулеза ча-



Рис. 80. Милиарный туберкулез легких.

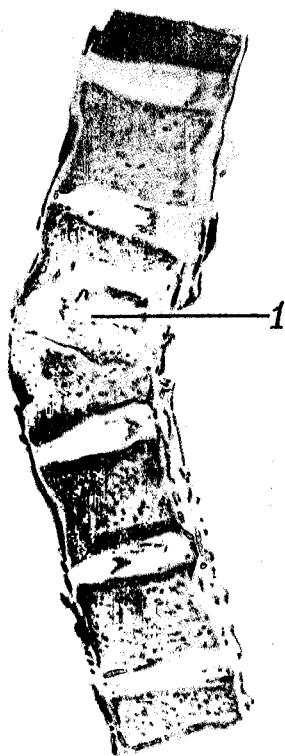


Рис. 81. Туберкулезный остеомиелит позвоночника с развитием кифоза (1- секвестр).

ще встречается у детей в возрасте до 10 лет. Туберкулез костей протекает как специфический остеомиелит: 1) по типу казеозного крупноочагового остеомиелита с секвестрами (рис. 81); 2) по типу грануляционного туберкулеза.

Первая форма заключается в обширном казеозе костей и костного мозга, без формирования бугорков. Рассасывание секвестров приводит к образованию полостей, выполненных гнойно-творожистым содержимым (костные каверны). Особого внимания заслуживают туберкулезные спондилиты, то есть туберкулез позвонков. Туберкулезный процесс, начавшись как остеомиелит, вскоре выходит за пределы позвонка, разрушая связочный аппарат позвоночника. Творожисто-гнойные массы в виде так называемых натечных или холодных абсцессов могут распространяться в паховую область, под кожу, в спинномозговой канал. В последнем случае возможно развитие творожистого лептоменингита. Спондилиты ведут к искривлению позвоночника (туберкулезные кифозы) или к анкилозу межпозвоночных суставов с ограничением подвижности.

Туберкулез суставов может протекать как первичный артрит (туберкулезный синовит) или развиться вследствие перехода процесса из эпифиза. Туберкулезный артрит может протекать как: 1) хроническая водянка сустава (с полипозными разрастаниями), 2) гранулематозное воспаление, 3) гнойный артрит. Костно-суставной туберкулез приводит к общему амилоидозу.

Туберкулез половых органов. У мужчин развивается туберкулез простаты, придатков яичка, семявыносящего протока. В более поздних случаях, процесс может перейти на паренхиму яичка.

Из женских половых органов наиболее часто поражаются трубы. Туберкулезный сальпингит может развиваться в детстве и носит двусторонний характер. Визуально трубы утолщены, в центре их обнаруживается сплошной казеоз или обилие бугорков в толще слизистой и в серозной оболочке. Процесс может перейти на яичники, слизистую матки в виде гранулематозного или казеозного эндометрита. Описаны случаи изолированного туберкулеза матки.

Туберкулез почек чаще начинается как туберкулезный пилелит или как туберкулез почечных сосочков.

ВТОРИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

Вторичный туберкулез встречается обычно у взрослых и рассматривается как рецидив заболевания. Источником ре-

инфекции с бактериологической стороны могут быть не только части первичного комплекса, не только нормальные органы, лимфатические узлы, содержащие возбудителя, но и внелегочные очаги, возникшие когда-то во время первичного туберкулеза. Основными особенностями вторичного туберкулеза является склонность процесса ограничиваться легкими, с распространением инфекции в них, исключительно по бронхам. Большинство случаев реинфекций отмечается в возрастной группе 18—25 лет.

С анатомической стороны очаг реинфекции (очаг Абриковского) представляет экссудативный пневмонический фокус. Его отличие от первичного аффекта заключается в следующем: 1) очаг реинфекции в благоприятных случаях инкапсулируется, петрифицируется, но в капсуле и рубцах реинфекта никогда не развивается костная ткань; 2) для реинфекта характерна преимущественная локализация в верхних частях легких, то есть в верхушках. Первичный аффект в верхушках локализуется крайне редко; 3) очаги реинфекции носят множественный характер; 4) отсутствует типичное для первичного аффекта поражение лимфатических узлов, обнаруживается лишь их увеличение; 5) очаг реинфекции располагается в глубине ткани легкого, иногда у самых ворот, в то время как первичный аффект — субплеврально.

Морфологические изменения в легких при вторичном туберкулезе неоднотипны, в связи с чем выделяют различные формы вторичного туберкулеза: 1) *острый очаговый туберкулез*; 2) *фиброзно-очаговый туберкулез*; 3) *инфильтративный туберкулез*; 4) *туберкулема*; 5) *казеозная пневмония*; 6) *острый кавернозный туберкулез*; 7) *фиброзно-кавернозный туберкулез*; 8) *цирротический туберкулез*. Следует подчеркнуть, что указанные формы рассматриваются как фазы развития вторичного туберкулеза.

Острый очаговый туберкулез является самой начальной и ранней формой вторичного туберкулеза. Возникающие очаги реинфекта могут носить характер казеозной, ацинозной или лобулярной бронхопневмонии. Лобулярные, сливные лобулярные и лобарные пневмонии рассматриваются как казеозный, кавернозный туберкулез, так как они характеризуются творожистым некрозом, расплавлением творожистых масс, с образованием каверн.

При вторичном туберкулезе возможно развитие специфического эндобронхита, мезобронхита и перибронхита. Творожистый некроз бугорков ведет к нарушению целостности стенки бронха, с развитием казеозного панbronхита. В случае затихания процесса казеозные пневмонические очаги окружаются валом эпителиоидных клеток с примесью лимфоид-

ных и гигантских клеток Пирогова — Лангханса. В последующем очаги могут инкапсулироваться и петрифицироваться.

Фиброзно-очаговый туберкулез представляет ту фазу течения острого очагового туберкулеза, когда после заживления очагов Абрикосова снова вспыхивает процесс. При заживлении очагов реинфекции образуются довольно крупные инкапсулированные и частично петрифицированные очаги (ашофф-пулевские очаги), играющие определенную роль в обострении процесса в первом и втором сегментах легкого. Кроме того, обнаруживаются и симоновские очаги, представляющие собой исход гематогенных отсевов в период первичной инфекции. Следовательно, при фиброзно-очаговом туберкулезе наблюдается сочетание полей склероза, небольших инкапсулированных очагов и свежих акцизных или нодозных очагов специфического процесса.

Инфильтративный туберкулез. Особенностью инфильтративного туберкулеза является значительная массивность легочного поражения, главным образом за счет неспецифического перифокального воспаления. При всех формах туберкулеза обычно возникают так называемые перифокальные инфильтраты, которые называют иногда желатинозными или десквамативными пневмониями ввиду массового слущивания альвеолярного эпителия. Перифокальное воспаление превышает по объему специфический фокус, который называют очагом Ассманна — Редекера. Такие обширные инфильтраты приводят к сильному уменьшению дыхательной поверхности легких, нарушению газообмена и могут повлиять тем самым на роковой исход болезни. Перифокальные инфильтраты в основной массе рассасываются и лишь иногда замещаются склерозом и карнификацией. Инфильтративно-пневмонический туберкулез клинически может протекать бессимптомно. В этих случаях неосмотрительное поведение больного (переутомление, неправильный режим) может ослабить защитные силы организма и туберкулез может принять неудержимо прогрессирующее течение.

Туберкулема возникает как своеобразная фаза эволюции инфильтративного туберкулеза, при котором рассасывается перифокальное воспаление, и представляет собой очаг творожистого некроза округлой формы, четко очерченный, окруженный нежной соединительнотканной капсулой. В этом очаге наблюдается всасывание воды, усыхание, омертвление. Туберкулема достигает больших размеров — до 2—5 см (рис. 82), в связи с чем ее могут принять за периферический рак легкого. По краям ее обнаруживаются туберкулезные микобактерии. Нередко в специфический процесс вовлекаются сегментарные бронхи. Туберкулема может в течение длительного времени оставаться в стационарном состоянии и не беспокоить больного.

Рис. 82. Туберкулема легкого.



Рис. 83. Острый кавернозный туберкулез легкого.

Острая казеозная пневмония наблюдается обычно у ослабленных больных при прогрессировании инфильтративного туберкулеза, когда казеозные изменения начинают преобладать над перифокальными. Экссудат очень быстро подвергается некрозу. Острая казеозная пневмония может иметь характер ацинозных, лобулярных, сегментарных, казеозно-пневмонических и лобарных очагов. Эта форма пневмонии нередко возникает в терминальном периоде любой формы туберкулеза, чему способствует ослабление защитных сил организма. Макроскопически легкое увеличено, плотное, на разрезе имеет желтую окраску. На плевре обнаруживаются фибриновые наложения.

Острый кавернозный туберкулез характеризуется об-



разованием полостей распада, то есть каверн, заполненных творожисто-гниеными массами (рис. 83). В случае, когда каверна сообщается с бронхиальным деревом, ее называют *открытой* или *дышащей каверной*, при отсутствии сообщения с бронхом — *закрытой*. Большинство каверн возникает в результате экссудативных процессов. Величина их колеблется от чечевичного зерна до головки новорожденного ребенка. В основе развития каверн лежит творожистый некроз и расплавление как экссудата, так и легочной ткани. Вслед за расплавлением происходит освобождение казеозных или казеозно-гниенных масс через просвет соответствующего бронха. После отторжения основной части творожистых масс начинается гранулирование внутренней поверхности каверны. При этом специфические туберкулезные процессы отступают уже на задний план, хотя в тех же кавернах обнаруживаются бактерии Коха. Свежие каверны имеют тонкую стенку, по краям которой можно видеть остатки нерасплавленных творожистых масс. Такие каверны называют *эластичными*. Нередко в крупных кавернах находят несколько ходов или камер, соединяющих ряд соседних каверн. Возникновение таких ходов связано с тем, что творожистые массы вскрываются не только в бронх, но и в ближайшие каверны. Часто каверны располагаются под плеврой, но сравнительно редко перфорируют в плевральную полость (пиопневмоторакс). Это объясняется наличием в этой зоне плотных и толстых плевральных спаек. Стенки старых каверн толстые, рубцового вида. Их полость сплющивается со значительным трудом (*ригидная неэластичная каверна*). Внутренняя поверхность их гладкая и местами покрыта многослойным плоским эпителием (эпителизация).

Наличие каверн представляет большую опасность, в связи: 1) с возможным развитием новых фокусов инфекций при аспирации содержимого каверн здоровой паренхимой легкого; 2) с возможностью формирования в их стенке аневризм сосудов (ветвей легочной, бронхиальной артерии, легочных вен), разрыв которых приводит обычно к тяжелым, часто смертельным кровотечениям; 3) с образованием варикозного расширения вен в стенке каверн, что также может осложниться кровотечением.

Как правило, крупные и старые каверны самостоятельно не заживают. Мелкие полости способны к рубцеванию, чему способствует сплющивание полости с образованием щелевидной каверны. Такое сплющивание возникает и при искусственном пневмотораксе (один из самых распространенных методов лечения легочного туберкулеза). Заживлению каверны способствует также закрытие приводящего к ней бронха. Иногда говорят о биологическом заживлении каверны, когда

она, будучи значительно сморщенной, окружается толстой, сильно пигментированной фиброзной капсулой, лишенной всяких специфических процессов в виде бугорков.

Фиброзно-кавернозный туберкулез (хроническая легочная чихотка) возникает из острого кавернозного, когда процесс принимает хроническое течение. В этих случаях стенка каверны становится плотной и построена из трех слоев: 1) внутреннего — пиогенного, некротического слоя, в котором обнаруживается большое количество распадающихся лейкоцитов; 2) среднего — представленного туберкулезной грануляционной тканью, богатой сосудами; 3) наружного — соединительнотканного слоя. Внутренняя поверхность каверны неровная.

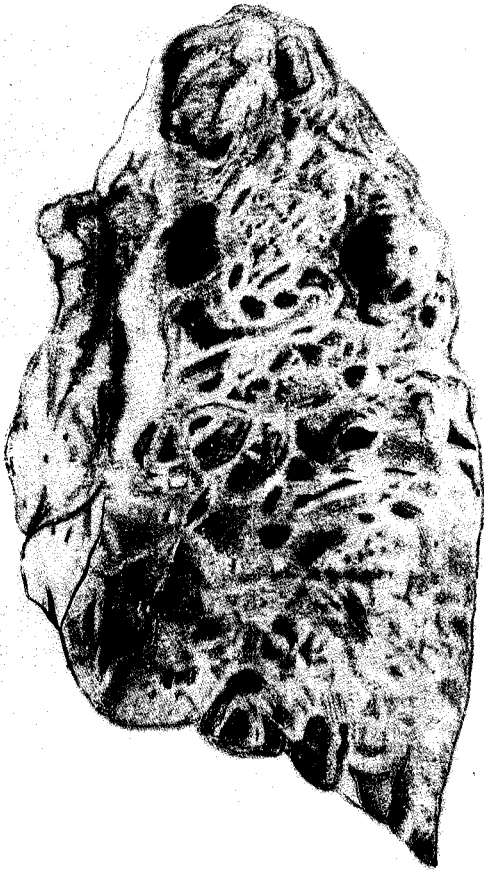
Специфический туберкулезный процесс развивается асимметрично, то есть он всегда более выражен в одном легком, постепенно спускается с верхних сегментов на нижние как контактным путем, так и по бронхам. Каверна может занимать один или оба сегмента легкого (рис. 84). Характерно гнойное содержимое и наличие большого числа микобактерий. Вокруг каверн определяются разнообразные очаги (в зависимости от типа тканевой реакции) и бронхоэктазы. Если развитие соединительной ткани достигает такой степени, что возникает деформация легкого, то говорят о *цирротическом легочном туберкулезе*. При этом легкие деформируются, становятся плотными.

Внелегочные осложнения при вторичном легочном туберкулезе. При легочной реинфекции часто наблюдаются изменения со стороны других органов вследствие: 1) гематогенной диссеминации, 2) заглатывания инфицированных секретов, 3) развития длительной общей интоксикации продуктами тканевого распада.

Плевра. При свежих формах туберкулеза развивается фибринозный плеврит с серозно-фибринозным или геморрагическим выпотом. В более поздние периоды возникает облитерация полости плевры с образованием плотных и обширных спаек между висцеральным и париетальным листками плевры. Плевральные спайки могут формироваться при различных формах туберкулеза, при первичном аффекте, реинфекции, при гематогенном обсеменении. Эмпиема плевры, пиопневмоторакс увеличивают объем и интенсивность спаек. Облитерирующие процессы со стороны *перикарда* наблюдаются реже. При остром туберкулезном перикардите появляются фибринозно-геморрагический экссудат и бугорковые высыпания.

В *симпатических узлах шеи, в блуждающем нерве* развиваются дистрофические процессы. *Медиастинальные и перибронхиальные лимфатические узлы* всегда набухают, но спе-

Рис. 84. Фибринозно-кавернозный туберкулез легкого.



цифические процессы в них отсутствуют. Иногда, в очень редких случаях, можно обнаружить отдельные туберкулезные бугорки. *Селезенка* не всегда вовлекается в процесс. Появление большого числа бугорков указывает на терминальную генерализацию процесса. Часто обнаруживается амилоидоз сального или сагового типа, в развитии которого значение имеет не распространенность процесса, а его длительность.

Туберкулезный процесс может развиваться в органах пищеварения. Описаны *туберкулез языка, мягкого нёба, миндалин, глотки*, с образованием в них язв с грязно-серым дном и бугорками.

Часто поражается кишечник. В области солитарных фолликул и пейеровых бляшек появляются серо-желтые бугорки, с последующим образованием на их месте язв, располагаю-

щихся поперечно и склонных к рубцеванию. Это ведет к формированию стеноза и непроходимости. Наибольшее количество язв образуется в подвздошной кишке близ баугиниевой за-слонки. Туберкулез кишок протекает без вовлечения в специ-фический процесс брыжеечных лимфатических узлов.

Довольно часто наблюдается туберкулез гортани, трахеи. Процесс начинается с задней стенки гортани в области голо-совых связок и ведет к образованию язв неправильной формы с красноватыми краями и грязным дном. Язвы трахеи и бронхов возникают между хрящевыми кольцами, а затем при-нимают распространенный характер. Нередко процесс ведет к обнажению хрящей с развитием гнойного перихондрита, флегмоны шеи.

Таким образом, легочная чахотка взрослых сопровождается сопутствующими поражениями вышележащих органов ды-хания, органов пищеварения и других систем.

К осложнениям вторичного туберкулеза относятся кровоте-чение, прорыв содержимого каверны в плевральную по-лость с развитием пневмоторакса, эмпиемы плевры и амило-идоза. Причиной смерти при туберкулезе могут быть кровоте-чение, амилоидоз, острый отек легких в связи с резким обостре-нием основного процесса, сердечная декомпенсация, свя-занная с плеврально-легочными цирротическими процессами, когда главная масса легких оказывается замещенной рубцо-выми полями. В редких случаях причиной смерти является асфиксия в связи с пневмотораксом.

СИФИЛИС

Сифилис — это хроническое инфекционное венерическое заболевание, при котором поражаются все органы и ткани человека: кожа, слизистые оболочки, внутренние органы, костная и нервная системы. Для сифилиса характерно прогрессирующее течение.

Этиология и патогенез. Возбудитель сифилиса — бледная трепонема — анаэроб, занимающий среднее положение между бактериями и простейшими. Источником инфекции является больной сифилисом. Заражение происходит через: 1) сли-зистые оболочки половых органов, то есть *половым путем*; 2) слизистые оболочки губ, конъюнктиву глаз (*бытовой*); 3) ссадины кожи (*профессиональный сифилис*); 4) внутриут-робным путем через плаценту (*врожденный сифилис*); 5) че-рез молоко кормящей матери. Распространению сифилиса могут способствовать такие факторы, как неполное выявле-ние источников заражения и контактов, миграция населения,

рост туризма, наркомания, алкоголизм, урбанизация, проституция, гомосексуализм, низкий уровень санитарного просвещения населения.

Входными воротами для возбудителя являются кожа, слизистые оболочки. Все тканевые изменения, возникающие при сифилисе, связаны с измененной реактивностью организма и отражает три периода развития сифилиса. Так, *первичный период* инфекции развивается на фоне нарастающей сенсibilизации, *вторичный* — отражает проявления гиперергии и протекает с явлениями генерализации инфекции. *Третичный период* развивается на фоне становления иммунитета и связан с гиперчувствительностью замедленного типа. Эти периоды различаются между собой в клиническом и патологоанатомическом отношении.

Патологическая анатомия сифилиса разнообразна в зависимости от периода развития болезни и локализации процесса. *Первичный период сифилиса* характеризуется образованием очага воспаления в области ворот инфекции с поражением регионарных лимфатических узлов. В месте внедрения инфекта образуется воспалительный инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов и плазматических клеток, среди которых обнаруживается большое количество трепонем. Вся ткань в области очага воспаления подвергается отеку, становится очень плотной и называется *твердым шанкром*. Затем покровный эпителий и поверхностный слой соединительной ткани подвергаются изъязвлению. В результате образуется безболезненная округлая язва с гладким лакированным дном и ровными краями хрящевидной консистенции. Образование твердого шанкра постоянно сопровождается развитием регионарного лимфаденита. В лимфатических узлах наблюдается пролиферация лимфоцитов, плазмочитов и клеток моноцитарно-макрофагальной системы. В сосудах возникает эндартериит, что приводит к сужению или закрытию их просвета с развитием малых фокусов некроза. Твердый шанкр называется *первичный аффект*, а в сочетании с лимфаденитом — *первичный сифилитический комплекс*.

При затихании воспаления развивается соединительная ткань с образованием на месте твердого шанкра рубца, лишенного пигмента. При половом заражении первичный сифилитический аффект локализуется в области половых органов, при внеполовом — на губах, деснах, языке, нёбе, слизистой оболочке полости рта, миндалинах, конъюнктиве глаз, в области сосков молочных желез, на пальцах (акушера). К концу первичного периода у больных возникают продромальные явления — недомогание, повышенная температура тела, боли в костях и головная боль.

Вторичный период сифилиса развивается через 6—10 нед после заражения и длится в среднем 3—4 года. Характеризуется симптомами острого инфекционного заболевания: субфебрильной температурой, слабостью, головной болью, болью в суставах и мышцах. На коже и слизистых оболочках появляются множественные очаги воспаления (сифилиды), имеющие вид пятен (розеол), папул и узелков (пустулы).

Микроскопически в них наблюдаются очаговый отек, разрушение эпидермиса, гиперемия сосудов, воспалительная инфильтрация (лимфоидно-плазматическая). Воспалительный инфильтрат в зоне розеол располагается периваскулярно, при папулезном высыпании носит диффузный характер с явлениями васкулита. При электронно-микроскопическом исследовании возбудители обнаруживаются в фаголизосомах эндотелиоцитов, в перизндотелиальном пространстве, макрофагах и плазмочитах. Сифилиды очень богаты бледными трепонемами, в связи с этим являются самым частым источником контактного инфицирования. Вторичный период сифилиса считается очень заразным. В лимфатических узлах отмечается скопление трепонем, однако структурные изменения в них неспецифичны (отек, гиперплазия, очаги некроза).

Наблюдается поражение внутренних органов. Так, в печени развиваются картина перихолангита и очаги некроза, в почках — пролиферативный гломерулонефрит.

Третичный период возникает через 3—6 лет и характеризуется: 1) развитием хронического диффузного интерстициального воспаления; 2) образованием в различных тканях и органах опухолевидных узлов — гумм (в коже, костях, печени, миокарде и т.д.). В первом случае по ходу сосудов появляются инфильтраты из лимфоидных и плазматических клеток, представляется собой очаг сифилитического гранулематозного воспаления (сифилитическая гранулема). Трепонемы в них обнаруживаются редко. Наиболее часто гуммы локализуются в надкостнице различных костей (например, спинки носа), в печени и головном мозге. Гуммы состоят из большого числа лимфоцитов, плазматических клеток, нередко встречаются эпителиоидные и гигантские клетки. Грануляционная ткань богата капиллярами. В центре гумм постоянно образуются очаги некроза, которые могут стать причиной некротического кариеза костной ткани. При затихании воспалительного процесса некротические массы подвергаются рассасыванию, а на месте гуммы образуется рубец. Рубцевание гумм может привести к деформации (например, — сифилитический провалившийся нос).

Образование гуммы в ткани мозга ведет к появлению ло-

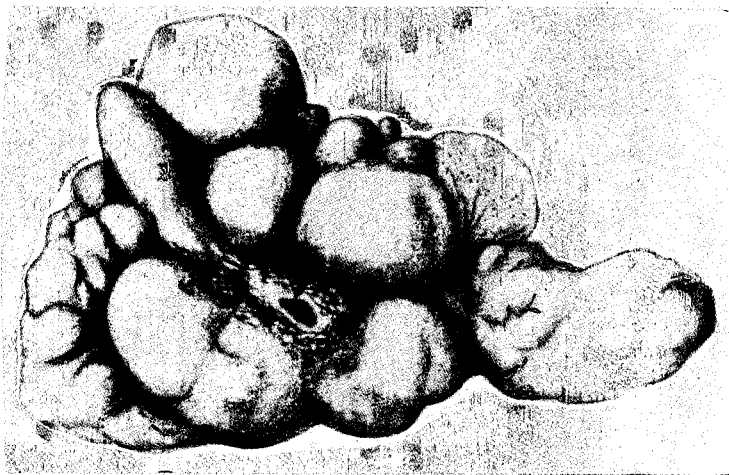


Рис. 85. Крупнодольчатая сифилитическая печень.

кальных симптомов, весьма сходных с таковыми при опухолях мозга. В исходе гуммозных поражений печени развивается так называемая сифилитическая дольчатая печень (рис. 85). При этом рубцовые изменения бывают весьма обширны с формированием сифилитического цирроза печени.

Для третичного периода характерно поражение внутренних органов, в частности сердца, сосудов, пищеварительного тракта, нервной системы. Из них наибольшее клиническое значение имеет поражение сосудов и сердца.

ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ СИФИЛИС

Поражение сердца. При сифилисе возможно образование гумм и хронического межжелудочного миокардита. Гуммы могут формироваться в любом отделе сердца. Их локализация в области проводящей системы приводит к блокаде. В результате межжелудочного миокардита развивается грубый кардиосклероз. При сифилисе сердца могут поражаться аортальные клапаны с их деформацией и развитием недостаточности этих клапанов или стеноза. Сифилитический продуктивный артериит наблюдается в сосудах разного калибра с развитием в последующем артериосклероза. Чаще поражается аорта (мезаортит). Воспалительный процесс начинается в наружной оболочке сосуда с формированием вокруг *vasa vasorum* лимфоидных и плазмноклеточных инфильтратов, распространяющихся затем

на среднюю оболочку. В итоге они разрушают мышечно-эластические элементы сосудов с замещением их фиброзной и грануляционной тканью. Под влиянием пульсовых ударов пораженные участки аорты начинают выпячиваться с образованием сифилитической аневризмы, которая локализуется главным образом в восходящей ее части и дуге. Под давлением аневризмы окружающие ткани атрофируются. Другим осложнением аневризмы является прорыв ее в полость перикарда, плевры, в пищевод, бронхи, а также разрыв ее со смертельным кровотечением. Поражение начальных отделов восходящей аорты в окружности мест отхождения венечных сосудов ведет к сужению их с развитием недостаточности кровоснабжения миокарда. Значительно реже поражаются артерии головного мозга, легочные артерии с образованием в них аневризм.

Сифилис пищеварительного тракта и органов дыхания характеризуется образованием гумм, локализующихся в твердом и мягком нёбе, миндалинах, печени, легких.

Нейросифилис — сифилитическое поражение нервной системы — чаще встречается в третичном периоде. Выделяют *гуммозную и простую форму, прогрессивный паралич, спинную сухотку*. При *гуммозной форме* образуются гуммы, которые имеют обычное строение, величина их различна — от просовидных узелков до голубинового яйца. Описаны диффузные гранулематозные разрастания с поражением ткани мозга и его оболочек.

Простая форма нейросифилиса характеризуется воспалительной лимфоцитарной инфильтрацией ткани мозга и его оболочек. Сосудистые поражения проявляются в виде сифилитического облитерирующего эндартериита и эндфлебита, что ведет к циркуляторным нарушениям с образованием очагов размягчения. *Прогрессивный паралич* представляет собой позднее проявление сифилиса. При этом уменьшается масса головного мозга, истончаются извилины, атрофируются подкорковые узлы и мозжечок. Микроскопически обнаруживаются воспалительные процессы в ткани мозга и дистрофия нейронов, нарушение архитектоники коры больших полушарий, очаги демиелинизации. В спинном мозге развивается дегенерация задних и реже боковых столбов.

Спинная сухотка — позднее проявление сифилиса, при котором поражается спинной мозг. Характеризуется развитием дистрофических процессов в клиновидных пучках Бурдаха и задних столбах с поражением миелиновых оболочек нервных волокон и задних корешков спинного мозга. При распаде миелина высвобождаются нейтральные жиры, которые поглощаются микроглиоцитами и макрофагами. В мягких мозговых

оболочках и ткани спинного мозга возникают воспалительные процессы. В очагах воспаления обнаруживаются бледные трепонемы.

ВРОЖДЕННЫЙ СИФИЛИС

Врожденный сифилис развивается при внутриутробном заражении плода, то есть при плацентарной передаче инфекции. Наиболее опасным для потомства является вторичный период сифилиса у матери, хотя не исключена возможность заражения при наличии у матери и третичного сифилиса. Проникновение возбудителя в организм плода осуществляется в виде эмбола по пупочной вене, через лимфатические щели пупочных сосудов, с током крови матери, а также через плаценту, проницаемость которой нарушается токсинами возбудителя. В результате в организме плода развивается специфическая септицемия, при которой в различных органах плода обнаруживаются бледные трепонемы. Выделяют ранний *врожденный сифилис*, наблюдаемый у плода, детей грудного возраста и у детей в возрасте от 1 до 4 лет, и *поздний врожденный сифилис*, возникающий у детей старше 4 лет.

Тканевая реакция в органах, развивающаяся при врожденном сифилисе, соответствует проявлениям вторичного и третичного сифилиса. При сифилисе плода во всех органах и тканях наблюдается хроническое диффузное интерстициальное воспаление и образование милиарных или солитарных гумм. В связи с инфекционным поражением плаценты, токсическим воздействием продуктов бледной трепонемы наступает внутриутробная смерть плода. Сифилис новорожденных характеризуется поражением кожи, слизистых оболочек, внутренних органов, нервной системы. Особенно типичны для врожденного сифилиса изменения костей, укладывающиеся в картину сифилитического остеохондрита. При этом наблюдается неравномерное отложение извести в зоне предварительной петрификации хряща или разрастание гуммозной ткани, разрушающей петрифицированные хрящевые перекладины; реже наблюдается сифилитический периостит. Изменения в коже при врожденном сифилисе проявляются в виде сифилидов с выраженным отеком, гиперемией, диффузной инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками. При позднем врожденном сифилисе в коже образуются гуммозные инфильтраты. Характерно также развитие специфического лептоменингита с выраженным отеком и гиперемией мягкой мозговой оболочки, значительной лимфоидной и плазматической инфильтрацией.

Сифилитический лептоменингит характеризуется также образованием милиарных гумм в виде очагов некроза. При позднем врожденном сифилисе поражаются преимущественно сосуды мягкой мозговой оболочки. Сифилитические гранулы локализируются в адвентиции сосудов с развитием сифилитического эндартериита. Эндovasальная гиперплазия эндотелия приводит к сужению просвета сосудов с нарушением кровоснабжения и образованием ишемических некрозов в мозге.

В печени развивается картина гуммозного перихолангита и перифлебита, при котором специфическая воспалительная инфильтрация наблюдается по ходу разветвлений желчных протоков и ветвей воротной вены. В легких может развиться картина *белой пневмонии*, при которой специфический процесс охватывает целую долю легкого. В экссудате преобладают лейкоциты и слущенный альвеолярный эпителий. В альвеолярных перегородках — картина продуктивного воспаления с участием лимфоцитов, плазматических и эпителиоидных клеток. Альвеолы сдавлены, в сосудах отмечается разрастание внутренней оболочки, что ведет к сужению их просвета. В легких гуммы выявляются в виде узлов сероватого или серовато-желтого цвета. Величина гумм различна — от просыаного зерна до лесного ореха. Гуммы в легком претерпевают некротические изменения с последующим фиброзом.

Поздний врожденный сифилис характеризуется развитием паренхиматозного кератита, глухоты, которые в сочетании с деформацией зубов составляют триаду Гетчинсона. В основе деформации зубов лежит гипоплазия эмали, уменьшение размеров и их искривление.

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ПАТОГЕННЫМИ ГРИБАМИ

Грибковые инфекции, называемые также микозами, представляют собой группу разнообразных болезней, различающихся по этиологии, клиническим проявлениям и морфологическим особенностям. Выделяют две основные группы микозов: первую составляют микозы, при которых поражается кожа и ее производные (дерматомикозы), вторую — глубокие, висцеральные микозы с поражением внутренних органов.

ДЕРМАТОМИКОЗЫ

Грибковые заболевания кожи разделяются на три группы: эпидермомикозы, поверхностные и глубокие дерматомикозы. *Эпидермомикозы* вызываются эпидермофитами различных видов и характеризуются поражением эпидермиса. Наиболее

часто встречаются отрубевидный лишай и эпидермофития. Среди поверхностных дерматомикозов наиболее распространены трихофития и парша, при которой основные изменения локализуются в эпидермисе. Глубокие дерматомикозы отличаются преимущественным поражением собственно дермы.

ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ МИКОЗЫ

К этой группе микозов относятся кандидоз, плесневые микозы, актиномикоз, возбудители которых принадлежат к грибам сапрофитам. Последние приобретают патогенные свойства в условиях развивающегося дисбактериоза, иммунодефицитного синдрома, стимуляции роста грибов под влиянием применяемых современных антибактериальных и иммунодепрессивных средств (*эндогенные микозы*). Кроме того, микозы могут возникать в результате внедрения в организм из внешней среды патогенных грибов. К этой группе *экзогенных* микозов относятся кокцидиоидоз и гистоплазмоз.

В зависимости от этиологии все микозы разделяются на четыре основные группы: 1) микозы, вызываемые лучистыми грибами — актиномикоз, нокардиоз; 2) микозы, возбудителями которых являются дрожжеподобные и дрожжевые грибы — кандидозы, бластомикозы; 3) микозы, вызываемые плесневыми грибами — аспергиллез, пенициллез, мукормикоз; 4) грибковые заболевания, вызываемые различными грибами — кокцидиоидоз, споротрихоз и гистоплазмоз.

КАНДИДОЗ

Кандидоз, или молочница, относится к числу наиболее распространенных *глубоких микозов, вызываемых дрожжеподобными грибами рода Candida*. Последние широко распространены в природе и обнаруживаются в воздухе, почве, овощах, продуктах кондитерского производства. Заболевание может возникнуть в результате экзогенного или эндогенного заражения. Чаще наблюдается эндогенная форма кандидоза как классическая форма аутоинфекционного заболевания.

Кандидоз развивается преимущественно у новорожденных, ослабленных и тяжело больных детей, при нерациональном применении кортикостероидов и антибиотиков, особенно широкого спектра действия. Наблюдаются случаи инфицирования плода во внутриутробном периоде.

Кандидоз развивается обычно в органах и системах, соприкасающихся с внешней средой: в коже, различных отделах пищеварительного тракта, респираторной и мочеполовой систем. При этом поражаются главным образом слизистые оболочки, покрытые многослойным плоским эпителием, так как возбудитель обладает тропностью к эпителию, клетки которого богаты гликогеном. Кандидоз может быть *локальным* или приобретать *генерализованный характер*. Различают также *первичный* и *вторичный* кандидоз.

Патологическая анатомия. Независимо от локализации процесса морфология очагов поражения однотипна и характеризуется сменой фазы острых экссудативных и экссудативно-некротических процессов, фазой гранулематоза с образованием гранулем.

В пораженных слизистых оболочках возникают гиперемия и отек, появляются плотные наложения беловато-желтоватого цвета в *полости рта (молочница), пищевода, гортани* или зеленовато-бурого цвета в *кишечнике* вследствие пропитывания желчью. При их отторжении могут возникнуть эрозии, язвы с демаркационным валом из нейтрофилов. В *кишечнике* при геморрагически-некротическом энтерите или энтероколите возможна перфорация его стенки с развитием кандидозного перитонита. Образование в гортани типичных белесовато-желтых пленчатых наложений по краю голосовых связок может привести к стенозу гортани. Трахея и бронхи поражаются редко. Наложения состоят из переплетающихся нитей псевдомицелия, дрожжеподобных клеток, слущенных клеток эпителия и нейтрофилов. При *кандидозе легких* развивается лейкоцитарная пневмония с появлением в экссудате лейкоцитов, серозной жидкости и макрофагов. При кандидозной пневмонии выражен геморрагический компонент. В участках концентрации грибов могут формироваться абсцессы. На более поздних стадиях развития микоза возможно образование гранулем, состоящих из лимфоцитов, эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова — Лангханса.

При попадании возбудителя в ток крови путем прорастания псевдомицелия в просвет сосуда, при различных изолированных формах кандидоза могут возникнуть две формы генерализованной грибковой инфекции: 1) кандидозный сепсис с развитием кандидозного менингоэнцефалита, миокардита, перикардита, метастатических абсцессов в почках, печени, селезенке; 2) хронический гранулематозный кандидоз, характеризующийся образованием туберкулезных гранулем во внутренних органах.

При *кандидозном сепсисе* в центре метастатических очагов обнаруживается некроз ткани с радиарно расположенными

ми нитями псевдомицелия и дрожжеподобными клетками. По периферии метастатического очага располагаются нейтрофильные лейкоциты.

Клиническое течение определяется формой кандидоза и локализацией процесса. При хроническом генерализованном кандидозе, который начинается в раннем детском возрасте с молочницы слизистой оболочки полости рта, в процесс вовлекаются ногтевые валики, ногтевые пластинки кистей и волосистая часть кожи головы, кожа лица, туловища и конечностей. В этих областях появляются гиперемированные и шелушащиеся пятна, основание которых инфильтрировано. У многих больных наблюдаются эпилептиформные припадки и рецидивирующая микотическая пневмония, напоминающая туберкулезное поражение легких. В процесс могут вовлекаться печень и почки. Течение болезни хроническое с обострениями. Кандидоз дыхательных путей протекает по-разному. При кандидозном ларингите меняется тембр голоса, появляется сухой кашель, возможен ларингостеноз. При поражении пищеварительного тракта наблюдается снижение аппетита, затруднение глотания, рвота с выделением творожистых пленок, диарея со слизью. При прогрессировании кандидоза кишечника возникает обезвоживание организма и интоксикация. Для кандидоза мочевыделительной системы характерно появление в моче белка, крови и цилиндров, нарушение фильтрационной функции почек. В моче обнаруживается обилие элементов гриба. Для вторичного кандидоза характерны аллергические высыпания на коже, сопровождающиеся головной болью, недомоганием, нарушением сердечной деятельности. К наиболее тяжелым осложнениям относят сепсис.

АКТИНОМИКОЗ

Актиномикоз относится к глубоким микозам, для которых характерно: 1) эндогенное заражение, 2) хроническое течение, 3) образование актиномикотической гранулемы. Возбудитель актиномикоза — лучистый гриб (актиномицеты).

Наиболее вероятный способ заражения — эндогенный, так как анаэробный лучистый гриб обнаруживается и у здоровых людей (в кариозных зубах, в криптах миндалин). При экзогенном заражении возбудитель проникает в организм через пищеварительный тракт, дыхательные пути или с инородным телом.

Различают первичный актиномикоз (локальный) и вторичный, возникающий при переходе процесса с прилежащих ор-

ганов или при гематогенной диссеминации возбудителя (генерализованный актиномикоз).

Патологическая анатомия. При актиномикозе возможно поражение всех органов и тканей. Макроскопически очаги поражения (гранулемы) имеют губчатый вид и напоминают соты. Микроскопически в центре гранулем обнаруживаются друзы (переплетающиеся нити мицелия с утолщениями на концах), гнойное расплавление тканей. Вокруг наблюдается пролиферация молодых, соединительнотканых элементов, плазматических клеток, макрофагов, ксантомных клеток. В последующем в этой зоне развивается фиброзная ткань. Гранулемы иногда сливаются между собой с образованием обширных актиномикотических инфильтратов. Для данной грибковой инфекции характерно распространение актиномикотических инфильтратов по клетчатке и соединительнотканым прослойкам к поверхности органа с образованием свищей. В исходе развития гранулемы наблюдается ее фиброз, с образованием плотных гиалинизированных рубцов.

Клиническое течение актиномикоза определяется: 1) локализацией процесса, 2) периодом развития (начальный, хронический, выздоровление), 3) формой (локализованная, распространенная, диссеминированная), 4) стадией заболевания. В зависимости от локализации выделяют торакальный актиномикоз, абдоминальный, параректальный, актиномикоз мочевых органов и органов полости рта.

Клиническая картина генерализованного актиномикоза напоминает сепсис с метастазами в различные органы. К осложнениям актиномикоза относятся рубцовая деформация пораженного органа, амилоидоз внутренних органов и возможное развитие опухоли в очаге поражения.

ПЛЕСНЕВЫЕ МИКОЗЫ

К плесневым микозам относятся аспергиллез, пенициллез и мукороз. Наиболее часто встречается аспергиллез, возбудитель которого относится к грибам рода *Aspergillus*. Они являются аэробами, широко распространены в природе и постоянно вегетируют в почве. При аспергиллезе наблюдаются следующие формы поражения: *поверхностная, висцеральная, генерализованная и внутриутробная*. Из висцеральных поражений наиболее часто встречаются четыре типа легочного аспергиллеза: 1) негнойный, при котором в легочной ткани образуются плотные очаги инфильтрата серо-бурого цвета с белесоватым центром, в котором определяется скопление грибов; 2) гнойный, при котором в легочной ткани образуются

очаги некроза и нагноения; 3) аспергиллез — мицетома, характеризующаяся формированием бронхоэктатической полости или легочного абсцесса; возбудитель растет по внутренней поверхности полости с образованием толстых сморщенных мембран; 4) туберкулезный легочный аспергиллез, отличающийся образованием узелков, напоминающих туберкулезные. Вокруг очагов поражения развивается грануляционная ткань с последующим ее созреванием. В окружающих тканях — экссудативное воспаление с фибринозным выпотом.

При *генерализованной форме аспергиллеза* поражаются все внутренние органы и центральная нервная система. При этом наблюдается инвазия гриба в сосуды с развитием множественных абсцессов.

Внутриутробный аспергиллез характеризуется преимущественным поражением головного мозга и возникает при инфицировании плода гематогенным путем и в результате повреждения плацентарного барьера. Очаги поражения локализуются исключительно в перивентрикулярной зоне боковых желудочков мозга. Иногда грибовидные разрастания могут появляться на стенках боковых желудочков (гранулярный эпендиматит).

Клиническая картина аспергиллеза разнообразна и зависит от локализации очагов поражения. Выделяют *аспергиллез кожи, слизистых оболочек, органов слуха и зрения, а также висцеральный аспергиллез*. Среди висцеральных поражений наиболее часто процесс локализуется в легких. Грибковое поражение легких напоминает туберкулезный процесс. При генерализации инфекции развивается септикопиемия. Характерны образование абсцессов в легких, головном мозге и спленоmegалия. Описаны аспергиллезные отиты и конъюнктивиты. Вследствие аспергиллезной сенсibilизации возникают разнообразные аллергические высыпания, блефароконъюнктивиты.

КОКЦИДИОИДОЗ

Кокцидиоидоз представляет собой грибковую инфекцию, связанную с попаданием в организм патогенного гриба из внешней среды. Относится к эндемическим заболеваниям и широко распространен в степных районах.

Возбудителем является почвенный гриб *Coccidioides immitis*, попадающий в организм человека при вдыхании пыли. В организме больных возбудитель находится в тканевой паразитарной форме в виде крупных округлых образований с выраженной двухконтурной оболочкой. В этих сферах нахо-

дятся эндоспоры, при созревании которых стенка сферул разрывается. В результате эндоспоры рассеиваются в окружающей ткани, часть из которых фагоцитируется лейкоцитами. Вследствие ингаляционного пути заражения заболевание начинается как первичный легочный абсцесс, протекающий остро с выздоровлением. При повторном инфицировании (0,2—2% случаев) развивается вторичный кокцидиоидоз в виде прогрессирующего хронического, диссеминированного кокцидиоидоза с поражением почти всех органов.

Характер структурных изменений в очаге поражения зависит от цикла развития возбудителя. При выходе эндоспор из разорванной сферулы в окружающих тканях возникает полинуклеарная реакция с абсцедированием. В процессе созревания высвободившихся сферул развивается гранулематозная реакция с участием гистиоцитов, эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова — Лангханса. В цитоплазме последних обнаруживаются сферулы. В последующем в очагах поражения разрастается фиброзная ткань, на фоне которой определяются абсцессы, содержащие обрывки стенки сферул. При диссеминированном кокцидиоидозе отмечается высокая смертность (50—90%).

Клиническая картина кокцидиоидоза в большинстве случаев не патогномонична. Первичный легочный кокцидиоидоз обычно напоминает грипп различной степени тяжести или может протекать бессимптомно. При появлении кашля в мокроте обнаруживаются сферулы.

Первичный внелегочный кокцидиоидоз проявляется в виде глубоких инфильтратов в подкожной жировой клетчатке, которые подвергаются изъязвлению с развитием лимфангита. Вторичная диссеминированная форма инфекции протекает в виде острого милиарного поражения легких, острого или хронического менингита. При гематогенной или лимфогенной диссеминации в процесс вовлекаются различные внутренние органы, кости, кожа.

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ПРОСТЕЙШИМИ

МАЛЯРИЯ

Малярия (болотная лихорадка, перемежающаяся лихорадка) — острое инфекционное заболевание протозойной природы, характеризующееся паразитированием возбудителя в крови, периодическими приступами лихорадки, анемией, рецидивами. Выделяют четыре формы малярии: 1) тропическую, 2) трехдневную, 3) четырехдневную, 4) овале-малярию.

Этиология и патогенез. Возбудители малярии — одноклеточные простейшие микроорганизмы, относящиеся к роду *Plasmodium*. Известны четыре вида возбудителя малярии человека. Возбудителем трехдневной малярии является *Plasmodium vivax*, четырехдневной — *Plasmodium malariae*, тропической — *Plasmodium falciparum*, овале-малярии — *Plasmodium ovale*. Возбудители малярии отличаются по вирулентности, длительности инкубационного периода, иммунологическим особенностям, способности заражать комаров и так далее. Возбудители проходят сложный цикл со сменой хозяина. В организме человека осуществляется бесполое развитие плазмодия, а в организме самок комаров (переносчиков возбудителя) — половое развитие. В первом случае плазмодии проходят две фазы в своем развитии: 1) экзоэритроцитарную шизогонию (внеэритроцитарную, тканевую) в гепатоцитах, 2) эритроцитарную шизогонию в эритроцитах.

В организм человека возбудитель малярии попадает при укусе комара, в слюне которого содержатся спорозоиты. В 1-й фазе они по кровеносным и лимфатическим сосудам попадают в печень. Внедряясь в клетки печени, спорозоиты превращаются вначале в трофозоиды, а затем в тканевые (экзоэритроцитарные) шизонты. В течение последующих 5—15 дней происходит созревание и деление шизонта с образованием 10—50 тысяч экзоэритроцитарных мерозоитов с последующим их выходом в плазму крови. Попав в плазму крови, мерозоит прикрепляется к мембране эритроцита, которая инвагинируется и поглощает мерозоит с образованием паразитоформной вакуоли.

Во 2-й фазе в эритроците плазмодии подвергаются следующим изменениям: вначале образуется кольцевидный трофозоит, затем юный, полувзрослый и взрослый трофозоит. В отличие от предыдущих стадий взрослый трофозоит занимает весь эритроцит и содержит большое количество пигмента. Пигменты в паразите накапливаются в результате отщепления от молекулы гемоглобина ее белковой части — глобина, используемого паразитом при своем развитии внутри эритроцита. Эритроцитарная шизогония циклически повторяется. В эритроцитах развиваются также гаметоциты. Половое развитие паразита происходит в желудке комара, который насосался крови больного человека. Шизонты перевариваются и дальнейшим превращениям подвергаются только гаметоциты (мужские и женские) с образованием в итоге спорозоитов. Как только спорозоиты появляются в слюнных железах комара, он становится заразным.

Источник инвазии — большой малярией и паразитоноситель. Переносчиками инфекции являются самки комаров ро-

да *Anopheles*. Известны случаи заражения малярией при переливании крови от донора — паразитоносителя или при манипуляциях с инструментами, загрязненными зараженной кровью. Малярия относится к числу сезонных инвазий и связана с сезонной активностью комаров (теплое время года).

Приступ малярии обусловлен выходом мерозоитов в плазму крови из эритроцитов. Малярия является типичной инфекцией крови с длительным паразитированием плазмодий в эритроцитах, в силу чего происходит разрушение инфицированных эритроцитов. Гемолиз непораженных эритроцитов связан с образованием антиэритроцитарных аутоантител. В неинфицированных эритроцитах наблюдаются изменения в виде их базофилии, полихроматофилии, анизо- и пойкилоцитоза. Из гемолизированных эритроцитов высвобождаются биологически активные вещества, такие, как кинины, гистамин и другие, способствующие повышению проницаемости сосудистой стенки. В капиллярах формируются стазы из инфицированных эритроцитов с повреждением эндотелия. Развивается внутрисосудистая коагуляция вследствие агрегации тромбоцитов и ослабления фибринолиза. Важную роль в патогенезе играет аллергический фактор, что проявляется крапивницей, кишечными расстройствами, острым отеком мозга при молниеносном течении трехдневной малярии.

Вследствие разрушения эритроцитов возникают два параллельно протекающих процесса: 1) прогрессирующая анемия, 2) меланемия с меланозом. Пигмент, попадающий в плазму крови при делении паразита, захватывается клетками моноцитарно-макрофагальной системы селезенки, печени, костного мозга. В связи с накоплением большого числа пигмента они приобретают аспидно-серую, почти черную окраску. В этих же органах происходит фагоцитоз шизонтов, после переваривания которых пигмент сохраняется в клетках моноцитарно-макрофагальной системы. Возможен выход пигмента из клеток в межтучную ткань.

Патологическая анатомия. Наиболее выраженные структурные изменения обнаруживаются в *селезенке*. В начале приступа в ней возникает острое и сильное кровенаполнение, в результате чего возникает опасность надрывов и разрывов органа с возможным кровотечением. В пульпе селезенки появляются некрозы типа инфарктов. В последующие 2—3 нед нарастают гиперпластические процессы, капсула утолщается, отмечается также разрастание фиброретикулярной ткани, вследствие чего селезенка становится плотной. Масса селезенки возрастает до 1 кг, реже до 5—6 кг. При хронической

малярии она резко увеличивается (малярийная спленомегалия), множество инфарктов обезображивают ее поверхность.

В печени при острой малярии преобладают дистрофические и некробиотические изменения. Гиперплазия клеток Купфера и полнокровие приводят к увеличению печени (малярийная гепатомегалия). Резко выражена ее пигментация. В дальнейшем возможен фиброз печени. В костном мозге при малярии обнаруживаются отложение пигмента, фагоцитоз паразитов, гиперплазия клеток моноцитарно-макрофагальной системы, усиленное образование клеток крови. Иногда развивается аплазия костного мозга. При трех- и четырехдневной малярии изменения в других органах обусловлены нарастающей анемией.

При тропической малярии, кроме описанных изменений, развиваются паразитарные стазы в капиллярах миокарда, поджелудочной железы, почки, слизистой оболочки желудка, кишечника, головного мозга и мозжечка. Наиболее характерные для тропической малярии изменения наблюдаются в головном мозге: дымчатая окраска, набухание вещества мозга, сглаженность и уплощение извилин, мелкие кровоизлияния. Определяются также многочисленные паразитарные стазы, периваскулярные, кольцевые кровоизлияния, картина энцефалита с периваскулярным, перинейрональным гнездным скоплением глии. Патогномичным признаком поражения мозга при малярии является гранулема Дюрка — одна из позднейших фаз развития кольцевых кровоизлияний. В центре этих кровоизлияний располагается сосуд с явлениями стаза пораженных эритроцитов или однородным гиалиновым тромбом. В окружности кровоизлияния обнаруживается зона некроза с реактивным скоплением и пролиферацией глии. Гранулемы чаще формируются в белом веществе с деструкцией миелиновых оболочек.

При малярии описаны диффузно-дистрофические процессы типа «ишемического заболевания нейронов», фокусы петрификации их и капилляров. Наблюдается отек и лимфоидная инфильтрация мягких мозговых оболочек с последующим развитием их склероза.

При малярийной коме патологоанатомические изменения складываются из массовых стазов в микроциркуляторном русле, кровоизлияний в различные органы, серозные и слизистые оболочки, отека легких. Паразитарные стазы в капиллярах головного мозга являются патогенетической основой малярийной комы. В результате перенесенной малярии развивается активный иммунитет.

Клиническое течение. Для данной инфекции типичны малярийные приступы, характер которых определяется видом

возбудителя. Наиболее тяжелые приступы наблюдаются при тропической малярии. Продромальный период характеризуется недомоганием, сонливостью, головной болью, субфебрилитетом. Через 3-4 дня развивается характерный приступ, в течении которого выделяют три клинические фазы. В первой фазе наблюдается озноб, который начинается внезапно и длится от 30-60 мин до 2-3 ч. На фоне повышения температуры больного беспокоят мышечные и головные боли, иногда появляется рвота. Во второй фазе температура поднимается до 40°, общее состояние больного ухудшается, усиливается головная боль, появляется одышка, состояние возбуждения, иногда наблюдается бред, рвота. Снижение температуры сопровождается усиленным потоотделением в течение 2-5 ч, что свидетельствует об окончании приступа (третья фаза). Иногда в период болезни возникают герпетические высыпания, крапивница, геморрагии. Важным диагностическим признаком является спленомегалия и гепатомегалия. При поражении печени может развиваться желтуха, в почках — транзиторный гломерулонефрит с отложением пигмента и меланурией. В сердце — картина миокардиодистрофии. Во время приступа у больных возможны лихорадочный бред, вегетоневрозы, психозы.

Осложнения чаще наблюдаются при тропической малярии. Наиболее серьезны из них — отек мозга, малярийная кома, острая почечная недостаточность, малярийный алгид, психические расстройства. Может развиваться также гемоглобинурийная лихорадка у лиц, проживающих в очагах малярии.

· АМЕБИАЗ КИШЕЧНИКА

Амебиаз кишечника (амебная эндемическая дизентерия) — хроническое протозойное заболевание с развитием рецидивирующего геморрагического язвенного колита.

Этиология и патогенез. Возбудитель амебиаза — *Entamoeba histolytica* (дизентерийная амеба, кишечная амеба), в цикле развития которой выделяют две стадии: вегетативную и стадию покоя. В вегетативной стадии различают тканевую, большую вегетативную, просветную и предцистную формы. Тканевая и большая вегетативная формы обнаруживаются в кишечном содержимом и в стенке кишки при остром амебиазе; просветная и предцистная форма, а также цисты выявляются в период реконвалесценции и у цистовыделителей.

Амебиаз широко распространен в странах с жарким климатом, в том числе в странах Центральной Азии и Закавказья.

казья. Основной источник инфекции — человек, выделяющий с калом во внешнюю среду цисты амёб (иногда до 6 млн. амёбных цист в одном грамме кала). Заражение происходит при проглатывании цист с загрязненной пищей и водой. Цисты заносятся на продукты инфицированными руками и мухами. Необходимо отметить факт широкого носительства амёб здоровыми людьми, особенно в жарких странах.

В механизме развития инфекции важное значение имеет внедрение амёб в стенку кишечника и даже в кровеносные сосуды, что связано с их подвижностью и выделением ими гиалуронидазы и других ферментов, лизирующих ткани. Инвазии амёб в стенку кишечника способствуют и некоторые бактерии, продуцирующие гиалуронидазу. Амёбы проникают через железы кишечника в подслизистый слой, где образуются очаги некроза, подвергающиеся инфицированию микрофлорой кишечника. В результате в кишечнике развиваются язвы, а при гематогенной диссеминации — поражение печени и других органов. Следует учитывать сенсбилизацию организма аллергенами амёб и аутоаллергенами больного. В развитии амёбиаза имеют значение также вирулентность штамм амёб, индивидуальные особенности заразившихся, состояние пищеварительного тракта и его функциональная неполноценность. Клинически выраженные формы амёбиаза и его осложнения встречаются чаще в зоне тропического и субтропического климата, что, возможно, связано с перегреванием, расстройством водного и солевого обмена, с особенностью питания и быта населения.

Патологическая анатомия. Патологический процесс в отличие от бактериальной дизентерии локализуется главным образом в области слепой кишки. Возможно поражение толстой кишки в области селезеночного и печеночного ее изгибов. Визуально на ранней стадии в слизистой оболочке указанных отделов толстой кишки обнаруживаются пятнышки красноватого цвета с желтовато-белой точкой в центре. С прогрессированием процесса на слизистой оболочке появляется большое количество гноящихся язв диаметром 1—2 см с сочными красными, несколько подрытыми краями. Их часто сравнивают с флягой или бутылкой, так как их отверстие на слизистой оболочке незначительно, а в подслизистом слое и глубже некротический процесс распространяется и под сохранившуюся слизистую оболочку. Дно этих язв ярко-зеленого цвета.

В отличие от дизентерийных язв, которые доходят лишь до подслизистого слоя, при амёбиазе язвы имеют тенденцию к углублению до серозного слоя. Отсюда и возможность перфорации с развитием перитонита. Если язва углубляется мед-

ленно, перфорация может быть предотвращена развитием спаек с соседними органами и брюшиной. Наблюдается парез мышц стенки кишки, вследствие чего просвет ее расширен. В менее типичных случаях отмечаются слияние язв (диффузный амебиаз), гангренозные изменения стенки, резкий ее отек. При расплавлении некротических масс образуются полости с полужидким, грязно-серым или коричневатым (из-за примеси крови) содержимым. Остатки соединительнотканых прослоек придают внутренней поверхности таких полостей волосатость или сходство с губкой. При вторичной бактериальной инфекции образуются настоящие абсцессы, достигающие больших размеров (до головки ребенка и больше). Кишечная палочка и анаэробы придают гною резкое зловоние.

Микроскопически в слизистой оболочке определяются дефекты тканей, заполненные детритом, лейкоцитами и банальной кишечной флорой. Фибрин не обнаруживается. Амебы, часть из которых находится в состоянии распада, локализуются в области дна язвы, в слизи, продуцируемой кишечником, которая по мере развития болезни становится более густой, вязкой, слоистой. При амeбиазе наблюдается склонность тканей к расплавлению, что определяет и своеобразие процесса. Клеточная реакция на повреждение выражена слабо. На основании электронно-микроскопических данных установлено, что литические энзимы, с которыми связаны патогенные свойства дизентерийной амебы, освобождаются после ее отмирания. На границе с интактной тканью можно найти тканевую форму амебы различных размеров с псевдоподиями, в вакуолизированной цитоплазме которых видны различные включения, эритроциты, обломки других клеток. Бактерии отсутствуют. При неблагоприятных условиях паразит инцистируется, уменьшается. Стенка цист не подвергается переваривающему действию желудочного сока, поэтому оболочка амеб расплавляется только в слепой кишке.

Заживление язв нередко происходит без следа или с образованием плоских рубчиков. Иногда наблюдаются рубцовые изменения пораженного отдела кишки. Амeбиаз реже развивается в тонкой кишке с локализацией иногда в пейеровых бляшках.

Клиническая картина. Начинаясь остро, болезнь принимает характер хронического рецидивирующего страдания. В остром периоде больные жалуются на недомогание, слабость, снижение аппетита, боли в животе, головные боли. Позже появляется диарея (от 5 до 15 раз в сутки). Стул содержит в большом количестве слизь и кровь, в связи с чем имеет вид мясных помоев. Температура нормальная или субфебрильная, но может повыситься до 39°. При длительном течении

хронического амебиаза развивается астения, упадок питания, гиповитаминоз, иногда кахексия.

Осложнения разделяются на кишечные и внекишечные. К первым относится перитонит, обусловленный перфорацией амебных язв, выпадение прямой кишки, амебный аппендицит, кишечное кровотечение, сужение кишечника.

Из внекишечных осложнений, связанных с гематогенным заносом амев из кишечника, чаще встречаются амебный гепатит, абсцесс печени, возникающие в остром периоде заболевания. При метастазировании по воротной вене амевы достигают печени с развитием в ней мелких или гигантских абсцессов, представляющих собой, по существу, крупные очаги некроза. Гной очень густой и напоминает размягченную ослизненную ткань. По периферии абсцесса возникает довольно обширная зона цирротических изменений органа. При поражении легких развиваются пневмония и абсцессы. К довольно редким осложнениям амебиаза относятся метастатические абсцессы мозга, которые представляют собой очаги некроза и размягчения со слабой клеточной реакцией. На границе с окружающей тканью обнаруживаются амевы. Описано также развитие метастатических гнойников в селезенке, лимфатических узлах, желчном и мочевом пузырях, яичке, суставах, шейке матки и во влагалище. Проникновение амев в кожу обуславливает развитие язв в промежности, на месте прорыва абсцессов печени и легких, около фистул кишечника. Причиной смерти может стать и перитонит.

ЛЕЙШМАНИОЗ

Лейшманиоз относится к группе протозойных заболеваний, распространенных в определенных географических зонах. Выделяют две формы лейшманиоза человека: кожный и висцеральный. Обе формы включают в себя различные географические и клинико-эпидемиологические варианты инфекции.

Этиология и патогенез. Возбудителями лейшманиоза являются две разновидности лейшманий, вызывающих два заболевания, совершенно различных по своему течению. Одно из них характеризуется поражением кожи с образованием язв — кожный лейшманиоз, а другое — поражением внутренних органов — висцеральный лейшманиоз, который является общим инфекционным заболеванием. Возбудитель кожного лейшманиоза открыт в 1898 г. П. Ф. Боровским в Ташкенте, возбудитель висцерального лейшманиоза — в 1902 г. Donovan в Индии. Возбудителей различных клинико-эпидемиологических вариантов лейшманиоза рассматривают как самостоятельные

виды. Так, к возбудителям городского кожного лейшманиоза (антропонозного) относят *L. tropica minor*, а сельского, кожного (зоонозного) — *L. tropica major*. Возбудителем висцерального лейшманиоза является *L. donovani*, который в своем жизненном цикле проходит две стадии: 1) безжгутиковую стадию, при которой лейшмании паразитируют внутриклеточно в организме позвоночного хозяина (в макрофагах и других фагоцитирующих клетках кожи, слизистых оболочек, селезенки, печени, костного мозга, лимфатических узлов); 2) жгутиковую стадию лейшманий, при которой возбудитель паразитирует в просвете кишечника беспозвоночного переносчика (москита).

КОЖНЫЙ ЛЕЙШМАНИОЗ

Резервуаром для возбудителей кожного лейшманиоза (болезнь Боровского, ашгабадская, кокандская, восточная, пендинская язва и др.) в городах являются москиты, а в сельской местности — мелкие грызуны (песчанки, суслики, различные рептилии). На территории Центральной Азии природные очаги кожного лейшманиоза существуют в Ашгабаде, Мары, Андижане, Коканде, Ходженте. Различают два типа кожного лейшманиоза: городской, поздно изъязвляющийся (сухая форма) и сельский — остро некротизирующийся (мокрая форма). Источником возбудителей кожного антропонозного лейшманиоза являются больные люди, а зоонозного кожного лейшманиоза — мелкие грызуны. Переносчики возбудителя — москиты разных видов *Flebotomus*. В азиатских очагах к эпидемиологически опасным переносчикам относятся москиты вида *Flebotomus paratasii*.

Патологическая анатомия. Основные структурные изменения развиваются в месте внедрения возбудителя в виде гранулематозного воспаления. В развитии лейшманиоза выделяют стадии: *инкубации, пролиферации (папула, бугорок, инфильтрат), деструкции (язва) и репарации (рубцевание)*. Имеются некоторые особенности в морфологии воспалительного очага при различных типах кожного лейшманиоза. Так, при городском кожном лейшманиозе в первые 6-8 мес воспалительный инфильтрат представлен гистиоцитами, эпителиоидными и гигантскими клетками, среди которых обнаруживаются лейшмании. Эпителий кожи в области инфильтрата постепенно разрушается с образованием корки. В процессе изъязвления в инфильтрате появляются нейтрофильные лейкоциты. В более поздние сроки (после 8 мес) состав инфильтрата

меняется: начинают преобладать лимфоидные и плазматические клетки.

При зоонозном (сельском) типе кожного лейшманиоза воспалительный инфильтрат более обширный и глубокий. В процесс вовлекаются придатки кожи и сосуды, а также подкожная клетчатка. Для данного типа кожного лейшманиоза характерен некроз в области воспалительного инфильтрата. При отторжении некротических масс образуются язвы. В окружности развиваются васкулиты, мукоидное и фибриноидное набухание соединительной ткани. Однако даже после полной эпителизации длительное время сохраняются периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты и лейшмании.

При инфицировании может развиваться *диффузно-инфильтративная форма лейшманиоза и туберкулоидный лейшманиоз*. В первом случае наблюдается лишь диффузная гистиоцитарная инфильтрация кожи с резко выраженным отеком в глубоких слоях; лимфоидно-плазмоцитарная реакция отсутствует. Для туберкулоидного варианта лейшманиоза характерно образование узелков, состоящих из эпителиоидных, лимфоидных и плазматических клеток. Из первичных очагов поражения лейшмании могут распространяться по лимфатическим путям до регионарного лимфатического узла с формированием бугорков, лимфангитов и лимфаденитов. Кожный лейшманиоз может носить характер хронического рецидивирующего заболевания с образованием мелких бугорков в области рубца.

Клиническая картина. Для описанных вариантов кожного лейшманиоза характерна цикличность. При городском типе кожного лейшманиоза инкубационный период длится 2—8 мес, реже до 3—5 лет. Болезнь протекает около одного года. Общее состояние больного удовлетворительное. Визуальные изменения в виде папул, бугорков развиваются медленно, язвления поверхностные. Образующиеся язвы (1—3) обычно округлой формы, в окружности их определяется мощный инфильтрат (к 10—13 мес от начала заболевания). Отделяемое язвы носит серозно-гнойный характер. Образующийся рубец вначале красный, затем бледнеет. Тяжелее протекает сельский тип кожного лейшманиоза. Инкубационный период более короткий (1—4 нед). Отмечается быстрый рост бугорка с трансформацией его в фурункулоподобный инфильтрат. Патогномоничны ранние некротические процессы с формированием глубоких язв, бугорков обсеменения, лимфангита и лимфаденита. Язвы болезненны.

Осложнения. Характерны рожеподобные изменения в зоне язв и лимфангитов. При развитии поражений в области нижних конечностей и наличии лимфангита наблюдаются резко

выраженные отеки стопы, голени. Присоединение вторичной инфекции осложняет течение процесса.

ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ ЛЕЙШМАНИОЗ

Висцеральный лейшманиоз (детский лейшманиоз, внутренний лейшманиоз, кала-азар и др.) распространен в тропическом, субтропическом и частично в умеренном поясе всех континентов. Представлен тремя основными видами: средиземноморско-среднеазиатским, индийским и восточно-африканским. В городских и сельских очагах основным источником и резервуаром возбудителей являются собаки, шакалы, лисицы, суслики, а переносчиком — различные виды москитов. Человек как источник инфекции представляет меньшую опасность.

Патологическая анатомия. В месте внедрения возбудителя на коже формируется первичный аффект — папула, содержащая лейшмании. Из папулы возбудители достигают регионарного лимфатического узла, затем лимфатических сосудов, откуда переходят в ток крови, способствуя генерализации процесса. Лейшмании захватываются клетками моноцитарно-макрофагальной системы внутренних органов — селезенки, печени, костного мозга, лимфатических узлов, почек, легких, что приводит к увеличению этих органов. Развивается системный эндотелиоз. Селезенка темновато-красного цвета, увеличивается медленно, отличается плотной консистенцией и достигает огромных размеров, спускаясь до малого таза. На разрезе обнаруживаются инфаркты. Микроскопически отмечается атрофия лимфоидной ткани и пульпы селезенки. Среди разрастающейся соединительной ткани видны крупные клетки, нафаршированные лейшманиями. Костный мозг становится красным за счет гиперемии. Клеточный состав промиелоцитарный. В печени купферовские клетки нафаршированы лейшманиями. Вследствие их гипертрофии сдавливаются печеночные балки. Возможно развитие спленотоксического цирроза печени. В почках, миокарде и печени — картина жировой и белковой дистрофии. При оседании лейшманий в строме слизистой оболочки тонкой и толстой кишки моноцитарно-макрофагальная система блокируется. В результате легко наслаивается вторичная инфекция с последующим развитием энтерита и колита.

Клиническая картина. Инкубационный период равен в среднем 3—6 мес. Выделяют острое и хроническое течение болезни. Острое течение болезни чаще наблюдается у маленьких детей, хроническое — у детей старшего возраста.

Описываемая протозойная инфекция протекает с неправильной длительной лихорадкой, нарастающей анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией. Характерны вяло протекающий колит, общая слабость, одутловатость кожных покровов. На 3—6-м месяце болезни резко увеличивается селезенка, которая занимает значительный объем брюшной полости. В меньшей степени увеличиваются лимфатические узлы, печень. Наблюдаются глубокое нарушение обмена, дистрофические процессы в паренхиматозных органах. В поздней стадии болезни появляются отеки, геморрагический синдром — петехии, кровотечения из носа, десен.

Осложнения чаще возникают в поздней стадии болезни на фоне выраженной лейкопении. Присоединение вторичной бактериальной инфекции приводит к развитию воспалительных, гнойных и некротических процессов: пиодермии, бронхопневмонии, флегмонозной и некротической ангины, энтериту и энтерокоlitу.

СЕПСИС

Сепсис (от греч. sepsis — гниение) представляет собой неспецифическое инфекционное заболевание, возникающее как осложнение местных воспалительных процессов и инфекционных болезней в условиях нарушенной реактивности организма. Развивается вследствие постоянного или периодического поступления в кровеносное русло из очага инфекции микроорганизмов и их токсинов. Сепсис резко отличается от всех других общих инфекционных заболеваний по этиологии, патогенезу, а также по клинико-морфологическим особенностям.

1. Сепсис — полиэтиологическое заболевание, так как развивается при внедрении разнообразных микроорганизмов, в том числе сапрофитов, и не является заразной болезнью.

2. Независимо от характера возбудителя проявления болезни остаются однотипными, что обусловлено генерализацией инфекта и неадекватной реакцией организма. Сепсис не имеет циклического течения, то есть определенных сроков инкубации, стадий развития, сроков окончания.

3. Сепсис не вызывает специфических общих и местных морфологических изменений, как это свойственно почти всем инфекционным заболеваниям. Возникающие морфологические изменения встречаются и при различных местных воспалительных процессах.

4. При сепсисе не вырабатывается иммунитет и преобладает гиперергическая реакция.

5. Сепсис почти всегда является осложнением какого-либо местного воспалительного процесса или общего инфекционного заболевания, то есть находится в прямой патогенетической зависимости от других предшествующих заболеваний.

Этиология и патогенез. Возбудителем сепсиса могут быть самые разнообразные микроорганизмы, чаще из группы гноеродных и анаэробных бактерий. В качестве возбудителей сепсиса описаны стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, пневмококки, менингококки, синегнойная палочка, клебсиелла, протей, анаэробы, грибы, вирусы. Сепсис может быть вызван также ассоциацией микробов.

Во всех случаях развитие сепсиса связано с проникновением микроорганизмов и их токсинов во внутреннюю среду организма. При этом различают *ворота сепсиса*, то есть место внедрения возбудителя (например, поврежденная кожа или слизистая оболочка) и *септический очаг*, то есть место размножения возбудителя с образованием воспалительного фокуса. Из септического очага процесс распространяется гематогенным или лимфогенным путем, что может сопровождаться развитием лимфангита, лимфаденита или тромбоза. В дальнейшем возможно образование метастатических очагов, что наблюдается главным образом при гематогенном распространении процесса и бактериемии.

В развитии сепсиса важное значение имеет прорыв иммунитета и нарушение специфических факторов защиты. При этом подавляются: 1) хемотаксис нейтрофильных лейкоцитов и их фагоцитарная активность, 2) активность лимфоцитов, 3) образование иммунных антител. Возникновению иммунодефицитного состояния способствуют такие факторы, как анемия, шок, гиповитаминоз, интоксикация, нарушение обмена веществ и функции эндокринных желез. Важным звеном в патогенезе сепсиса является вид возбудителя, его биологические особенности, массивность инфекта, а также повышение активности протеаз. Последние, с одной стороны, обуславливают интоксикацию организма, с другой — вызывают очаговый некроз в различных органах и тканях, активируют свертывающую и фибринолитическую системы крови с развитием вторичного фибринолиза и ДВС-синдрома. Депонирование возбудителей в сосудах микроциркуляторного русла приводит к образованию множественных микроочагов инфекции и нарушению микроциркуляции, что также играет немаловажную роль в патогенезе сепсиса. Существенное значение имеет нарушение функции легких, печени, почек сердечно-сосудистой системы, а также нарушение белкового и углеводного обмена.

Очень часто при сепсисе образуются множественные метастатические очаги воспаления в виде абсцессов, септических инфарктов, гнойного менингита, гнойных серозитов (плеврит, перикардит, перитонит). Метастатические очаги могут возникнуть при наличии тромбофлебита и без него. Метастазирование не сводится к механическому рассеиванию по сосудистой системе кусочков тромба и колоний микробов. Большое значение имеет функциональное состояние каждого данного органа, а также состояние реактивности и иммунных механизмов. Образование метастатических очагов начинается с интраваскулярного размножения микробов в сочетании с некрозом и гнойным расплавлением сосудистой стенки. Затем образуется периваскулярный гнойник.

При закупорке артерии возникает инфаркт, в который из эмбола проникают микробы, вызывая расплавление некротических масс с демаркационным нагноением пограничных тканей. В качестве метастатического очага нагноения может возникнуть септический эндокардит с преимущественным поражением клапанов левого сердца. Воспаление сопровождается глубоким некрозом ткани клапана и образованием тромботических наложений, в которых содержатся колонии микробов. Метастатические очаги нагноения возникают в стенке крупных и мелких артерий с формированием гнойно-некротического васкулита и острых аневризм.

Классификация сепсиса. Разнообразие сепсиса связано с особенностями клинического течения, видом возбудителя, локализацией ворот инфекции и септического очага, а также характером патологоанатомических изменений. В зависимости от вида возбудителя различают *бактериальный, грибковый и вирусный сепсис*. Исходя из локализации ворот инфекции, локализации и происхождения септического очага, выделяют следующие виды сепсиса: 1) *хирургический*, 2) *терапевтический*, 3) *урологический*, 4) *акушерско-гинекологический*, 5) *риногенный*, 6) *отогенный*, 7) *оральный (стоматогенный)*, 8) *тонзиллогенный*, 9) *пупочный*, 10) *ангиогенный*, 11) *криптогенный сепсис*.

На основании клинико-морфологических признаков выделяют четыре клинико-анатомические формы сепсиса: 1) *септицемия*, 2) *септикопиемия*, 3) *затяжной септический эндокардит*, 4) *хронический сепсис*.

Патологическая анатомия. *Септицемия* является наиболее злокачественной формой сепсиса. Для нее характерны выраженные токсические явления, отсутствие гнойных метастазов и быстрое течение. При вскрытии умерших септический очаг, как правило, отсутствует или слабо выражен. Развивается желтушность склер и кожи, связанная с гемолизом, геморра-

гический синдром в виде петехиальной сыпи на коже, кровоизлияний в серозные и слизистые оболочки, интерстициальное воспаление в паренхиматозных органах. Отличительная особенность септицемии — развитие аллергических васкулитов.

Септикопиемия течет медленно и считается менее злокачественной формой сепсиса. При этой форме ведущим признаком является развитие гнойных процессов в воротах инфекции и бактериальной эмболии с образованием метастатических очагов гнойного воспаления во многих органах и тканях. При септикопиемии септический очаг может иметь самую различную локализацию и морфологию (септический эндометрит, септическая рана, септические инфаркты легких, эмпиема плевры, хронический остеомиелит). По существу, любой воспалительный процесс может стать таким очагом. В венах, отводящих кровь от септического очага, нередко развивается тромбофлебит, который иногда связан с метастатическими очагами нагноения (тромбобактериальная эмболия). Во всех этих случаях тромбы могут подвергаться гнойному расплавлению под влиянием ферментов микробов, проникающих в тромб из стенки вены, или размножающихся микроорганизмов, находящихся в тромботических массах.

При вскрытии умершего от сепсиса обнаруживается жидкая кровь в сосудах с ранним гемолизом и имбибицией интимы. Наиболее типичны изменения в *селезенке*. Она увеличивается в 2—3 раза (масса 400—500 г), очень дряблая. Характерен обильный соскоб вещества с поверхности разреза (септическая селезенка). При микроскопии в пульпе отмечаются скопление распадающихся сегментоядерных лейкоцитов, пролиферация клеток моноцитарно-макрофагальной системы, очажки миелоза и большое количество плазматических клеток. Лимфатические узлы, миндалины, фолликулярный аппарат кишечника умеренно увеличены. При микроскопии выявляются катар синусов со слушиванием ретикулярных клеток, очажки миелоза, полнокровие. Крипты миндалин часто содержат гноевидную жидкость, ткань разрыхлена, сочна. В миокарде, печени, почках обнаруживаются выраженные дистрофические изменения, вследствие чего эти органы дряблые гкань их тусклая, бледная, набухшая. При микроскопии наблюдаются картина белковой и жировой дистрофии, очаги некробиоза и некроза. Помимо дистрофических изменений, в паренхиматозных органах возможно развитие диффузных воспалительных процессов: септический гепатит, миокардит, нефрит (интерстициальный или гломерулонефрит).

Изменения в *надпочечниках* довольно постоянны, отмечается набухание коркового слоя, серая окраска, кровоизлия-

ние, иногда массивное, с образованием полостей в мозговом слое. При микроскопии наблюдаются обеднение клеток коры липоидами, дистрофические, некробиотические и некротические изменения, стазы, кровоизлияния. В серозных листках под эндокардом, плевре, а также в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта появляются мелкие кровоизлияния.

Септикопиемия часто приобретает характер хронического сепсиса, протекающего месяцами с повторными волнами метастазирования и нарастающим истощением больного. Для септикопиемии характерны гнойный тромбоз и септический эндокардит.

Особую группу составляет *хирургический сепсис*, при котором входными воротами инфекции является рана (раневой и послеоперационный сепсис), а также сепсис, возникающий вследствие очаговых и диффузных гнойных процессов в коже и подкожной клетчатке (фурункулы, карбункулы, флегмона), абсцессы во внутренних органах.

Терапевтический сепсис возникает в течении или исходе инфекционных заболеваний — тифа, скарлатины, пневмонии. Сюда же относится большинство случаев *криптогенного сепсиса*. При *уросепсисе* входные ворота для возбудителя инфекции — почки и мочевые пути при развитии в них гнойного пиелонефрита, гнойных процессов в ткани почек и мочевого пузыря. Более чем в 80% случаев уросепсис вызывается кишечной палочкой, то есть является коли-сепсисом.

Акушерско-гинекологический сепсис возникает на фоне первичного воспалительного процесса в женских половых органах. Он может развиваться также как осложнение криминального аборта, родов (послеродовой сепсис), хронического сальпингита. Реже сепсис возникает при злокачественных опухолях внутренних половых органов. При криминальном аборте развивается гнойный, или гнилостный, эндометрит, часто с распространением процесса на миометрий и слизистую оболочку фаллопиевых труб. В маточных венах и венах параметрия развивается гнойный тромбоз. Сепсис после аборта и родов может быть молниеносным и тогда морфологические признаки его нечеткие. При остром сепсисе после аборта в одних случаях при наличии гнойного эндометрита развивается септикопиемия с гнойными метастазами в надпочечники и почки. В других случаях на фоне гнилостного эндометрита находят массивные кровоизлияния в оба надпочечника, в стволую часть мозга, тяжелые расстройства кровообращения.

Отогенный сепсис является осложнением гнойного отита с распространением процесса на стенки барабанной полости, сосцевидный отросток с развитием остеомиелита. Сепсису

обычно предшествует тромбоз сигмовидного синуса, реже — других синусов твердой мозговой оболочки, вен мягких мозговых оболочек, внутренней яремной вены. Процесс имеет часто ихорозный характер.

Риногенный сепсис возникает как осложнение острого воспаления придаточных пазух носа, фурункулов и травм носа, может развиваться также как осложнение хронического гайморита, этмоидита, фронтита. Развитию сепсиса предшествует тромбоз венозных коллекторов, в которые направляется кровь из носа и его придаточных пазух. Чаще поражаются его пещеристый и верхний продольный синусы.

Оральный (стоматогенный) сепсис связан с воспалительными процессами в пульпе зубов, с прикорневыми гранулемами, стоматитом, остеомиелитом челюстей. Процесс в полости рта нередко носит гнилостный, гангренозный характер.

Патологическая анатомия отогенного, риногенного и стоматогенного сепсиса схожа. Как правило, это ишемия с тромбофлебитом, множественными метастатическими гнойными, а часто и гангренозными очагами в легких и органах большого круга кровообращения.

Тонзиллогенный сепсис встречается относительно редко и возникает как осложнение воспалительных процессов в миндалинах (при ангине, при обострении хронического тонзиллита) и их осложнений в виде ретротонзиллярного, парафарингеального абсцессов. Эти абсцессы сопровождаются шейным лимфаденитом, а иногда тромбофлебитом яремной вены (острейшая септицемия и септикопиемия).

Ангиогенный сепсис характеризуется наличием первичного очага инфекции внутри сосудов и возникает в результате внутрисосудистых инструментальных исследований, операций на сосудах, катетеризации вен.

Иногда (в 10% случаев) не удается определить наличие септического очага. Такой сепсис называют *криптогенным*.

В клинической практике наибольшее значение имеет стрептококковый, стафилококковый, пневмококковый, анаэробный и гнилостный сепсис.

Стрептококковый сепсис наблюдается при наиболее острых, молниеносных формах сепсиса, протекающих по типу септицемии, реже — как септикопиемия. До эры антибиотиков смертельный исход наблюдался в 65% случаев.

Стафилококковый сепсис протекает в виде пиемии с склонностью к тромбофлебитам и образованию множественных метастатических очагов нагноения. Иногда метастазы носят характер микроабсцессов; нередко развивается язвенный эндокардит. Этот вид сепсиса может давать хронические фор-

мы с волнообразным течением (обострением, вспышками метастазирования).

Анаэробный сепсис — редкая форма, вызывается возбудителями анаэробной гангрены. Протекает наиболее тяжело, по типу септицемии, часто сопровождаясь гемолизом с гемоглинурийным нефрозом и уреимией в финале. Источником анаэробного сепсиса являются раны, эндометрит в исходе криминального аборта, холецистит, аппендицит. *Гнилостный сепсис*, вызываемый фузоспирохетной флорой, протекает как гнилостная септикопиемия. Септическими очагами являются местные процессы — гангрена легких, пупридные бронхоэктазы.

По клиническому течению выделяют: 1) молниеносный сепсис со смертельным исходом (в пределах двух суток), 2) острый, 3) подострый, 4) хронический, 5) рецидивирующий сепсис. Как особую форму хронического сепсиса выделяют 6) *sepsis lenta*.

Клиническая картина сепсиса определяется клинико-анатомической формой инфекции. При молниеносной форме сепсиса (септицемия) заболевание развивается бурно, с быстрым развитием инфекционно-токсического шока. Смертельный исход наблюдается часто на 1—3-и сутки от начала заболевания. При остром сепсисе имеют место гектическая температура, резкая слабость, желтушность кожных покровов, мелкие кровоизлияния, увеличение печени и селезенки, очаговая бронхопневмония. При пиемической форме сепсиса во многих органах появляются метастатические абсцессы. Токсическая энцефалопатия лежит в основе инфекционных психозов, наблюдаемых у больных сепсисом. Может развиться и синдром разрушенного сознания.

Клинические проявления, свойственные сепсису, могут наблюдаться также при местных гнойных процессах, особенно при задержке гноя. Бактериемия, характерная для сепсиса, развивается и при многих инфекционных заболеваниях.

К основным осложнениям сепсиса, определяющим исход заболевания, относятся почечно-печеночная, дыхательная, сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоэмболия, пневмония, эндокардит. Развитие этих осложнений связано с интоксикацией и генерализацией процесса. Наиболее грозным осложнением сепсиса является септический шок.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

ПОЛИГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ МОНОГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Болезни с аутосомно-доминантным типом наследования

Болезнь Марфана

Семейная гиперхолестеринемия

Множественный нейрофиброматоз

Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования

Кистозный фиброз

Фенилкетонурия

Гадактоземия

Альбицизм

Болезнь Вильсона

Гликогенозы

Лизосомальные болезни накопления

Болезнь Гоше

Болезнь Ниманна — Пика

Болезнь Тея — Сакса

Мукополисахаридозы

Болезни с рецессивным и доминантным типом наследования, сцепленные с X-хромосомой

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Болезнь Дауна

Синдром Клайнфелтера

Синдром Шерешевского — Тернера.

К наследственным болезням относятся заболевания, обусловленные хромосомными и генными мутациями. Они известны с давних времен, однако только в последние десятилетия удалось проникнуть в их тайны. Открытие материального носителя наследственности — ДНК, механизмов кодирования позволило понять значение мутаций в развитии наследственных болезней.

Единицей наследственности является ген, с помощью которого от клетки к клетке передается информация. Гены состоят из ДНК и расположены в хромосомах. Каждый ген содержит информацию, закодированную в виде специфической последовательности пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов в молекуле ДНК, не повторяющуюся ни в каком другом гене.

Единицей генетической информации служит так называемый кодон — группа из трех смежных нуклеотидов; каждый кодон определяет одну аминокислоту в полипептидной цепи. Таким образом, генетический код является триплетным.

Закодированная информация «переписывается» с генной ДНК на молекулу так называемой информационной РНК, которая синтезируется в ядре и переходит в цитоплазму к рибосомам эндоплазматической сети. Здесь молекулы связываются с 5—10 рибосомами, объединяя их в полирибосомы, и играют роль матрицы для синтеза того или иного фермента или другого белка. Для того чтобы аминокислоты могли участвовать в синтезе белка, они должны быть «активированы» аденозинтрифосфатом (АТФ), а затем присоединены к молекулам-акцепторам транспортной РНК.

Таким образом, информация, первоначально закодированная в специфической последовательности нуклеотидов ДНК, подвергается *транскрипции* в специфическую последовательность нуклеотидов РНК, а затем *трансляции*, то есть перекодированию в определенную последовательность аминокислот в молекуле белка.

Главные отличительные особенности генетического материала состоят в том, что он служит носителем информации и способен, как видно из изложенного, к самовоспроизведению. Гены в общем удивительно стабильны и передаются последующим поколениям, как правило, в неизменном виде. Однако в них время от времени возникают изменения, называемые «мутациями». Эта новая мутантная форма гена обычно столь же стабильна и столь же мало склонна к новым изменениям, как и исходный ген.

Мутацию можно определить как любое наследственное изменение, связанное с внезапным изменением генетической информации. Некоторые мутации, называемые хромосомными, сопровождаются видимыми изменениями в структуре хромосом. Эти изменения могут состоять в выпадении (нехватка, или делеция) или в удвоении (дупликация) какого-либо участка хромосомы. Изменение структуры хромосом может заключаться также в переносе какого-нибудь фрагмента хромосомы в другой ее участок (транслокация). Участок хромосомы может оказаться повернутым на 180° , оставаясь в той же хромосоме (инверсия).

Генные, или точковые, мутации связаны со столь незначительными изменениями в молекулярной структуре, что их нельзя увидеть под микроскопом. Они обусловлены изменением в последовательности нуклеотидов на определенном участке молекулы ДНК, чаще всего заменой одного нуклеотида другим в том или ином кодоне.

Причины, вызывающие мутацию, различны. К мутагенам можно отнести различные виды ионизирующей радиации, рентгеновские и космические лучи, некоторые химические вещества (азотистые аналоги иприта, формалин, алкилирующие агенты), ультрафиолетовые лучи.

При изучении наследственных болезней их следует четко дифференцировать с врожденными и семейными болезнями.

Врожденные болезни — это заболевания, с которыми рождается ребенок. Они могут быть обусловлены как наследственными факторами, так и экзогенными. Например, врожденный сифилис не относится к генетически обусловленному заболеванию. С воздействием экзогенных факторов на эмбрион (радиация, химические соединения, вирусные инфекции) связаны, например, врожденные пороки развития. В то же время не все генетические болезни имеют врожденный характер, то есть не проявляются сразу при рождении ребенка. Так, хорea Гентингтона — наследственное заболевание, которое развивается после 40 лет.

К **семейным** относятся болезни, причиной развития которых являются не только наследственные факторы, но и условия жизни или профессиональные традиции семьи.

Наследственные болезни широко распространены. К настоящему времени их насчитывается более двух тысяч. Среди причин детской смертности генетически обусловленные болезни определяются в 42% случаев. В половине случаев спонтанные абортy, наблюдаемые в I триместре беременности, вызваны хромосомными аберрациями.

Традиционно все болезни человека в зависимости от роли наследственных и экзогенных факторов, этиологии и патогенеза заболеваний человека разделены на три группы:

— *первую* составляют болезни, генетически детерминированные, то есть наследственные болезни, обусловленные патологической мутацией. Экзогенные факторы при этом практически не влияют на развитие болезни. К этой группе относятся все хромосомные и генные наследственные болезни: болезнь Дауна, фенилкетонурия, гемофилия, мукополисахаридозы;

— *вторую* объединяет болезни, этиологический фактор которых — также хромосомные и генные мутации, но факторы внешней среды играют важную роль в проявлении мутантных генов. К таким заболеваниям относят подагру, некоторые формы сахарного диабета, гиперлипипротеннемию;

— *в третью* включены болезни, в развитии которых важная и исключительная роль принадлежит неблагоприятным и

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ



Рис. 86. Классификация основных наследственных болезней.

вредным факторам внешней среды. Однако частота возникновения болезней, тяжесть течения определяются наследственной предрасположенностью. К заболеваниям этой группы относятся гипертоническая болезнь и атеросклероз, язвенная болезнь желудка, аллергические, инфекционные болезни.

Так, в развитии инфекционного процесса важная роль принадлежит не только возбудителю, но и состоянию иммунной системы, наследственно обусловленному, что предопределяет предрасположенность и высокую чувствительность к тому или иному возбудителю.

Наследственные болезни разделены на три основные группы (рис. 86):

- 1) полигенные (мультифакториальные) болезни, или болезни с наследственной предрасположенностью;
- 2) моногенные болезни, в основе которых лежит мутация генов;
- 3) хромосомные болезни, развитие которых связано с изменениями хромосом или структурными их перестройками.

ПОЛИГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Развитие мультифакториальных болезней, или болезней с наследственной предрасположенностью, связано с взаимодействием генов (полигенная система) и факторов окружающей

среды. К полигенным болезням относятся диабет, гипертония, подагра, шизофрения, маниакально-депрессивный синдром, некоторые формы врожденных заболеваний сердца, которые рассмотрены в соответствующих главах.

МОНОГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Моногенные болезни, в основе которых лежит мутация структурных генов, наследуются в полном соответствии с законами Менделя, поэтому их также называют «менделевскими болезнями». Число моногенных болезней превышает 4000.

Выделяют *рецессивные гены, доминантные и сцепленные с X-хромосомой (полом)*. Рецессивными называют такие гены, которые оказывают свое действие лишь в том случае, если у данной особи их два, а *доминантными* — гены, проявляющиеся даже тогда, когда они имеются лишь в единственном числе. Если данный организм имеет два совершенно одинаковых гена (например, два гена черной окраски), то его называют *гомозиготным*, или «чистым» по данному признаку. Если же он содержит один доминантный и один рецессивный ген, то его называют *гетерозиготным*, или гибридным. Используя эти термины, можно дать более полное определение доминантному и рецессивному гену: *рецессивный — это ген, проявляющийся только в гомозиготном состоянии, доминантный — оказывает свое действие как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии.*

Гены объединяются в хромосомы, в которых они располагаются в определенном порядке. Каждая клетка содержит по две хромосомы каждого типа, и каждый ген представлен в ней дважды. Исключение из общего правила представляют половые хромосомы. У лиц женского пола имеются две идентичные хромосомы, называемые X-хромосомой (XX); у лиц мужского пола имеется только одна X-хромосома и еще одна меньшая по размерам половая хромосома, называемая Y-хромосомой. Таким образом, мужчины имеют 22 пары обычных хромосом (или аутом) плюс одну X-хромосому и одну Y-хромосому, а женщина — 22 пары обычных хромосом плюс две X-хромосомы.

У человека X-хромосома содержит много генов, тогда как в Y-хромосоме их очень мало, это главным образом гены, определяющие мужской пол. Признаки, контролируемые генами, локализованными в X-хромосоме, называются *сцепленными с полом*, так как наследование их связано с наследованием пола. Например, у человека гены гемофилии и цветовой слепоты находятся в X-хромосоме, и наследование этих ано-

малый сцеплено с полом. Мутантный ген гемофилии обуславливает отсутствие антигемофилического глобулина — одного из веществ, участвующих в механизме свертывания крови.

С учетом изложенного выделяют болезни с тремя типами наследования: 1) *аутосомно-доминантные*, 2) *аутосомно-рецессивные* и 3) *сцепленные с полом* (X-хромосомой).

По аутосомно-доминантному признаку наследуются синдром Альпорта, синдром Марфана, синдром Элерса — Данлоса (десмогенез несовершенный), гипербилирубинемия, пароксизмальная миоплегия, семейная гиперхолестеринемия, поликистоз почек, врожденный сфероцитоз, множественный нейрофиброматоз.

Аутосомно-рецессивный тип наследования более характерен для болезни Тея — Сакса, фенилкетонурии, болезней накопления: (мукополисахаридозов, галактоземии), серповидно-клеточной анемии. Рецессивное наследование, сцепленное с X-хромосомой, характерно для прогрессирующей мышечной атрофии типа Дюшенна, гемофилии А и В, синдрома Леша — Нихена, болезни Гунтера.

Между геном и признаком, который он определяет, может быть простое однозначное соответствие. В других случаях один ген может участвовать в определении нескольких или многих признаков, затрагивающих различные органы и ткани. Или несколько генов могут совместно регулировать проявление какого-нибудь одного признака. Например, синдром Марфана характеризуется множественным поражением скелета, глаз, сердечно-сосудистой системы, в основе которого лежит мутация одного гена с развитием дефекта соединительной ткани. В то же время глухота детей — единственное клиническое проявление 16 типов аутосомно-рецессивных мутаций.

ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время установлено, что *моногенные наследственные болезни являются следствием первичной аномалии одной единственной белковой молекулы*. Установлено три вида белков, повреждающихся при мутации: 1) *ферменты*, 2) *структурные белки* и 3) *белки, выполняющие функцию регуляторов*. Нарушение функции какого-либо фермента лежит в основе энзимопатий, составляющих наиболее обширную и лучше всего изученную группу наследственных болезней. Энзимопатии наследуются в большинстве случаев по аутосомно-рецессивному типу.

Мутация гена может повлечь за собой альтерацию струк-

турных белков (например, коллагена) или белков, выполняющих функцию регуляторов (например, рецепторов мембран), что характерно для большинства наследственных болезней, наследуемых по аутосомно-доминантному типу. Имеют значение четыре фактора в механизме развития наследственных болезней: 1) дефекты ферментов и их последствия; 2) дефекты рецепторов клеточных мембран и нарушение транспорта различных соединений; 3) повреждение структуры, функции и содержания (количества) неферментных белков; 4) мутации, вызывающие предрасположенность к извращенной реакции на лекарственные препараты.

Дефекты ферментов и их последствия. Одним из важных биологических обобщений явилась выдвинутая в 1941 г. Дж. Бидлом и Э. Татумом гипотеза «один ген — один фермент — одна реакция». Согласно этой теории, получившей широкое признание, каждая биохимическая реакция в процессе развития и жизнедеятельности определенного организма контролируется особым ферментом, который в свою очередь контролируется одним единственным геном.

Изменения гена (мутация) могут повлечь за собой ферментопатию, в основе которой могут лежать различные механизмы: 1) полное отсутствие синтеза фермента; 2) нарушение последовательности аминокислот в молекуле фермента, то есть изменение его первичной структуры; 3) отсутствие или неправильный синтез кофермента соответствующего фермента; 4) изменение активности фермента в связи с аномалией в других ферментных системах.

Последствия ферментопатий разнообразны. Это может привести к *накоплению веществ, не встречающихся в норме* (промежуточные продукты обмена). Накопление их в высокой концентрации обуславливает повреждение тканей. Например, дефицит лизосомальных ферментов, обладающих разрушающими свойствами, способствует накоплению сложных веществ в лизосомах и развитию так называемых «лизосомальных болезней накопления».

Первичный дефект фермента *может блокировать метаболизм и образование конечных продуктов*, необходимых для нормального функционирования организма. Так, отсутствие меланина является следствием дефицита тирозиназы, которая необходима для биосинтеза меланина из прекурсора — тирозина. Этот дефект фермента лежит в основе альбинизма, врожденной недостаточности меланина.

При дефекте ферменты *теряют способность инактивировать вещества, повреждающие ткани*. Например, главным ингибитором плазменной протеазы является альфа-1-антитрипсин, вырабатываемый в печени, который призван инак-

тивировать эластазу нейтрофила. Мутация в кодирующей точке гена альфа-1-антитрипсина обуславливает образование мутантного белка, секреция которого в печени снижается, что приводит к повышению деструктивной активности эластазы нейтрофилов. В результате нарушается эластичность альвеолярных стенок с развитием эмфиземы легких.

Дефекты в рецепторах мембран и нарушение транспортных систем. Многие биологически активные вещества (органические соединения, ионы и др.) активно транспортируются через мембраны клеток вследствие связывания их на первом этапе со *специфическими рецепторами или мембранными белками-переносчиками*. Генетический дефект рецепторов приводит к нарушению этого процесса. Примером может служить семейная гиперхолестеринемия, при которой мутация в гене рецепторов для липидов низкой плотности нарушает транспорт их в клетки. Это в свою очередь ведет вторично к избыточному синтезу холестерина. Примером заболевания, вызванного наследственным дефектом транспорта аминокислот, является цистинурия, при которой нарушается перенос ряда диаминокарбоновых кислот (аргинин, лизин), цистина как в кишечнике, так и в почках.

Повреждение структуры и функции неэнзиматических белков. Генетические дефекты, влекущие за собой повреждение структурных белков, приводят к развитию различных заболеваний. В качестве примера можно назвать серповидно-клеточную анемию, связанную с дефектом структуры молекулы гемоглобина. Описано более 300 аномальных форм гемоглобина, обусловленных генетическим дефектом в структуре его белковой части. Другим примером являются синдром Марфана, синдром Элерса — Данлоса, для которых характерен генетический дефект коллагена.

Генетически детерминированная извращенная реакция организма к лекарственным препаратам. В ряде случаев генетически детерминированный дефицит фермента проявляется лишь после воздействия некоторыми лекарственными веществами. Так, у генетически предрасположенного индивидуума имеется дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В нормальных условиях дефицит этого фермента не вызывает заболевания. Однако при введении, например, противомаларийного препарата (примакин) на фоне дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы развивается выраженная гемолитическая анемия.

БОЛЕЗНИ С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ

Эта группа болезней отличается следующими особенностями:

1) клинические проявления болезни variabelны и могут изменяться при снижении пенетрантности гена;

2) многие из них проявляются в более поздние сроки. Например, болезнь Геттингтона развивается после 40 лет;

3) мутации подвергаются сложные структурные белки, такие, как коллаген, или белки, выполняющие функцию регуляторов.

Среди болезней с аутомно-доминантным типом наследования чаще встречается болезнь Марфана, семейная гиперхолестеринемия, нефрофиброматоз (болезнь Реклингхаузен).

БОЛЕЗЬ МАРФАНА

Болезнь Марфана (по имени французского педиатра) — это синдром, связанный с наследственным пороком развития коллагеновых и эластических волокон соединительной ткани. Мутация гена приводит к синтезу аномальных молекул коллагена, не отличающегося прочностью. Обнаружен также первичный дефект в организации эластических волокон.

Для болезни Марфана патогномично поражение скелета, глаз, сердечно-сосудистой системы. Внешний вид больных весьма характерен: резко выраженная астеническая конституция, узкий череп, близко посаженные глаза, разболтанность суставов, непропорционально длинные ноги и руки. Кисти длинные с тонкими «паукообразными» пальцами (арахнодактилия). Небо высокое, куполовидное. Характерны кифозы и сколиозы, из-за слабости поддерживающих связок наблюдаются вывихи глаз или подвывихи хрусталика.

Особую опасность представляют изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Дефекты коллагена и эластических волокон в средней оболочке аорты способствуют образованию аневризматических расширений и расслаивающей аневризмы аорты. Клапаны, особенно митральный и трехстворчатый, легко растяжимы, провисают, что приводит к развитию синдрома хлопающих клапанов. Эти изменения лежат в основе врожденной сердечной недостаточности. Смерть может наступить в любом возрасте от разрыва аорты. Чаще больные умирают в возрасте 30—40 лет.

При морфологическом исследовании эластические волокна истончены, расположены неравномерно, местами хаотично. Наблюдается расслоение средней оболочки крупных сосудов.

Эластический каркас аорты и легочного ствола развит слабо. В сердце обнаруживается вакуольная дистрофия кардиомиоцитов. В костной ткани костные балки порозны, с неравномерным отложением извести. Структура хрящевой ткани нарушена за счет образования коллагеновых пучков, расслаивающих межзубное вещество.

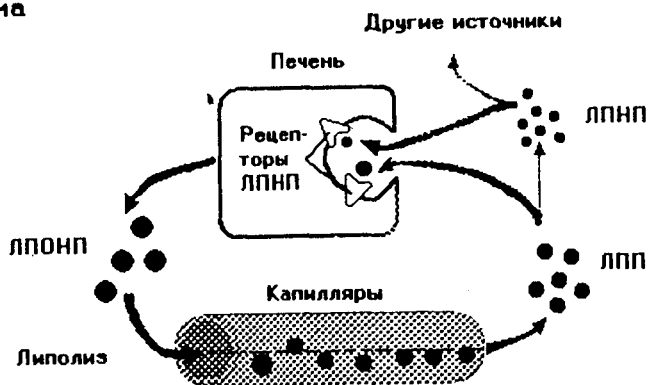
СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

Семейная гиперхолестеринемия связана с мутацией гена, который является специфическим рецептором для липопротеидов низкой плотности, главной транспортательной формы холестерина в плазме. В норме около 85—90% циркулирующих липопротеидов низкой плотности удаляется из плазмы в результате процессов, связанных с медиаторами-рецепторами.

Основная масса (75%) рецепторов для липидов низкой плотности (ЛНП) локализуется на гепатоцитах. *Первый этап переноса ЛНП заключается в связывании рецепторов клеточной поверхности с ЛНП с последующим их эндоцитозом* (рис. 87). Внутри клеток эндоземезулы, содержащие ЛНП, расплавляются с помощью лизосомальных ферментов. При этом молекула липопротеида низкой плотности распадается с выделением свободного холестерина в плазму. Холестерин утилизируется гепатоцитом не только для синтеза своих мембран, но и для поддержания постоянного уровня холестерина. Мутация в гене ЛНП-рецепторов снижает перенос ЛНП в клетку, а также катаболизм ЛНП, что приводит к накоплению их в плазме (см. рис. 87). Кроме того, отсутствие ЛНП-рецепторов в гепатоцитах способствует повышению синтеза ЛНП. Таким образом, при семейной гиперхолестеринемии высокий уровень холестерина связан как со снижением катаболизма холестерина, так и с избыточным его образованием в плазме.

Семейная гиперхолестеринемия — аутосомно-доминантная болезнь. У гетерозиготов уровень холестерина в крови по сравнению с нормой повышается в 2—3 раза, в то время как у гомозиготов — в 5 раз. Высокий уровень холестерина наблюдается у них с рождения. Однако у гетерозиготов гиперхолестеринемия в детском возрасте протекает бессимптомно, и только во взрослом состоянии появляются ксантомы (отложение холестерина) в оболочке сухожилий. Отложение его в стенке сосудов сердца вызывает коронарную болезнь. У гомозиготов патологические процессы развиваются уже в

Норма



Семейная гиперхолестеринемия

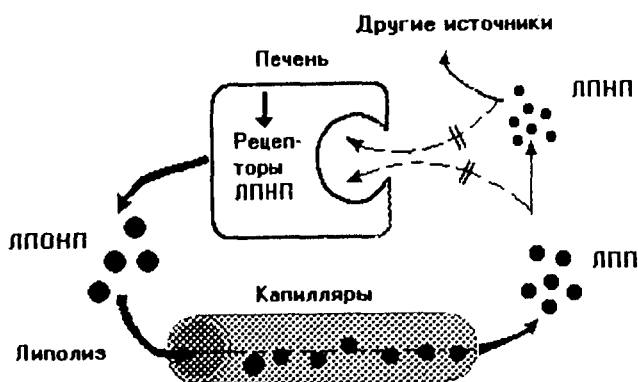


Рис. 87. Схема метаболизма липопротеидов низкой плотности в печени в норме и при семейной гиперхолестеринемии (Robbins S., 1992)

детстве: рано появляются ксантомы на коже, и уже в 15 лет дети могут умереть от инфаркта миокарда.

МНОЖЕСТВЕННЫЙ НЕЙРОФИБРОМАТОЗ

Множественный нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена) — опухолевое заболевание, которое характеризуется образованием нейрофибром и пигментных пятен на коже. Сопровождается неврологическими, психическими и костными нарушениями. Нейрофибромы чаще локализуются на коже, в

Рис. 88. Нейрофиброматоз Реклингхаузена.



подкожной клетчатке, в области туловища, шеи и конечностей, хотя могут встречаться в любой ткани, любом органе (желудочно-кишечный тракт, забрюшинное пространство, черепно-мозговые нервы). Довольно часто при множественном нейрофиброматозе обнаруживаются врожденные пороки развития, слабоумие, акромегалия, нарушение зрения, искривление позвоночника, феохромоцитома, медуллярная карцинома щитовидной железы, опухоли мозга.

Патологическая анатомия. Для нейрофиброматоза характерны множественные (иногда до 5—7 тысяч) нейрофибромы различной формы и величины — от 2 мм до нескольких сантиметров в диаметре (рис. 88). Описана опухоль до 15 кг. Множественные узлы нередко располагаются по ходу нерва и его разветвлений (рис. 89). Разновидностью нейрофибром является *слоновоподобная форма* (рис. 90), характеризующаяся выраженной гиперплазией и гипертрофией дермы.

Выделяют *инкапсулированные нейрофибромы* и *диффузные*. Инкапсулированные нейрофибромы образуются, как правило, в крупных нервных стволах, диффузные — в более

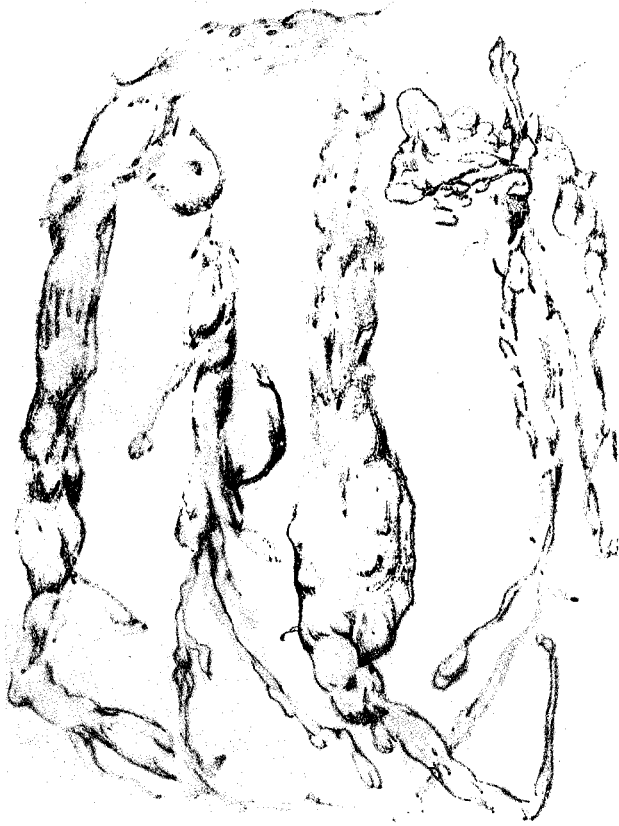


Рис. 89. Инкапсулированная нейрофиброма плечевых и седалищных нервов.

мелких дермальных нервных веточках. При микроскопии обнаруживаются все элементы периферических нервов, лимфоциты (шванновские клетки), нервные стволы, соединительнотканые клетки периневрия, эндоневрия, которые складываются в рыхлые нежнволокнистые пучки. Зрелые (стабильные) узлы отличаются уменьшением количества шванновского синцития, уплотнением и гиалинизацией коллагенового остова нервных пучков. Микроскопически такие нейрофиброматозные узлы сходны с фибромами.

Пигментные пятна обычно локализуются на коже туловища и конечностей, реже на лице и шее. Они не выступают над уровнем кожи, имеют гладкую поверхность, цвет их от светло-бежевого до темно-коричневого. Микроскопически



Рис. 90. Слоновоподобная форма нейрофиброматоза.

определяется диффузное скопление в сосочковом слое дермы меланобластов, меланоцитов с высоким содержанием меланина в их цитоплазме. При нейрофиброматозе могут развиваться атрофические и деструктивные изменения костей, что связано с общими трофическими расстройствами.

По преимущественной локализации поражения выделяют *очаговую, периферическую и центральную формы нейрофиброматоза*. При *очаговой форме* нейрофибромы локализируются в одной из областей или в одном органе. *Периферическая форма* нейрофиброматоза характеризуется поражением нескольких областей тела. *Центральная форма* возникает в результате первичного поражения головного мозга.

Возможна *малигнизация нейрофибром*. В таких случаях они прогрессивно увеличи-

ваются, в последующем может наступить изъязвление опухоли с распадом и кровотечением.

Значение для организма нейрофиброматоза определяется локализацией нейрофибром. При поражении спинного мозга возможно его сдавление с развитием паралича. Локализация узлов в области шеи и средостения может вызвать сдавление жизненно важных органов с нарушением их функции: синдром дыхательных расстройств при сдавлении дыхательных путей, местное нарушение кровоснабжения при сдавлении кровеносных сосудов. Множественные опухолевые узлы, особенно на нижних конечностях, могут создавать картину нейрофиброматозной слоновости в результате нарушения лимфооттока. Наиболее опасна для жизни локализация опухолевых узлов в головном мозге и малигнизация нейрофибром с развитием нейрофибросаркомы.

БОЛЕЗНИ С АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ

В отличие от аутосомно-доминантных болезней эта группа наследственных болезней характеризуется следующими особенностями:

- 1) проявления дефекта гена более униформны;
- 2) характерна полная пенетрация гена;
- 3) клинические проявления наблюдаются уже в раннем детском возрасте;
- 4) в большинстве случаев ферментные белки поражаются при мутации.

КИСТОЗНЫЙ ФИБРОЗ

Кистозный фиброз (муковисцидоз) — это системное поражение экзокринных желез, связанное с нарушением их секреторной функции. Развивается в детском возрасте. Наиболее часто в процесс вовлекаются потовые и слизистые железы, поджелудочная железа. Поражаются также железы бронхов и кишечника. Секрет слизистых желез характеризуется чрезвычайной вязкостью.

Патогенез заболевания не совсем ясен. Предполагают, что муковисцидоз относится к заболеваниям, в патогенезе которых важную роль играет нарушение трансмембранного переноса и секреторной функции экзокринных желез. Существуют различные гипотезы, однако наиболее приемлемая гипотеза должна объяснить: 1) генерализованное вовлечение в процесс экзокринных желез, в то время как остальные ткани остаются интактными; 2) нормальную структуру желез до их повреждения; 3) повышение концентрации хлористого натрия в поте. Секреция вязкой слизи обусловлена изменением ее физико-химических свойств. Повышение в ней концентрации электролитов и белков связано с первичным дефектом в транспорте ионов хлора (Cl^-) и натрия (Na^+) через мембрану эпителиальных клеток. Этот процесс связан с мутацией гена, локализованного на 7-й хромосоме.

Патологическая анатомия. Морфологические изменения в органах и тканях весьма вариабельны, что определяется сроками развития болезни и степенью экспрессии генетических нарушений. Чаще всего (в 80%) поражается *поджелудочная железа*. Накопление вязкого секрета приводит вначале к расширению протоков. С нарастанием процесса задержки секрета в поджелудочной железе протоки превращаются в кисты, а ткань железы подвергается атрофии с последующим фиброзом. При микроскопическом исследовании в далеко зашедших случаях обнаруживаются кистозно рас-

ширенные протоки, разделенные панкреатическими островками (островки Лангерганса) и массивными тяжами фиброзной ткани. Описанные изменения дали основание назвать эту патологию *фиброкистозной болезнью поджелудочной железы*.

Нарушение секреции панкреатических ферментов приводит в мальабсорбции, нарушению всасывания жиров. В результате развивается дефицит жирорастворимых витаминов А, К, D с метаплазией эпителия выводных протоков в многослойный плоский эпителий. Стадия полного рубцевания поджелудочной железы может наблюдаться у детей уже в возрасте 2—3 лет. При далеко зашедшем процессе отмечается значительная плотность поджелудочной железы с кистозным перерождением всей экскреторной железистой паренхимы. В протоках накапливается *густой возинофильный слизистый секрет*, отличающийся иногда слоистым строением. В фиброзной строме наблюдаются очаги интенсивной клеточной инфильтрации лимфоцитами, плазмоцитами, гистиоцитами. Островки Лангерганса не изменены.

В *кишечнике* слизь накапливается в дуоденальных железах и в бокаловидных клетках слизистой оболочки тонкой кишки. Клейкий, вязкий слизистый секрет вызывает уплотнение, склеивание и сгущение мекониевых и каловых масс, что наряду со стеатореей способствует копростазу. Последний может привести к непроходимости (илеусу) кишечника, изъязвлению и перфорации стенки кишки с развитием мекониевого или калового перитонита. В печени отмечаются диффузная жировая дистрофия, холестаз с развитием холестатического гепатита и билиарного цирроза.

К серьезным последствиям ведет застой слизи в *бронхиальных железах*. Возникает дилатация бронхов и бронхоил, а при присоединении вторичной инфекции — хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь, абсцессы легких. В качестве возбудителей инфекции дыхательных путей описана условно-патогенная флора. При муковисцидозе возможно поражение репродуктивных эндокринных желез мужчин с развитием стерильности.

Клинические проявления могут возникать уже в период новорожденности в виде мекониевого илеуса, осложнением которого является перфорация кишечника с развитием перитонита.

В зависимости от преимущественного поражения тех или иных желез и симптомов выделен ряд клинических форм кистозного фиброза: 1) мекониевый илеус новорожденных, 2) легочная форма, 3) кишечная форма, 4) смешанная форма

с одновременным поражением желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы.

При легочной форме наблюдаются приступообразный кашель, одышка, цианоз, формирование легочного сердца. В 80% случаев причиной смерти являются легочные инфекции.

Диагноз базируется на клинических данных и результатах биохимических исследований секрета потовых желез.

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

Фенилкетонурия (болезнь Феллинга, фенилпировиноградная олигофрения) возникает в связи с нарушением обмена фенилаланина и характеризуется прогрессирующим слабоумием.

У гомозиготов с аутосомно-рецессивными нарушениями отсутствует фермент фенилаланин-4-гидроксилаза, вырабатываемый печенью и блокирующий превращение фенилаланина в тирозин. При этом повышается концентрация фенилаланина в крови. В результате дезаминирования фенилаланина образуются фенилуксусная, фенилмолочная, фенилпировиноградная кислоты, а также фенилацетилглутамин, выделяющиеся в избытке с мочой (фенилкетонурия); часть этих соединений выделяется с потом. Вторично нарушается обмен тирозина, триптофана, что приводит к недостаточному образованию норадреналина, адреналина, дофамина, меланина. Биохимические нарушения лежат в основе поражения головного мозга. Описанные нарушения возникают в первые дни после рождения ребенка, достигают максимума на 1-2-й неделе и сохраняются при отсутствии лечения на протяжении всей жизни больного.

При рождении дети выглядят здоровыми, но через несколько недель уровень фенилаланина начинает нарастать (до 15—20 мг/100 мл, в норме — 5 мг/100 мл крови), что приводит к задержке развития мозга. К концу первого полугодия выявляется задержка психического развития, при прогрессировании которой возникает тяжелое слабоумие — имбецильность или идиопатия. Отмечается отставание и в физическом развитии: одна треть больных детей не могут ходить, а две трети не могут говорить. У нелеченых детей обнаруживаются гиперрефлексия, произвольные движения, светлый цвет волос и голубая радужная оболочка глаз (за счет нарушения образования меланина).

Патологическая анатомия. Основные морфологические изменения обнаруживаются в мозге в виде уменьшения его массы, задержки миелинизации, образования очагов демиелинизации, незначительного глиоза. Ликворное пространство головного мозга умеренно расширено. В коже снижено количество

меланоцитов; в 20—25% случаев могут появляться экзематозные изменения кожи.

Прогноз благоприятный, если лечение начинают на первом месяце жизни ребенка.

ГАЛАКТОЗЕМИЯ

Галактоземия — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее вследствие дефицита ферментов, расщепляющих галактозу. В норме лактоза (главный углевод молока) расщепляется в микроворсинках кишечника до глюкозы и галактозы, которая затем конвертируется в глюкозу с помощью различных ферментов. Дефицит галактозо-1-фосфатуридил-трансферазы ведет к развитию тяжелой формы галактоземии, которая характеризуется прогрессирующей гепатомегалией, циррозом печени с развитием асцита, катарактой, задержкой психомоторного развития. При дефиците трансферазы галактозо-1-фосфат, обладающий токсическим эффектом, накапливается в печени, селезенке, хрусталике глаз, почках, сердце, в коре головного мозга и эритроцитах. Аккумуляция этого метаболита вызывает токсическое повреждение тканей.

Патологическая анатомия. Наиболее типичные структурные изменения развиваются в печени, центральной нервной системе. Наблюдаются гепатомегалия за счет выраженной жировой дистрофии, цирротические изменения, напоминающие алкогольный цирроз. Развитие катаракты вызвано, по-видимому, чрезмерной гидратацией и нарушением баланса электролитов в хрусталике. В центральной нервной системе возникают изменения неспецифического характера: уменьшение числа нейронов, отек, глиоз. Структурные изменения особенно выражены в мозжечке и продолговатом мозге. Механизм поражения печени и мозга при данной форме наследственной болезни не совсем ясен. Предполагают, что имеет значение токсичность метаболитов, а также образование липидов мозга, содержащих галактозу.

Клинические проявления галактоземии обнаруживаются вскоре после рождения ребенка в виде рвоты, диареи, снижения массы тела. Эти симптомы возникают как только ребенок начинает получать молоко. В течение 1-й недели отмечается увеличение печени, желтуха, которую иногда принимают за желтуху новорожденных. Через несколько недель развивается катаракта, через 6—12 мес — нарушения в психомоторном развитии ребенка. Накопление галактозы и галактозо-1-фосфата в почках нарушает транспорт аминокислот с развитием аминокацидурии. Это в свою очередь повыша-

ет частоту молниеносных форм септицемии, вызванных кишечной палочкой.

Описанные морфологические и клинические изменения могут быть предотвращены при своевременной диагностике и лечении с исключением галактозы из пищевого рациона. При поздней диагностике и лечении обратимый характер могут принять изменения в хрусталике и печени (если еще не развился цирроз); структурные изменения в центральной нервной системе уже необратимы.

Диагностика основана на выявлении дефицита трансферазы в лейкоцитах и эритроцитах.

АЛЬБИНИЗМ

Альбицизм относится к заболеванию с аутосомно-рецессивным типом наследования и характеризуется врожденным нарушением синтеза меланина. Описано множество генетических вариантов альбицизма. Наиболее часто встречается альбицизм, связанный с отсутствием фермента тирозиназы, в норме превращающего тирозин в 3,4-Допа, необходимого для синтеза меланина. Альбицизм подробно описан в разделе «Нарушения пигментного обмена». Здесь же следует лишь подчеркнуть, что отсутствие пигмента в радужной оболочке склер способствует повреждению сетчатки; отсутствие меланина в коже является фактором риска развития рака кожи.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА (ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ)

Болезнь Вильсона (гепатоцеребральная дистрофия) — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит нарушение обмена меди. Характеризуется: 1) избыточным отложением меди в клетках печени, что приводит к развитию цирроза; 2) деструктивными изменениями в головном мозге, особенно в чечевичных ядрах (отсюда название болезни — гепатолентикулярная дегенерация); 3) отложением по периферии роговой оболочки зеленовато-бурого пигмента, содержащего медь (кольцо Кайзера — Флейшера). Основную роль в патогенезе гепатобилиарной дистрофии играет генетически обусловленное нарушение обмена белков и меди, природа которого недостаточно изучена. Предполагают, что имеет значение нарушение синтеза в печени церулоплазмина — белка, связанного с медью. В результате медь оказывается лишь рыхло связанной с альбумином. Легко отщепляясь от него, она откладывается в тканях и выделяется в большом количестве с мочой

(гиперкупрурия). В наибольшем количестве медь откладывается в печени, в головном мозге, роговице. Недавно установлено, что гены, характерные для болезни Вильсона, локализируются в двух различных хромосомах.

В патогенезе болезни Вильсона определенное значение имеет и нарушение выделения меди билиарной системой в связи с нарушением метаболизма меди в печени. Эти предположения наводят на мысль, что первичный дефект сопровождается вторичным подавлением синтеза церулоплазмينا в гепатоцитах свободной, неэскретируемой медью. Следовательно, с биохимической точки зрения болезнь Вильсона характеризуется нормальным или слегка повышенным содержанием меди в плазме, снижением уровня церулоплазмينا в плазме, увеличением содержания меди, связанной с альбумином.

Патологическая анатомия. Болезнь Вильсона характеризуется жировой дистрофией печеночных клеток с накоплением гликогена в ядрах. При прогрессировании процесса гепатоциты некротизируются с образованием гиалиновых включений, характерных для алкогольного поражения печени. Накопление меди обнаруживается в лизосомах гепатоцитов. В исходе некротических процессов развивается атрофический цирроз печени, близкий по своей морфологии к постнекротическому циррозу.

В головном мозге наблюдается размягчение чечевичных ядер, особенно скорлупы, с образованием мелких кист. Возможно поражение хвостатого тела, зубчатого ядра, мозжечка, подбугорных ядер. Развивается атрофия базальных ганглиев. Морфологические изменения в головном мозге разделяются на ангиотоксические и цитотоксические. К ангиотоксическим относятся атония мелких сосудов, стазы, распространенный периваскулярный отек, геморрагии. Цитотоксический компонент заключается в распространенных дистрофических изменениях макроглии и нейронов с их гибелью и образованием полостей. Характерно появление астроцитов Альцгеймера I типа (клетки с большим телом) и II типа (астроциты, лишенные цитоплазмы и состоящие из одного крупного ядра).

Клиника болезни Вильсона складывается из симптомов поражения печени, неврологических симптомов и психических расстройств. Патология печени выявляется уже в детском возрасте (3—5 лет), хотя первые симптомы ее поражения могут развиваться и у взрослых. Напоминает по клинике вирусный гепатит, хронический активный гепатит. Может протекать как цирроз печени с портальной гипертензией и развитием печеночной недостаточности.

Клинически поражение нервной системы заключается в развитии тяжелой ригидности и дрожания, экстрапирамидных нарушений, которые в дальнейшем осложняются парезами, эпилептиформными припадками и тяжелым слабоумием. При выраженных нарушениях со стороны центральной нервной системы на фоне нарастающего слабоумия появляются выраженная психическая истощаемость, неустойчивость настроения, стойкие депрессивные состояния, бредовые психозы.

Можно предотвратить поражение печени и нервной системы применением лекарственных препаратов, снижающих отложение меди в тканях.

ГЛИКОГЕНОЗЫ

Гликогенозы — группа наследственных болезней, возникающих в связи с дефицитом ферментов, катализирующих процессы распада или синтеза гликогена, что приводит к избыточному накоплению гликогена в различных органах и тканях. Аккумуляция аномального гликогена наблюдается в цитоплазме клеток и иногда в их ядрах.

В обмене гликогена принимают участие различные ферменты. Полное отсутствие или дефицит того или иного фермента лежит в основе развития различных типов гликогенозов. В зависимости от локализации аномального накопления гликогена различают печеночную, мышечную и генерализованную формы гликогенозов.

Основные типы гликогенозов. *Гликогеноз I типа (болезнь Гирке)* связан с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатазы. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Болезнь Гирке относится к гепаторенальной форме гликогеноза, при которой наблюдается накопление гликогена, липидов в цитоплазме и ядрах гепатоцитов, а также в эпителии извитых канальцев почек, что приводит к увеличению печени и почек.

Клинически гликогеноз I типа характеризуется отставанием в росте, диспропорцией тела, гипотонией мышц, гепатомегалией, нефромегалией, гипогликемическим синдромом. В крови повышается уровень мочевой кислоты и липидов, отмечается также гипогликемия.

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе) — генерализованный гликогеноз — развивается в связи с дефицитом лизосомальной α -1,4-глюкозидазы (кислой мальтазы). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

При патологоанатомическом исследовании обнаруживаются отложения гликогена во всех органах и тканях с умерен-

ной гепатомегалией. Он накапливается в лизосомах, которые приобретают вид резко вздутых шаров, в связи с чем цитоплазма приобретает кружевной вид. Характерна кардиомегалия за счет выраженной гликогенной инфильтрации мышечных волокон. Органических изменений в клапанном аппарате сердца не наблюдается. Накопление гликогена в мышечных волокнах языка приводит к макроглоссии, в диафрагме и других дыхательных мышцах — к дыхательной недостаточности.

Клинически этот тип гликогеноза характеризуется массивной кардиомегалией, мышечной гипотонией и кардиореспираторной недостаточностью. В сыворотке крови повышено содержание мочевого кислоты, альдолазы. В мышцах, печени и лейкоцитах обнаруживается дефицит кислой (лизосомальной) α -1,4-глюкозидазы.

Гликогеноз III типа (болезнь Кори) связан с полным или частичным отсутствием активности амило-1,6-глюкозидазы. Относится к мышечной и печеночной форме гликогенозов. Характеризуется умеренной гепатомегалией с первых месяцев жизни, мышечной гипотонией, гипертрофией отдельных мышечных групп, гипертрофией миокарда, нарушением проводимости и кровообращения, гипогликемией, увеличением содержания гликогена в эритроцитах.

Гликогеноз IV типа (болезнь Андерсена) — диффузный гликогеноз с циррозом печени, характеризуется аутосомно-рецессивным или сцепленным с X-хромосомой типом наследования. Связан с отсутствием α D-1,4 глюкана, 6- α -глюкозилтрансферазы.

Аномальное накопление гликогена (амилопектина) наблюдается в клетках печени, миокарде и скелетных мышцах. Характерно также появление в цитоплазме клеток гиалина, ШИК-позитивного вещества, резистентного к диастазе.

Болезнь возникает в первые годы жизни и характеризуется гепатоспленомегалией, развитием цирроза печени, асцита, желтухой, гипогликемией. Больные умирают на втором году жизни от печеночной недостаточности.

Гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардла) развивается в связи с дефицитом мышечной фосфорилазы. Активность печеночной фосфорилазы не изменена. Характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, относится к мышечной форме гликогенозов, так как поражаются главным образом скелетные мышцы. Болезнь начинается с 20-летнего возраста, преобладает у лиц мужского пола. Характеризуется миоглобинурией (у 50% больных), мышечной слабостью, мышечными спазмами, тахикардией, снижением уровня лактата в крови. Прогноз благоприятный.

ЛИЗОСОМАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Лизосомы, как известно, содержат различные протеолитические ферменты, участвующие в расщеплении сложных веществ, например сфинголипидов, мукополисахаридов, до растворимых конечных продуктов (рис. 91). Эти крупномолекулярные соединения могут возникать в самой клетке (вследствие обменных процессов) и захватываться лизосомами при аутофагоцитозе или же попадать в клетку извне в процессе фагоцитоза.

При врожденном отсутствии лизосомальных ферментов полное расщепление сложных соединений становится невозможным, что способствует накоплению нерастворимых метаболитов в лизосомах (см. рис. 91). Эти заболевания, в основе которых лежит отсутствие лизосомальных ферментов, наследуются по аутосомно-рецессивному типу. При этом накопление нерастворимых метаболитов, образующихся при неполном расщеплении сложных соединений, наблюдается в клетках моноцитарно-макрофагальной системы, где, как известно, происходит распад изношенных эритроцитов, лейкоцитов и других продуктов распада тканей.

Описано большое число лизосомальных болезней накопле-

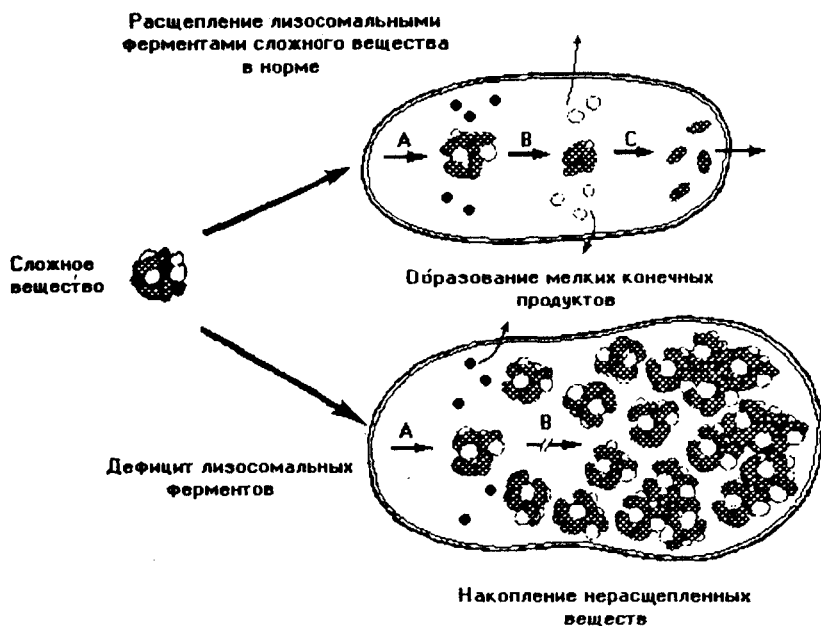


Рис. 91. Схема патогенеза лизосомальных болезней накопления (Grundis S., 1990).

ния, но на основании биохимической природы промежуточных веществ обмена выделяют в основном две группы: сфинголипидозы и мукополисахаридозы, которые разделяются на различные варианты в зависимости от вида специфических ферментов, отсутствующих в лизосомах. Рассмотрим лишь наиболее часто встречающиеся болезни накопления.

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

Болезнь Гоше — один из видов ганглиозидозов, который развивается вследствие дефицита фермента глюкоцереброзидазы. В большинстве случаев наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу, поэтому чаще наблюдается у родных братьев и сестер. Дефицит фермента способствует накоплению глюкоцереброзидов в системе фагоцитирующих мононуклеаров с образованием клеток Гоше. В норме гликолипиды образуются при разрушении клеток крови, особенно эритроцитов. При болезни Гоше распад приостанавливается на уровне глюкоцереброзидов, которые переносятся током крови, и как макромолекулы захватываются фагоцитирующими клетками печени, селезенки, костного мозга. Фагоциты, поглощающие глюкоцереброзиды, превращаются в клетки, называемые клетками Гоше. Они отличаются крупными размерами, округлой формой. Цитоплазма объемная, светло-серого цвета, имеет характерную фибриллярную исчерченность (рис. 92) и интенсивно окрашивается реактивом Шиффа, так как содержит большое количество углеводов. При электронной микроскопии в клетках Гоше выявляются нехарактерные для нормы липидные цитосомы — образования в виде скопления трубочек, содержащих глюкоцереброзиды, отграниченные мембраной. В клетках Гоше могут обнаруживаться также остатки эритроцитов.

Патологическая анатомия. При болезни Гоше в большей степени поражается селезенка. Она увеличивается, поверхность ее становится бугристой. На разрезе определяются ангиокавернозные очаги, инфаркты, рубцы. Ткань ее приобретает серо-красный, кирпичный или шоколадный цвет. Микроскопически скопление клеток Гоше чаще обнаруживается в красной пульпе, трабекулах, фолликулах. В их цитоплазме определяется светло-коричневый пигмент. Печень умеренно увеличена, хотя в ней клеток Гоше выявляется меньше. Они располагаются диффузно в печеночных дольках, нарушая правильность их структуры, в стенке капилляров и вокруг синусов. В костном мозге очаговые скопления клеток Гоше сочетаются с рассасыванием костных балок, разрас-

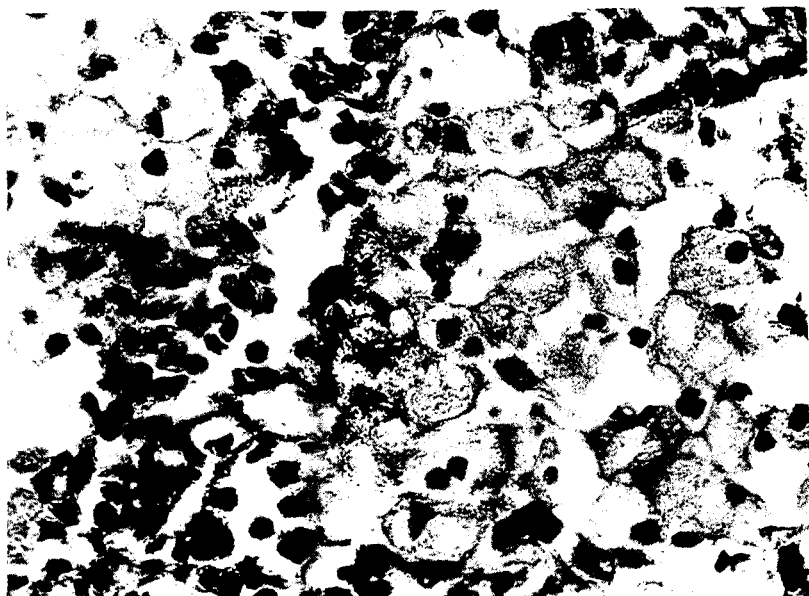


Рис. 92. Клетки Гоше крупных размеров, с вакуолизированной цитоплазмой.

танием соединительной ткани. В надпочечниках их можно видеть преимущественно в ретикулярной зоне, в легких — в интерстициальной ткани, в альвеолярных перегородках. В головном мозге дистрофические изменения в нервных клетках сочетаются с нейрофагией, глиозом в подкорковых узлах и демиелинизацией.

В соответствии с клиническими проявлениями выделяют три основных типа болезни Гоше. *Первый тип встречается более часто (у 80% больных) и преимущественно у взрослых. Характеризуется гепатоспленомегалией, поражением центральной нервной системы. Селезенка увеличивается в значительной степени, заполняя всю брюшную полость. Клетки Гоше появляются в печени, селезенке, лимфатических узлах, костном мозге, который иногда замещается этими клетками с эрозиями костной ткани. Гиперспленомегалия сопровождается развитием анемии и лейкопении.*

Второй тип болезни Гоше характерен для детского возраста, проявляется в первые месяцы жизни ребенка (с 6 мес) и отличается преимущественным поражением центральной нервной системы. В процесс вовлекаются также печень и селезенка, однако доминирует неврологическая симптомати-

ка. Главный морфологический признак поражения мозга — уменьшение числа нейронов и появление перичитов, нафаршированных липидами. Клинически этот тип болезни Гоше чаще характеризуется отставанием ребенка в физическом и психическом развитии, пирамидными симптомами, признаками внутричерепной гипертензии, косоглазием, деменцией и высокой летальностью.

При третьем типе (юношеском) в процесс вовлекаются как висцеральные органы, так и мозг.

Первый тип болезни характеризуется дефицитом глюкоцереброзидазы, второй — полным отсутствием фермента в тканях. Уровень этого фермента в лейкоцитах или культуре фибробластов — один из важных критериев в диагностике болезни Гоше.

БОЛЕЗНЬ НИМАННА — ПИКА

Болезнь Ниманна — Пика — это заболевание, развитие которого связано с наследственным нарушением обмена липидов. Характеризуется накоплением сфингомиелина в фагоцитирующих клетках и в центральной нервной системе. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Сфингомиелин — составная часть всех мембран клетки, включая мембраны органелл. Накапливается из-за дефицита лизосомального фермента сфингомиелиназы, которая необходима для полного расщепления сфингомиелина до церамида и фосфорилхолина. Фагоциты захватывают излишки сфингомиелина и превращаются в клетки Пика. Они имеют вид крупных клеток овальной формы, содержат от одного до четырех ядер, цитоплазма их пеннистая за счет накопления капель сфингомиелина (рис. 93). Поскольку моноцитарно-макрофагальная система хорошо представлена в селезенке, костном мозге, печени, лимфатических узлах и легких, эти органы поражаются в наибольшей степени.

Патологическая анатомия. При вскрытии умершего выявляется резкое увеличение печени, селезенки, лимфатических узлов с окрашиванием их ткани в желтый цвет. При гистологическом исследовании клетки Пика, фагоцитирующие сфингомиелин, обнаруживаются в печени, в селезенке, пульпа которой инфильтрирована ими. Лимфатические фолликулы не определяются, встречаются зоны некроза и очаги кровоизлияний. В надпочечниках клетки Пика обнаруживаются в мозговом слое. В почках встречаются редко, в нефротелии выражена жировая дистрофия. Отложение сфингомиелина наблюдается также в нервных и глиальных клетках головно-

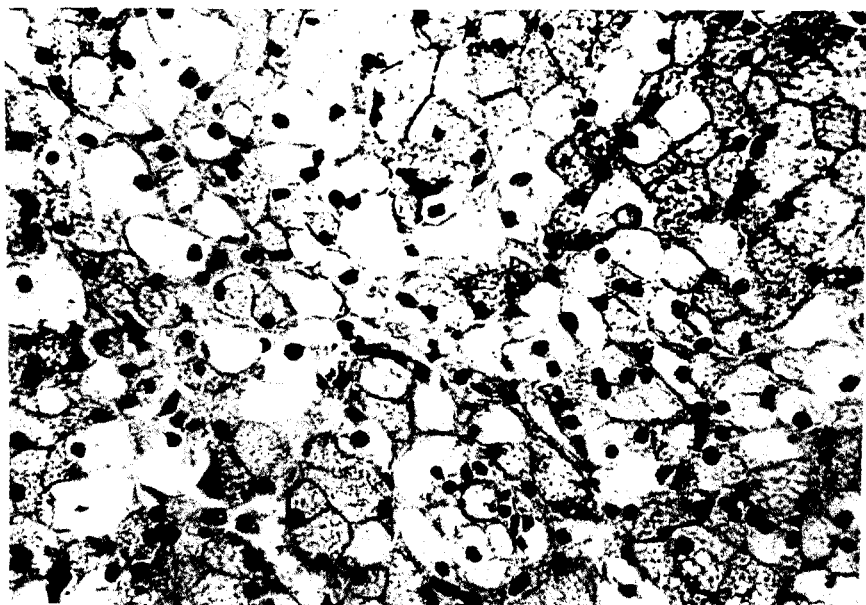


Рис. 93. Болезнь Ниманна — Пика. В селезенке обнаруживаются клетки, цитоплазма которых вакуолизирована за счет накопления в них сфингомиелина.

го мозга. Нейроны гипертрофированы, цитоплазма их вакуолизирована в связи с накоплением в них липидов. В процесс вовлекаются также нейроны сетчатки.

В связи с различной локализацией патологического процесса выделяют пять основных форм болезни Ниманна — Пика: от А до Е. Описанные изменения присущи варианту А. Прогноз этого варианта неблагоприятный. Заболевание быстро приводит к истощению и летальному исходу. Дети умирают обычно в возрасте 3—4 лет. Сфингомиелин может быть обнаружен также вне клеток Пика, например в кардиомиоцитах, в клапанах сердца, поперечнополосатых мышцах, связках, суставах. В некоторых случаях отмечается преимущественное поражение костной ткани с образованием краевых узур и сквозных дефектов в костях свода черепа.

БОЛЕЗНЬ ТЕЯ — САКСА

Болезнь Тея — Сакса (ганглиозидоз) относится к группе заболеваний, которые наследуются по аутосомно-рецессивному типу, связана с дефицитом фермента гексозаминида-

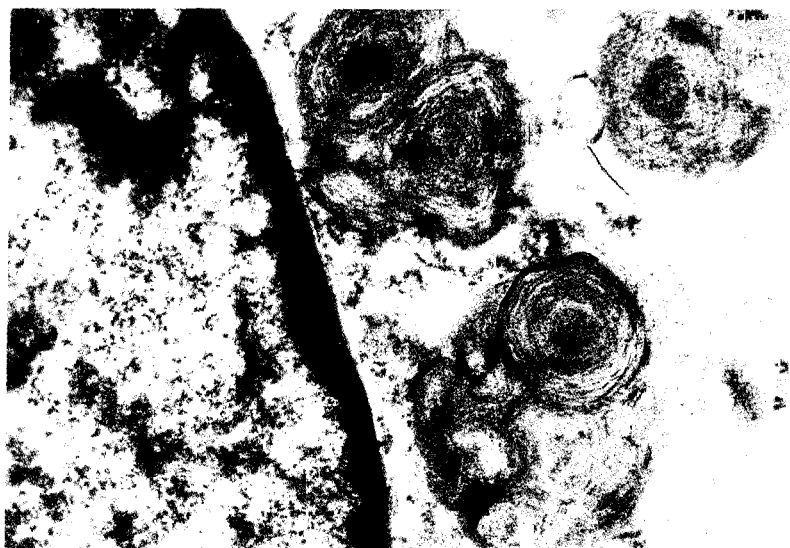


Рис. 94. Болезнь Тея — Сакса. Большое количество концентрических фигур в лизосомах нейронов.

зы, необходимого для расщепления ганглиозидов. В результате ганглиозиды накапливаются в нейронах, осевых цилиндрах аксонов, в глиальных клетках. При этом клетки увеличиваются, округляются, цитоплазма их приобретает пенный вид. По внешнему виду они напоминают клетки Пика. При электронной микроскопии в лизосомах выявляются концентрические фигуры (рис. 94). Дегенеративные изменения характерны для центральной нервной системы (включая спинной мозг), периферических нервов и вегетативной нервной системы, а также нейронов сетчатки. В меньшей степени поражаются висцеральные органы. При этом наблюдаются липидные включения в паренхиматозных клетках печени, селезенки и легких.

Носителями этой болезни, как и при других липидозах, являются гетерозиготы. Диагностическим критерием служит уровень фермента гексозаминидазы в сыворотке. Возможна также антенатальная диагностика болезни Тея — Сакса.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Мукополисахаридозы — это группа наследственных заболеваний, характеризующихся генетическим дефектом ферментативного расщепления мукополисахаридов с накоплением их в связи с этим в различных тканях. Мукополиса-

хариды, как известно, относятся к сложным соединениям, молекулы которых состоят из белкового компонента и ковалентно-присоединенных к нему углеводных цепей. Мукополисахариды входят в состав основного вещества соединительной ткани и синтезируются фибробластами.

Биологическая роль мукополисахаридов многообразна: 1) они являются «опорным» и «склеивающим» материалом; 2) играют важную роль в процессах роста и регенерации тканей, оплодотворения и размножения, проницаемости клеточных мембран; 3) покрывают поверхность почти всех животных клеток, участвуя в ионном обмене, иммунных реакциях, дифференцировке тканей и т. д. Большая часть синтезируемых фибробластами мукополисахаридов идет на построение основного вещества соединительной ткани, в то время как оставшаяся небольшая часть подвергается расщеплению в лизосомах с участием различных их ферментов. В связи с указанным отсутствие или дефицит лизосомальных ферментов способствует накоплению мукополисахаридов в лизосомах.

В зависимости от дефицита того или иного фермента выделяют семь клинико-биохимических типов мукополисахаридозов (табл. 2): I — синдром Гурлера, II — синдром Гунтера, III — болезнь Санфилиппо, IV — болезнь Моркио, V — болезнь Шейе, VI — болезнь Марото — Лами, VII — без названия. Все типы мукополисахаридозов, за исключением II и VII, наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Синдром Гунтера (II тип) передается по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу.

Из семи перечисленных мукополисахаридозов наиболее изучены первые два типа — синдром Гурлера и синдром Гунтера.

Как видно из представленной таблицы, в соединительной ткани в результате дефицита перечисленных ферментов накапливаются главным образом дерматансульфат, гепарансульфат, кератансульфат, реже — хондроитинсульфат.

Мукополисахаридозы — заболевания прогрессирующие, при которых поражаются различные органы и ткани, включая печень, селезенку, сердце и сосуды. В ткани мозга у больных повышено содержание мукополисахаридов.

Синдром Гурлера, или мукополисахаридоз I типа, развивается вследствие дефицита α -L-идуронидазы. Наблюдается в детском возрасте (на 6—10-м году жизни) и проявляется в виде различных черепно-мозговых аномалий в сочетании с деформациями скелета (гаргоизм). Смерть наступает от сердечной недостаточности вследствие отложения мукополисахаридов в коронарных артериях и на створках клапанов. Накопление дерматансульфата и гепарансульфата

наблюдается и в клетках моноцитарно-фагоцитарной системы, фибробластах, клетках эндотелия и гладкомышечных клетках стенки сосудов. При этом клетки увеличиваются, цитоплазма их становится светлой. В набухших и вакуолизованных лизосомах определяется ШИК-положительное вещество. Лизосомальные включения обнаруживаются и в нейронах.

Таблица 2

Клинико-биохимические типы мукополисахаридозов

Тип	Название болезни (синдрома)	Отсутствующий фермент	Гликозамингликан, накапливаемый в соединительной ткани органа
I	Синдром Гурлера	α -L-идуронидаза	Дерматансульфат, гепарансульфат
II	Синдром Гунтера	α -L-идуронсульфат-сульфатаза	Дерматансульфат, гепарансульфат
III	Болезнь Санфилиппо	Гепарансульфат-сульфатаза	Гепарансульфат
IV	Болезнь Моркио	Хондроитинсульфат-ацетилгексозоаминсульфат	Кератансульфат
V	Болезнь Шеффе	α -L-идуронидаза	Дерматансульфат, гепарансульфат
VI	Болезнь Марото — Лами	N-ацетилгалактозамин-сульфат-сульфатаза	Дерматансульфат
VII	Названия нет	β -Глюкуронидаза	Хондроитинсульфат

Клинические проявления обусловлены избыточным накоплением мукополисахаридов в тканях, вторичным нарушением синтеза коллагена. У больных наблюдаются деформация позвоночника, тугоподвижность в суставах, изменение их формы, гепато- и спленомегалия, тугоухость, умственная отсталость. Изменения со стороны глаз выражаются в помутнении роговицы, атрофии дисков зрительных нервов.

Синдром Гунтера (мукополисахаридоз II типа) отличается более легким течением. Развитие болезни связано с дефицитом α -L-идуронсульфат-сульфатазы, а в тканях накапливаются гепарансульфат и дерматансульфат.

БОЛЕЗНИ С РЕЦЕССИВНЫМ И ДОМИНАНТНЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ, СЦЕПЛЕННЫЕ С Х-ХРОМОСОМОЙ

Рецессивное наследование, сцепленное с Х-хромосомой, заключается в том, что действие мутантного гена проявляется только при ХУ наборе половых хромосом, то есть у мальчиков. Этот тип наследования характерен для прогрессирующей мышечной дистрофии типа Дюшенна, синдрома Леша — Нихена, болезни Фабри, гемофилии А и В, генетически обусловленной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Доминантное наследование, сцепленное с Х-хромосомой, заключается в том, что действие доминантного мутантного гена проявляется в любом наборе половых хромосом.

БОЛЕЗНИ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ НАСЛЕДОВАНИЯ

К ним относятся врожденные пороки, синдром Элерса — Данлоса и опухоли. *Врожденные пороки развития — это стойкие структурные изменения органа или организма, выходящие за пределы вариации их нормального строения.* Возникают внутриутробно в результате нарушения развития зародыша, плода.

В возникновении пороков развития важное значение имеет мутация. В результате мутации генов развиваются мутантные пороки развития. При комбинированном воздействии генных мутаций и факторов внешней среды (по отношению к зародышу) возникают мультифакториальные пороки развития.

В основе мутантного порока развития лежит мутация одного гена, которая происходит в половых клетках родителей или более отдаленных предков больного. В зависимости от типа наследования — доминантного, рецессивного или сцепленного с Х-хромосомой — пороки развития могут быть доминантными, рецессивными и с Х-сцепленным типом наследования.

Доминантные пороки развития возникают вследствие новой мутации или передачи мутированного гена от одного из родителей, обычно имеющего аналогичный порок развития. К ним относятся некоторые формы полидактилии, поликистоз почек взрослого типа, синдром Марфана. При *рецессивном наследовании* родители больного здоровы, но оба являются носителями измененного гена. К рецессивным порокам развития относятся инфантильный поликистоз почек, синдром Меккеля. К *порокам развития с Х-сцепленным типом наследования* относится обструктивная гидроцефалия, которая наблюдается обычно у лиц мужского пола, которые получили

от матери патологический ген, локализованный на X-хромосоме.

Мультифакториальные пороки развития составляют самую большую группу. Их развитие связано с наследственным предрасположением, которое обусловлено группой патологических генов, достигших надпороговой концентрации, и воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды. К этой группе относятся пороки развития сердца, анэнцефалия, спинномозговые грыжи, проэнцефалия (неразделение переднего мозгового пузыря на большие полушария), необструктивная гидроцефалия, большинство расщелин губы и нёба, врожденный пилоростеноз, косолапость, дисплазия почек, вывих бедер, мегаколон и др. К тератогенным факторам, которые могут явиться причиной пороков, относят некоторые вирусы, протозойные инфекции, этиловый алкоголь, некоторые лекарственные препараты.

Механизм пороков развития изучен недостаточно. Полагают, что формирование пороков развития происходит в результате нарушения процессов размножения, миграции, дифференцировки, гибели отдельных клеточных масс, нарушения адгезии тканей.

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Наследственные болезни, связанные с мутацией хромосом, называются хромосомными болезнями. Хромосомы — это главные структурные и функциональные элементы клеточного ядра, содержащие расположенные в линейном порядке гены и обеспечивающие хранение, воспроизводство генетической информации, а также начальные этапы ее реализации в признаки. Основными функциями хромосом являются:

- 1) хранение генов — носителей генетической информации, заключенной в молекулярной структуре ДНК;
- 2) самовоспроизведение генетической информации;
- 3) передача генетической информации для реализации в признак;
- 4) обеспечение рекомбинации признаков родителей в потомстве путем перестановки сцепленных генов между гомологическими хромосомами в гаметогенезе.

Изменение числа групп сцепленных генов и порядка их сцепления — важный фактор изменчивости биологических видов в их эволюции.

Функционирование хромосом тесно связано с преобразованием их структур. Индивидуально различимые хромосомы формируются ко времени клеточного деления, митоза или

мейоза в результате нарастающей концентрации хромосом. Описание индивидуальных хромосом и их набора возможно в метафазе деления клетки.

Совокупность морфологических признаков полного хромосомного набора соматических клеток на стадии метафазы клеточного деления обозначается термином «кариотип». Нормальный кариотип человека содержит 23 пары хромосом, из которых 22 пары являются аутосомами и одна пара — половая хромосома. XX встречаются у женщин, а XY — у мужчин. Позиция центромера — постоянная характеристика (черта) каждой хромосомы.

Тело хромосомы разделяется на сегменты разной интенсивности окрашивания (светлые и темные). Число, положение и размер таких сегментов специфичны для каждой хромосомы, поэтому любой хромосомный набор может быть идентифицирован. *Графическое изображение хромосомы с обозначением последовательности расположения на ней генов и относительных расстояний между ними называют хромосомной картой.* Поскольку величина отдельных генов очень мала, они изображаются на хромосомной карте точками. Такие точки называют генетическими локусами. Гены на хромосомах расположены в постоянной последовательности, в определенных точках.

Нарушение числа хромосом или их структуры, возникающее в гаметах (зрелых половых клетках) родителей или на ранних стадиях дробления зиготы (оплодотворенной яйцеклетки), приводит к развитию хромосомных болезней. Общая частота хромосомных болезней в популяциях человека достигает 1%. Установлено, что в 50% случаев причиной спонтанных аборт в I триместре являются хромосомные нарушения. Патогенетические нарушения могут быть следствием альтерации числа или структуры хромосом как аутосомных, так и половых.

Нарушение числа хромосом. У человека обнаружены все основные формы и типы хромосомных аномалий. Известны два варианта нарушений числа хромосомных наборов: полиплоидия и анеуплоидия. При полиплоидии увеличивается кратность гаплоидного набора (3n — триплоидия, 4n — тетраплоидия). Полиплоидия приводит к спонтанным абортам. Все формы некротного изменения числа хромосом в хромосомном наборе объединяются термином «анеуплоидия». При этом нарушается число отдельных хромосом: *трисомия* — когда имеется добавочная хромосома в диплоидном наборе, *моносомия* — при которой одна из хромосом отсутствует.

Как известно, в норме при созревании гамет гомологичные хромосомы должны расходиться в разные клетки. При

нерасхождении одной из пар хромосом и попадании этой пары в яйцеклетку ее ядро получает от материи набор с добавочной хромосомой (трисомия). Если же неразделившаяся пара попадает в направительное тельце, то в ядре возникает дефицит одной из хромосом (моносомия). При оплодотворении сперматозоидом такого яйца в зиготе вместо нормального диплоидного набора возникает анеуплоидный набор. Моносомия аутосом несовместима с жизнью. Трисомия — наиболее часто встречающаяся патология у человека. Например, синдром Патау — трисомия аутосом по 13-й паре хромосом, синдром Эдвардса — по 18-й паре, болезнь Дауна — по 21-й паре. Ряд хромосомных болезней связан с нарушением числа половых хромосом. Так, моносомия X-хромосомы лежит в основе синдрома Шерешевского — Тернера, трисомия половых хромосом является причиной развития синдрома Клайнфелтера.

Следует также отметить, что мутации хромосом бывают разных типов. В одних случаях мутации в половых клетках приводят к развитию полных форм хромосомных болезней. При этом все клетки организма имеют одну и ту же хромосомную мутацию, которая возникает в эмбриогенезе (особенно на начальных стадиях дробления зиготы). В других случаях возникают мозаичные формы, при которых только часть клеток имеет хромосомную аномалию (мозаицизм).

Аномалия структуры хромосом. Нарушения структуры в хромосомах возникают вследствие их поломки, при которой может наблюдаться утрата части хромосомного материала, нарушение порядка расположения ее сегментов, увеличение хромосомного материала.

Структурная перестройка хромосом обусловлена теми же причинами, что и генетические мутации. Описаны три аутосомно-рецессивных синдрома, при которых наблюдается деструкция (поломка) хромосом с потерей хромосомного материала. Это *аномалия Франкони, синдром Блума и атаксическая телеангиэктазия*.

Более обширную группу составляют хромосомные болезни, связанные со структурной перестройкой хромосом. К последним относятся транслокация, делеция, инверсия (рис. 95).

Транслокация — структурная перестройка хромосом в результате перемещения сегмента (или сегментов) внутри хромосомного набора. Выделяют внутривхромосомную транслокацию и межхромосомную транслокацию.

Делеция — это потеря терминального или интерстициального участка хромосомы. При одном разрыве в хромосоме возникает терминальная делеция, при двух разрывах — интерстициальная. Делеция возникает спонтанно или под влиянием радиации, физических, химических факторов (инду-

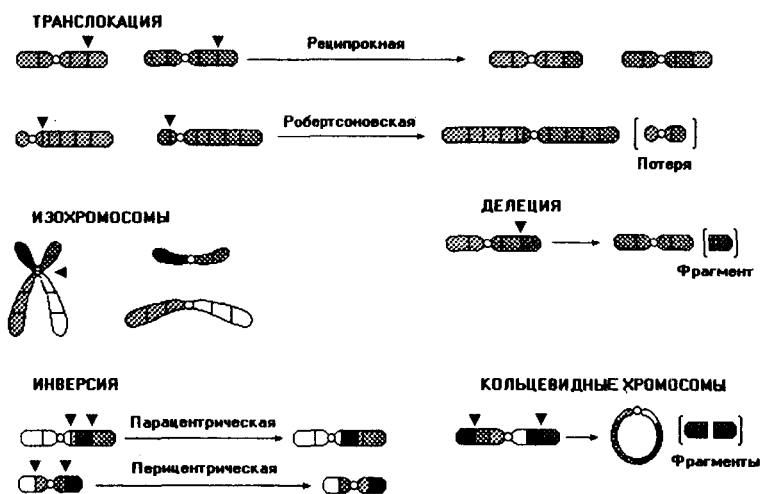


Рис. 95. Типы структурных перестроек хромосом.

цированная). Делеция относится к наиболее распространенному типу aberrаций хромосом.

Крупные делеции могут быть выявлены при цитологическом анализе метафаз или анафаз, точечные — в ходе генетического анализа. Крупные интерстициальные делеции в отличие от мелких всегда приводят к летальному исходу.

Одним из вариантов делеции является образование кольцевидной формы хромосомы, при которой теряются два концевых сегмента — по одному с каждого конца.

Инверсия — наиболее часто встречающийся в природе тип структурных изменений хромосом. Заключается в повороте на 180° фрагмента хромосомы при разрыве ее в двух точках. Инверсия возникает спонтанно или под влиянием различных мутагенов (например, радиации) и сопровождается: 1) изменением активности гена (эффект положения гена); 2) изменением или утратой генетического материала в месте одного из разрывов; 3) изменением относительного расстояния между генами в гомозиготном участке, что меняет степень сцепления гена; 4) развитием в гетерозиготных участках аномалии процесса, конъюгации пары гомологичных хромосом на стадии мейоза.

Обобщая описанное, необходимо подчеркнуть основные черты хромосомных болезней:

— хромосомные болезни (нарушения) связаны с потерей

хромосом (делеция, моносомия), их избытком (трисомия) или аномальной перестройкой (транслокацией) хромосом;

— потеря хромосомного материала приводит к более выраженным дефектам, чем прирост его;

— нарушение половых хромосом вызывает неуловимые аномалии, которые не определяются при рождении. Бесплодие — наиболее частое проявление этой патологии половых хромосом — обнаруживается лишь в юношеском возрасте;

— во многих случаях хромосомные болезни возникают de novo.

В последнее время идентифицированы и описаны несколько трисомий, из которых наиболее часто встречаются три аутосомные трисомии (21, 18, 13) и один синдром делеции, связанный с частичной делецией короткого плеча хромосомы 5. Наиболее часто встречается трисомия 21 — болезнь Дауна.

БОЛЕЗНЬ ДАУНА

Болезнь Дауна — это хромосомная болезнь, в основе которой лежит аномалия хромосомного набора. Характеризуется олигофренией, при которой умственная отсталость сочетается со своеобразным внешним обликом больного. У 92—95% больных имеется трисомия по хромосоме 21, поэтому во всех клетках насчитывается по 47 хромосом. Как уже отмечалось, причиной трисомии является нерасхождение одной из пар хромосом во время созревания женской половой клетки.

Серьезным фактором риска синдрома Дауна является возраст матери. Так, частота синдрома Дауна при возрасте матери около 20 лет составляет 1 на 1000—1500 новорожденных, а при возрасте матери старше 45 лет — 1 на 25 новорожденных. В настоящее время четко показана связь между частотой рождения больных с увеличением возраста матери. Предполагают, что в основе этого явления лежит высокая чувствительность яйцеклетки к патогенным воздействиям окружающей внешней среды. С возрастом эти воздействия усиливаются и аккумулируются, что в итоге приводит к нерасхождению одной из пар хромосом. В редких случаях (около 20%) причиной болезни Дауна является мозаицизм, при котором одни клетки имеют нормальный набор хромосом (из 46), другие имеют лишнюю хромосому 21. Обычно у этих больных выявляются стертые признаки заболевания.

Патологическая анатомия. При болезни Дауна основные структурные изменения наблюдаются в головном мозге: недоразвитие лобных долей, уменьшение объема боковых желу-

дочков, слабое развитие и дифференцирование борозд и извилин. В ряде случаев имеются аномалии развития мозга. Нарушается дифференцировка нейронов. Нервные волокна головного и спинного мозга демиелинизируются. Со стороны желез внутренней секреции обнаруживается выраженная гипоплазия, особенно щитовидной железы, коры надпочечников и половых желез. Висцеральные органы атрофичны, аорта узкая, стенка ее тонкая; крупные сосуды уменьшены. При синдроме Дауна часто наблюдаются врожденные пороки сердца.

Клинические проявления болезни Дауна многообразны. У больных выявляются умственная отсталость, деформация ушных раковин, короткая шея, уменьшение окружности головы (микробрахицефалия), мышечная гипотония, отсутствие рефлекса Моро, косоглазие, расстройство координации, вегетативно-эндокринные расстройства, врожденные пороки сердца. Стопы и кисти короткие и широкие. Повышена предрасположенность к заболеваемости лейкемией. Психическое недоразвитие (олигофрения) в большинстве (75%) случаев достигает степени имбецильности. У 20% больных наблюдается идиотия и только у 2% — дебилность.

СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛТЕРА

Синдром Клайнфелтера — хромосомное заболевание, связанное с нарушением числа половых хромосом. Характеризуется нарушением сперматогенеза, недоразвитием яичек и вторичных половых признаков. Нарушаются также пропорции тела. Заболевание наблюдается только у мужчин. Развитие болезни связывают с увеличением числа половых хромосом за счет включения в хромосомный набор дополнительной X-хромосомы. В типичных случаях в хромосомном наборе выявляются таким образом две X-хромосомы и одна Y-хромосома (XXY). Детерминирующее влияние оказывает Y-хромосома, в результате чего развивается плод мужского пола. При синдроме Клайнфелтера описаны и другие варианты хромосомных наборов: XXYY, XXXY, XXXXY, а также разные варианты мозаицизма: 46XY/47XXY, 47XXY/48XXXXY. В большинстве случаев синдром Клайнфелтера хроматин-положительный. Появление более чем одной X-хромосомы связано с нерасхождением половых хромосом в первом делении мейоза. Дополнительная хромосома может быть как материнской, так и отцовской.

Важное значение в развитии этой патологии имеет возраст

матери (старше 35—40 лет) и воздействие на организм родителей таких мутагенных факторов, как радиация.

Патологическая анатомия. Основные морфологические изменения выявляются в яичках с началом пубертатного периода. Яички уменьшены, наибольший диаметр их равен 2 см. Усиливается атрофия герминативного эпителия семенных канальцев и гиалинизация их стенок. В некоторых канальцах герминативный эпителий отсутствует, а стенки их выстланы суспенцитами (клетками Сертоли), что обуславливает резкое торможение сперматогенеза. Эластические волокна вокруг собственной оболочки яичек отсутствуют. Число клеток Лейдига резко увеличено.

Клиническая картина. Основной клинический синдром — это стерильность и связанное с ней бесплодие, что проявляется лишь в пубертатном и постпубертатном периодах. Характерна атрофия яичек, предстательной железы, семенных пузырьков, придатков яичек. Больные отличаются диспропорциональным евнухоидным телосложением: длинные нижние конечности, узкая грудная клетка, широкий таз с поясничным лордозом. Нередко развиваются остеопороз позвоночника и аномалия его развития. У 25—50% больных с синдромом Клайнфелтера наблюдается гинекомастия. Растительность на лице, туловище и конечностях скудная, иногда отсутствует. Больные отличаются сниженным интеллектом с развитием дебильности. При хромосомном мозаицизме клинические проявления не столь выражены, как при хромосомном наборе ХХУ.

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО — ТЕРНЕРА

Синдром Шерешевского — Тернера относится к хромосомной болезни, связанной с отсутствием одной из половых хромосом (X или Y). Характеризуется первичным агонадизмом, аномалией соматического развития и низкорослостью. Моносомия может быть полной или частичной. Более чем в половине случаев отсутствует X-хромосома, что приводит к развитию выраженного синдрома Шерешевского — Тернера уже в перинатальном периоде. Описаны также варианты синдрома Тернера, обусловленные структурными дефектами X-хромосомы (делеция короткого плеча, кольцевая X-хромосома). Не установлено четкой связи возникновения описываемого синдрома с возрастом или какими-либо заболеваниями родителей. Однако предполагают, что фактором риска могут быть токсикозы беременности.

Патологоанатомические изменения при синдроме Шере-

шевского — Тернера разнообразны. В яичниках обнаруживаются лишь недифференцированные соединительнотканые тяжи, лишенные фолликул. Иногда яичники имеют рудиментарное строение, содержат овариальную строму и отдельные фолликулы. Из других систем и органов наиболее существенные изменения наблюдаются в костно-суставной (деформация суставов, остеопороз) и сердечно-сосудистой системах. Описаны пороки развития сосудов и сердца: коарктация аорты, незарращение артериального протока и межжелудочковой перегородки, стеноз устья аорты и почечных артерий. Выявляются также пороки развития почек: подковообразные почки, удвоение лоханок, мочеточников и др.

Клиническая картина разнообразна. Наиболее характерными клиническими признаками являются низкорослость при избыточной массе тела, инфантильность половых органов с первичной аменореей и бесплодием, общая диспластичность, бочкообразная грудная клетка, короткая шея, низкий рост волос на шее, высокое, «готическое» небо, деформация ушных раковин, ногтей и локтевых суставов, лимфостаз, пороки развития сосудов и почек. Возможен своеобразный психический инфантилизм. Уровень эстрогенов в крови низкий при более высоком содержании гипофизарных гормонов. Синдром Шерешевского — Тернера развивается преимущественно у девочек.

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

НАРУШЕНИЕ ПИТАНИЯ

Белковая недостаточность

Квашиоркор

Маразм

Гиповитаминоз и гипервитаминоз

Витамин А

Витамин D

Витамин E

Витамин К

Витамин В₁

Витамин В₂

Витамин В₆

Витамин В₃

Витамин В₁₂

Витамин С

Микроэлементозы

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

Болезни, вызываемые промышленными химическими ядами

Болезни, вызываемые промышленной пылью (пневмокониозы)

Антракоз

Силикоз

Силикатозы

Бериллиоз

Болезни, связанные с воздействием физических факторов

НАРУШЕНИЕ ПИТАНИЯ

Как известно, для здоровья человека необходимо около 40—50 питательных веществ, включая аминокислоты, жирные кислоты, огромное количество неорганических элементов, витамины и др. В связи с этим нарушение питания играет важную роль в патологии человека. Так, недостаточное питание может привести к нарушению иммунного ответа, нарушению жизненно важных обменных процессов и т.д. В то же время переизбыток тесно связано с такими проблемами, как атерогенность, канцерогенность, ожирение и т.д.

Недоедание является одним из факторов, который способствует предрасположенности детей к инфекции — бактериальной, паразитарной, вирусной, которые нередко могут быть причиной смерти детей. Нарушение питания наблюдается

также у пациентов, находящихся в течение длительного времени в стационаре, особенно среди тех, кто находится на парентеральном питании.

К нарушению питания могут привести: 1) голодание или недоедание (первичное нарушение питания), 2) нарушение процессов всасывания и переваривания (вторичное нарушение питания), 3) возрастание потребности в питании (например, при беременности).

Важное место в развитии патологии человека, связанной с нарушением питания, занимают белковая недостаточность, авитаминозы, гиповитаминозы и дефицит микроэлементов.

БЕЛКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Белковая недостаточность возникает при постоянном недостатке в питании детей продуктов, содержащих животный белок (мясо, молоко и др.), а также при нарушении процессов пищеварения. Описаны два синдрома, связанных с белковой недостаточностью: *квashiоркор* и *маразм*.

КВАШИОРКОР

Квashiоркор развивается вследствие первичной белковой недостаточности и характеризуется задержкой физического развития, гипоальбуминемией, распространенными отеками, нарушением пигментации кожи, процессов всасывания в кишечнике и психическими расстройствами. Квashiоркор, который называют также детской пеллагрой, гидрокахексией, широко распространен в Африке, Центральной и Южной Америке, Индии. Развивается обычно после отнятия ребенка от груди. Недостаток в пище белков и нарушение секреторной функции пищеварительных желез приводят к уменьшению содержания альбуминов в плазме крови, что является причиной возникновения отрицательного азотистого баланса и снижения онкотического давления в плазме. В итоге развивается гипергидратация клеток, появляются отеки. На коже, особенно нижних конечностей и лица, отмечается гиперкератоз и шелушение кожи, а в тяжелых случаях — отслойка эпидермиса. Волосы выпрямляются, тускнеют, становятся рыжими. Иногда они полностью обесцвечиваются, выпадают с образованием участков облысения. Наблюдаются желудочно-кишечные расстройства, увеличение живота, гепатомегалия, анемия, лимфопения, депрессия иммунного ответа, особенно Т-клеточного. Легкая форма квashiоркора

сопровождается лишь гепатомегалией, умеренной гипоальбуминемией и небольшими отеками.

Патологическая анатомия. При квашиоркоре наиболее выражены морфологические изменения в печени, поджелудочной железе и желудочно-кишечном тракте. Печень увеличена, на разрезе желтого цвета. При микроскопии выявляются жировая дистрофия гепатоцитов, лимфоцитарные инфильтраты, разрастание соединительной ткани по периферии печеночных долек. Жировая дистрофия печени связана, по видимому, со снижением синтеза липопротеидов. У детей обычно не происходит развития цирроза, и при адекватном питании жировые включения в гепатоцитах исчезают. В поджелудочной железе наблюдается атрофия клеток, исчезновение ацинусов, уменьшение размеров секреторных гранул, гипертрофия островков Лангерганса, разрастание соединительной ткани по периферии и в центре долек. Атрофические процессы обнаруживаются в слизистой оболочке кишечника с уменьшением числа ворсинок, что сопровождается утратой некоторых кишечных ферментов с развитием дефицита дисахаридаз и непереносимости молока. Анемия, наблюдаемая у больных, обычно нормохромная, нормоцитарная и ассоциируется с дефицитом железа и фолиевой кислоты. В костном мозге выявляется гипоплазия клеток эритроцитарного ряда. Характерно также иммунодефицитное состояние (дефицит Т- и В-клеток).

МАРАЗМ

Маразм, как и квашиоркор, развивается в результате первичной белковой недостаточности. У детей наблюдается задержка или остановка развития, атрофия жировой и мышечной ткани (рис. 96). Кожа свободно свисает с истощенных конечностей. Голова кажется огромной на фоне костлявого туловища. Кишечник забит глистами. Характерны также анемия и проявления поливитаминой недостаточности, глубокие атрофические изменения всех органов и систем, в том числе и тимуса с резко выраженным снижением числа циркулирующих Т-клеток. Этим и объясняется высокая чувствительность больных к инфекциям, особенно к бактериальным и паразитарным.

Прогноз неблагоприятный при присоединении инфекции. В случае предотвращения инфекции и введения адекватной диеты прогноз улучшается.

Рис. 96. Атрофия жировой и мышечной ткани при первичной белковой недостаточности.



ГИПОВИТАМИНОЗ И ГИПЕРВИТАМИНОЗ

Недостаточность витаминов — это патологическое состояние, вызванное дефицитом витаминов в организме. При полной недостаточности витаминов развивается авитаминоз, при частичной — гиповитаминоз.

Как известно, для здоровья человека необходимы 13 витаминов, из которых 4 растворяются в жирах, 9 — в воде. Небольшие количества некоторых витаминов могут синтезироваться в организме. Так, витамин D синтезируется из прекурсора стероидов, витамин К и биотин — внутрикишечной микрофлорой.

В зависимости от причин различают *экзогенную и эндогенную витаминную недостаточность*. Причиной экзогенной, или первичной, витаминной недостаточности является отсут-

ствие или низкое содержание того или иного витамина в пище при однообразном несбалансированном питании.

Причины эндогенной витаминной недостаточности более многообразны. К ним относятся: 1) нарушение всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте при острых и хронических его заболеваниях; 2) глистные инвазии, 3) нарушение усвоения витаминов; 4) потеря витаминов с мочой и калом при острых и хронических заболеваниях печени, 5) злокачественные новообразования, 6) лейкозы, 7) наследственные энзимопатии, 8) эндокринные нарушения, 9) применение лекарственных препаратов со структурой аналогов антагонистов витаминов (стрептомицина, левомицетина и др.). Витаминная недостаточность может возникнуть также при возросшей потребности в витаминах на фоне достаточного содержания их в пище. В то же время избыточное поступление витаминов в организм может вызвать обратный эффект с развитием токсического синдрома. Следует отметить, что дефицит витаминов часто сочетается с белковой недостаточностью.

ВИТАМИН А

Витамин А (ретинол) относится к жирорастворимым витаминам и тесно связан с процессами размножения и роста, поддержанием иммунного статуса, функцией зрения (фоторецепцией), дифференцировкой эпителиальных тканей. Источником витамина А являются растения, богатые каротином: морковь, шиповник, черешня, тыква. Высокое содержание каротина определяется в сливочном масле, молоке, желтках куриных яиц, печени. Основные запасы витамина А откладываются в печени, откуда они мобилизуются с образованием ретинола, транспортируемого кровью в виде комплекса ретинол — белок. Запасы витамина А в печени значительные, так что исключение его из рациона приводит к появлению клинических симптомов недостаточности лишь через 2—3 года.

Первичный дефицит витамина А чаще наблюдается у детей развивающихся стран и протекает тяжелее, чем вторичный авитаминоз. Вторичная недостаточность витамина А связана с развитием патологических процессов в билиарном тракте, поджелудочной железе, печени, тонкой кишке, так как при этом нарушаются процессы абсорбции витамина А, образования запасов его в печени, синтез комплекса ретинол — белок.

К первым проявлениям недостатка витамина А в

организме относится *нарушение сумеречного зрения* (курная слепота), то есть способности глаза адаптироваться к темноте. Это связано с тем, что альдегид витамина А — ретиналь — входит в состав зрительного пигмента, представляющего собой комплекс водонерастворимого мембранного белка опсина и связанного с ним хромофора ретинила.

При действии света на зрительный пигмент происходит цикл фотохимических превращений — стереохимическая конверсия ретинила (цис-формы в транс-форму), в результате световой сигнал трансформируется в нервный. Восстановление пигмента в активную форму (то есть в цис-форму) происходит автоматически в темноте с участием фермента изомеразы. Для осуществления этого процесса необходимо достаточное количество витамина А; поэтому при его недостатке или отсутствии в пище нарушается образование родопсина (зрительного пигмента), что и является основой первичной куриной слепоты.

При авитаминозе А развивается ксерофтальмия, в основе которой лежит метаплазия эпителия роговицы и конъюнктивы в многослойный плоский ороговевающий эпителий. Одновременно происходит атрофия слезных желез с нарушением их секреторной активности. В результате развивается сухость роговицы и конъюнктивы, они становятся белесоватыми, непрозрачными. В дальнейшем в ткани роговицы возникают дистрофические и некротические процессы — кератомалиция и панфталмия.

Нарушение процесса физиологической регенерации эпителия с атрофией и метаплазией его наблюдается на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, в бронхах, полости рта, мочевыводящих путях. Метаплазия эпителия бронхов в многослойный плоский снижает его защитные свойства, что способствует развитию воспалительных процессов в бронхах и легких. Усиленное слущивание новообразованного эпителия выводных протоков слюнных желез обуславливает их закупорку и возникновение ретенционных кист. Метаплазия эпителия почечных лоханок, мочеточников и мочевого пузыря способствует развитию пиелитов, циститов, а усиленное слущивание ороговевающего эпителия может стать причиной образования камней. В коже наблюдается фолликулярный гиперкератоз (рис. 97).

Описанные изменения в слизистых оболочках способствуют развитию в них воспалительных и язвенных процессов. При этом заживление язв при авитаминозе А значительно задерживается.

Механизм влияния витамина А на дифференцировку клеток не совсем ясен. Предполагают, что он идентичен механиз-



Рис. 97. Фолликулярный кератоз кожи (А). Гиперкератоз волосяного фолликула (Б) при авитаминозе А.

му действия стероидных гормонов. Представляет интерес и тот факт, что, способствуя метаплазии эпителия, витамин А и его синтетические аналоги могут быть использованы при лечении рака, а также как превентивные противоопухолевые средства.

Имеются сообщения о корреляции между низким уровнем ретинола в плазме и развитием рака легкого. Увеличение содержания ретинола в крови предотвращает возникновение не только рака легкого. Отмечены случаи регрессии базально-клеточного рака, меланомы, различных предопухолевых гиперплазий при аппликации ретинола в зоне поражения.

Токсический эффект витамина А. При избыточном поступлении витамина А в организм возникает интоксикация, которая выражается в виде повышения внутричерепного давления, появления головных болей, болей в костях, рвоты, гепатомегалии с нарушением функции печени и органов кроветворения. При длительном применении синтетических аналогов витамина А при беременности в целях лечения могут развиваться врожденные пороки развития плода.

ВИТАМИН D

Витамин D (кальциферол) — жирорастворимый витамин, необходим для нормального развития скелета и минерализации его у новорожденных и детей, а также регенерации костей у взрослых. Дефицит витамина D у детей — причина развития *рахита*, у взрослых — *остеомалации*. Он играет важную роль в метаболизме кальция, паратиреоидного гормона и фосфора, имеющих большое значение в минерализации костей.

В жарких странах эндогенный синтез витамина D осуществляется из 7-дегидрохолестерина при облучении кожи ультрафиолетовым светом с длиной волны 280—320 нм и вполне обеспечивает потребность организма в витамине D. Однако в северных странах важное значение имеет поступление этого витамина с пищей.

Недостаточное содержание витамина D у детей вызывает рахит, который характеризуется нарушением фосфорно-кальциевого обмена и костеобразования, расстройством функции нервной системы и внутренних органов. Рахит развивается обычно в возрасте до 1 года (в течение второй половины) или на втором году жизни. Возможно заболевание детей и в возрасте старше 4 лет. Описаны случаи врожденного рахита, который чаще наблюдается у детей, родившихся у женщин с тяжелым токсикозом второй половины беременности.

Распространенность рахита и выраженность клинических проявлений зависят от социально-экономических условий и климато-географических особенностей местности. Так, рахит называют также английской болезнью в связи с особыми климатическими условиями в Англии (сырость, мало солнца), способствующими его возникновению. В развивающихся странах неблагоприятные материальные и бытовые условия, недостаточное питание являются серьезными факторами риска этого заболевания. К условиям, способствующим развитию рахита, относятся также плохой уход за грудными детьми и неправильное их вскармливание (например, искусственное вскармливание тормозит всасывание кальция).

Причинами развития рахита и остеомалации могут быть:

1) снижение эндогенного синтеза витамина D (например, при недостаточной инсоляции);

2) уменьшение всасывания жирорастворимого витамина D в тонкой кишке (недостаточное поступление его с пищей, дисфункция билиарного тракта, поджелудочной железы, тонкой кишки);

3) деградация витамина D под влиянием лекарственных препаратов (например, фенобарбитала);

4) снижение синтеза активной формы витамина D [1,25—(ОН)₂—D] при болезнях почек, который стимулирует его всасывание в кишечнике и мобилизацию кальция из костных депо;

5) резистентность органов-мишеней к активной форме витамина D в связи с генетически обусловленным отсутствием или неполноценностью рецепторов для активных метаболитов;

6) уменьшение содержания фосфатов в организме в связи с нарушением их всасывания при поражении канальцевого аппарата почек.

Следовательно, в развитии рахита и остеомаляции важная роль принадлежит диффузному поражению печени, почек с развитием печеночной и почечной недостаточности.

Независимо от причины при авитаминозе D наблюдаются гипокальциемия, увеличение уровня 1,25—(ОН)₂—D (активной формы витамина D) и паратормона, снижение реабсорбции фосфора в почках. При этом уровень кальция в крови восстанавливается до нормы, но увеличение экскреции фосфатов приводит к гипофосфатемии и нарушению минерализации костей. Одновременно нарушаются процессы синтеза минерального органического матрикса костной ткани, что связано с повышением активности щелочной фосфатазы. При рахите нарушается также обмен магния, калия, меди, железа, цинка, кобальта, то есть целого ряда микроэлементов.

Таким образом, для рахита характерны: 1) снижение отложения кальция и фосфора в хряще, 2) нарушение созревания хрящевых клеток с избыточным образованием персистирующей хрящевой ткани, 3) избыточное образование остеоидной ткани, 4) аномальное вращение капилляров и фибробластов в зону дезорганизации, 5) компрессия и микрофрактуры мягкой остеоидной и хрящевой ткани с последующей деформацией скелета.

Избыточная хрящевая ткань в виде языков располагается в косом или поперечном направлении по отношению к продольной оси кости. Наблюдается избыточное образование остеоидной ткани в связи с нарушением ее превращения в костную ткань. Избыток остеоидной ткани накапливается в эндо- и периостальных зонах костеобразования, в результате возникают остеофиты, рахитические «браслетки» и четки. В остеоидной ткани уменьшается число остеобластов. Отложение извести происходит неравномерно и недостаточно. Остеоциты, расположенные в массе необызвествленного основного вещества, подвергаются дистрофическим изменениям и частично гибнут. Число остеокластов увеличено, в связи с чем

наблюдаются процессы резорбции костной ткани при рахите. Недостаточная минерализация костей приводит к размягчению костной ткани и связанной с этим деформации различных частей скелета (рахитический горб и др.).

Клиническая картина. Для выраженной формы рахита характерны изменения костной и мышечной систем. Наиболее тяжело поражаются те кости, которые ко времени заболевания испытывают наибольшую нагрузку. Так, на первом году жизни возникают изменения черепа, ребер, а позднее, когда ребенок начинает ползать и ходить, изменяются кости бедер, голеней. Для рахитического черепа характерно выступание лобных отделов («олимпийский лоб») или теменных его отделов, утолщение стенок глазниц, отчего может возникнуть пучеглазие. Кости черепа в результате своей мягкости не сдерживают роста мозга, который увеличивается быстрее, чем в норме. При этом вследствие вакуума увеличиваются размеры желудочков мозга, что может стать причиной водянки мозга.

При тяжелой и среднетяжелой формах рахита нарушается формирование нижней челюсти, структуры зубов и порядок их прорезывания. В ребрах, в местах перехода хряща в кость, возникает избыточное развитие хряща, образуются утолщения, «четки». При утолщении эпифизов костей предплечья возникают рахитические «браслетки». Грудная клетка может деформироваться, сжиматься с боков, а грудина выбухать вперед, что придает грудной клетке вид узкой, выступающей вперед «куриной груди».

Когда ребенок начинает ходить и принимает вертикальное положение, усиливаются кифоз и сколиоз позвоночника, деформация крестца и лобкового сочленения («рахитический таз»). Эти изменения скелета в последующем могут осложнить родовой акт у женщины, болевшей в детстве рахитом.



Рис. 98. Искривление нижних конечностей при рахите.



Рис. 99. Тяжелая форма рахита с остеомаляцией.

При рахите вследствие мягкости костей ребенка ноги изгибаются, возникает О- или Х-образное искривление нижних конечностей (рис. 98). Описана также остеомалятическая форма рахита (рис. 99).

При недостаточности витамина D у взрослых развивается остеомаляция. В процессе физиологической регенерации костной ткани старые костные балки резорбируются и заполняются вновь образованными. В условиях дефицита витамина нарушается синтез остеоидного матрикса остеобластами, его минерализация. Избыточное образование остеоида — один из признаков остеомаляции. В связи с этим кость теряет свою прочность, подвержена переломам, которые наиболее часто наблюдаются в телах позвонков и шейки бедра.

Гипервитаминоз D вызывает гиперкальциемию, которая проявляется в виде слабости, головных болей, тошноты. Повышение уровня кальция в крови приводит к гиперкальциурии и метастатическому обызвествлению различных тканей и органов, особенно почек, кровеносных сосудов, легких.

ВИТАМИН E

Витамин E (токоферол) — один из широко распространенных жирорастворимых витаминов. В организме человека выявляется главным образом в мембранах клеток и субклеточных органелл. Из пищевых продуктов наиболее богаты витамином E растительные масла, особенно кукурузное и хлопковое, а также некоторые овощи. Первичная недостаточность витамина E связана с дефицитом его в пищевом рационе, вторичная — с нарушением всасывания его в кишечнике, при стеаторее, резекции тонкой кишки. Эндогенный дефи-

цит возникает также при отсутствии в плазме бета-липопротеидов — наследственном заболевании, при котором наблюдается генетически обусловленное угнетение синтеза бета-липопротеидов и пре-бета-липопротеидов.

Гиповитаминоз Е редко встречается у взрослых, чаще — у новорожденных, особенно у недоношенных детей, так как витамин Е плохо проходит через плацентарный барьер. Гиповитаминоз Е у недоношенных, особенно находящихся на искусственном вскармливании, усугубляется при оксигенации, что может стать причиной гемолитической анемии, ретинопатии и нарушения зрения, бронхолегочной дисплазии и внезапной гибели новорожденных.

Наиболее изучена роль витамина Е как антиоксиданта, способного инактивировать свободные радикалы. Как известно, свободные радикалы играют важную роль при повреждении клеток различного генеза в процессе старения, интоксикации организма, ишемии, так как они вызывают деструкцию клеточных мембран и денатурацию ДНК. Поэтому нормальное содержание витамина Е в организме препятствует интенсификации перекисного окисления липидов — важнейшего компонента биологических мембран. В связи с антиоксидантными свойствами витамина Е его широко применяют при лечении дыхательной недостаточности новорожденных, гемолитической анемии, инфаркта, лучевой болезни и т.д.

При недостатке витамина Е развивается также дистрофия скелетных мышц, возникает склонность к самопроизвольным абортam, склеродермии, появляются изменения в печени, половых железах, спинном мозге. Дистрофия скелетных мышц рассматривается как наиболее универсальное проявление авитаминоза Е. Мышечные волокна подвергаются распаду, особенно в диафрагме, фагоцитируются макрофагами с образованием сарколеммных трубочек. В некротизированных волокнах откладываются соли кальция. Описаны также демиелинизация и глиоз дорсальных столбов спинного мозга, мелкие очаги некроза в миокарде, поражение почечных канальцев. При передозировке витамина Е у детей развивается почечная недостаточность, тромбоцитопения.

ВИТАМИН К

Витамин К (филлохиноны) — жирорастворимый витамин, поступает в организм человек с пищевыми продуктами и синтезируется микрофлорой кишечника. Высокое содержание витамина К определяется в некоторых овощах: шпинате, цвет-

ной и белокочанной капусте, томатах, крапиве, растительных маслах; очень его много в печени, грудном молоке.

Первичная недостаточность витамина К встречается относительно редко, так как для удовлетворения потребностей организма вполне достаточно витамина, поступающего с пищевыми продуктами. Чаще наблюдается вторичный дефицит витамина К, связанный: 1) с нарушением его всасывания в кишечнике (при хронических энтеритах и энтероколитах), 2) с нарушением образования и секреции желчи (при инфекционных и токсических гепатитах, циррозе печени, желчнокаменной болезни, опухолях поджелудочной железы, дискинезии желчных путей), 3) с оперативным удалением части кишечника, мальабсорбцией жиров и т. д.

Недостаточность витамина К может развиваться также при длительном приеме антибиотиков или сульфаниламидных препаратов, которые угнетают микрофлору, синтезирующую витамин. При длительном применении антикоагулянтов (например, коамадина, фенилина, дикумарина), представляющих собой авитамин К, может возникнуть функциональная недостаточность витамина К.

Биологическая роль витамина К определяется его участием в процессах свертывания крови, так как он необходим для синтеза в печени плазменных факторов II (протромбина), VII, IX и X. В связи с этим при дефиците витамина К угнетается синтез протромбина, а также факторов VII, IX и X. Это в свою очередь ведет к нарушению свертывания крови и развитию геморрагического синдрома в связи с гипопротромбинемией и замедлением превращения фибриногена в фибрин. С гиповитаминозом К связано также развитие геморрагической болезни новорожденных, которая особенно часто возникает у недоношенных, новорожденных с внутриутробной асфиксией и внутричерепной травмой. Причиной недостаточности витамина К является незрелость их гепатобилиарной системы, несовершенство механизма всасывания липидов, в частности витамина К, а также отсутствие в кишечнике новорожденных микрофлоры, синтезирующей этот витамин.

У взрослых авитаминоз К наблюдается реже, чем у новорожденных, и носит вторичный характер. Развивается обычно при болезнях печени, длительном применении антикоагулянтов, которые препятствуют реконвертации К-эпоксида в витамин К, блокируя редуктазу.

Наиболее часто витаминная недостаточность наблюдается у новорожденных, в случае низкого уровня витамина К у матери, что может быть связано с приемом антикоагулянтов или барбитуратов будущей матерью в период беременности. Обычно через несколько месяцев содержание витамина К у

новорожденных приближается к нормальному уровню. Однако дефицит витамина К может сохраняться при развитии у новорожденных ряда патологических процессов, таких, как диарея, которая, с одной стороны, нарушает всасывание витамина К в кишечнике, с другой — препятствует синтезу витамина кишечной микрофлорой.

Независимо от причин недостаточность витамина К предрасполагает к кровотечениям, начиная от обычного носового до опасного для жизни эпидурального, субарахноидального, субдурального кровотечения и кровоизлияния в мозг. Кроме того, могут наблюдаться петехиальные геморрагии, гематурия, мелена. Внутривенное введение витамина К приостанавливает кровотечение в течение 12 ч.

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Водорастворимые витамины группы В содержатся в дрожжах, зерне, рисе, овощах, рыбе, мясе и выполняют роль коэнзимов в промежуточном обмене. Дефицит витаминов этой группы ведет к развитию патологических процессов в тканях, отличающихся высоким уровнем обменных процессов. Поэтому общим для недостаточности витаминов группы В является развитие дерматитов, стоматитов, гастритов, дегенеративных процессов в головном мозге, нервах и т.д.

ВИТАМИН В₁

Витамин В₁ (тиамин) — один из важнейших водорастворимых витаминов группы В. Его производное тиаминдифосфат является коферментом ряда ферментов, играющих важную роль во внутриклеточном углеводном обмене. Витамином В₁ наиболее богаты хлеб, хлебобродуки из муки грубого помола, крупы, особенно гречневая, овсяная, пшенная, бобовые продукты, печень. В организме человека тиамин не синтезируется, поэтому он должен поступать в организм в должном количестве с пищей. У взрослых недостаток витамина В₁ может возникать при общем снижении количества потребляемой пищи, при однообразном питании очищенным рисом или при нарушении всасывания витаминов в кишечнике.

Дефицит витамина В₁ особенно часто развивается у алкоголиков, так как алкоголь препятствует всасыванию тиамин в кишечнике, при неукротимой рвоте при беременности, длительном парентеральном питании, хронических заболеваниях, сопровождающихся потерей аппетита и рвотой. Синдром

острого дефицита тиамина в организме может быть вызван массивным внутривенным вливанием глюкозы. Это связано с тем, что резервы витамина В₁ в организме невелики и при активном участии в углеводном обмене он быстро расходуется. Следовательно, для профилактики этого острого дефицита необходимо параллельное введение в организм тиамин.

Недостаток витамина может возникнуть также при избыточном потреблении продуктов, содержащих тиаминазу (например, сырой рыбы), или появлении в желудочно-кишечном тракте патогенной микрофлоры, продуцирующей этот фермент (*Bact. thiaminolyticus*). Авитаминоз может быть обусловлен генетическими дефектами в обмене тиамин.

Клинически выраженной формой заболевания, связанной с недостаточностью витамина В₁, является *бери-бери*, при которой поражаются главным образом *сердце, центральная нервная система и периферические нервы*. Следует подчеркнуть, что в одних случаях преобладают патологические процессы в сердце, в других — в процесс вовлекается только нервная система. *Сердечная форма бери-бери* характеризуется дилатацией полостей сердца, дряблостью миокарда, который приобретает вид вареного мяса. Микроскопически обнаруживается интерстициальный отек, набухание миофибрилл и реже их некроз. Клапаны сердца не изменяются, но иногда развивается тромбоз ушка предсердия. Поражение сердца при бери-бери может привести к сердечной недостаточности, особенно правого сердца, с развитием периферических отеков, вазодилатации периферических сосудов. Кожа при этом становится теплой, ярко-красной, сухой.

При преобладании изменений в *центральной нервной системе* развивается синдром Вернике и корсаковский психоз. Обычно энцефалопатия Вернике предшествует развитию корсаковского психоза.

Синдром Вернике характеризуется симметричным очаговым поражением субэпендимальной зоны с очаговым размягчением ткани, точечными кровоизлияниями вокруг III и IV желудочков. Гистологически выявляются гипертрофия и гиперплазия мелких кровеносных сосудов, периваскулярные геморрагии, дистрофические и некротические изменения в нейронах, дегенерация нервных волокон (демиелинизация, распад осевых цилиндров). Клинически этот синдром характеризуется нарушением зрения, равновесия и атаксией.

При развитии *корсаковского психоза* в сером веществе коры обнаруживаются набухание, отек и ретроградные изменения в нейронах. Клинически синдром выражается в виде

расстройства памяти на текущие события и ориентировки, интеллектуальной недостаточности с явлениями делирия.

Поражение периферических нервов носит симметричный характер, возникает неспецифическая нейропатия, в основе которой лежит дегенерация миелина, распад аксонов, чувствительных и двигательных нейронов. В итоге развиваются мышечная слабость, утрата мышечного тонуса, парестезии, гиперестезии, атрофический паралич мышц. Вначале наблюдается нейропатия ног, затем рук.

Энцефалопатия Вернике в отличие от корсаковского психоза излечима при своевременном введении витамина В₁.

ВИТАМИН В₂

Витамин В₂ (рибофлавин) водорастворим и играет важную роль в энергетическом обмене, так как участвует в построении коферментов (флаavin-моноклеотида, флаavin-аденин-динуклеотида), входящих в состав окислительно-восстановительных ферментов (флавопротеида). Эти флавиновые ферменты участвуют в окислении жирных кислот, окислительном декарбокислировании пировиноградной и альфа-кетоглутаровой кислот, в окислительном фосфорилировании. Кроме того, рибофлавин входит в состав зрительного пурпура, который защищает сетчатку от вредного воздействия ультрафиолетового излучения.

Рибофлавином богаты печень, почки, яйца, зелень и овощи, молоко и молочные продукты. Первичный дефицит витамина связан с недостаточным поступлением его с пищей, вторичный — наблюдается при энтеритах, хроническом алкоголизме, обширных повреждениях тела (ожоги, травмы), хронических, истощающих заболеваниях, а также при длительном применении психотропных средств, которые могут вступать в реакцию с коферментами.

Клинические проявления недостаточности витамина В₂ довольно скудные. Наиболее ранний симптом — поражение слизистой оболочки в углах рта с образованием трещин, эрозий, язв. Затем присоединяется поражение слизистой оболочки губ с вертикальными трещинами на месте их смыкания (хейлит). Однако эти изменения неспецифичны и могут развиваться у лиц пожилого и старческого возраста при выраженном слюнотечении и мацерации губ. Отмечается также поражение языка — глоссит с атрофией слизистой оболочки, исчезновением нитевидных сосочков. Вследствие атрофии слизистой оболочки языка с воспалением в подслизистой оболочке язык приобретает ярко-красный цвет.

При авитаминозе рибофлавина развивается также чешуйчатый дерматит в области носогубной складки и щек, напоминающая фигуру бабочки. Кожа в этой области приобретает сальный, лоснящийся вид. Поражение кожи может распространиться на туловище и конечности. Возможен интерстициальный кератит с воспалением роговой оболочки глаз, с изъязвлением и помутнением ее. В условиях выраженной недостаточности витамина В₂ может развиваться гипоплазия костного мозга с нормохромной анемией. Гиповитаминоз рибофлавина неблагоприятно отражается на состоянии естественного иммунитета. Дефицит витамина В₂ в организме беременной женщины, особенно в критические периоды дифференциации тканей и органогенеза плода, может оказать тератогенное влияние. При употреблении больших доз витамина токсический эффект не описан.

ВИТАМИН В₆

Витамин В₆ (пиридоксин) играет важную роль как коэнзим в промежуточном обмене аминокислот и гликолипопротеидов. Однако дефицит витамина В₆ клинически и анатомически четко не проявляется. Пиридоксин имеет важное значение для поддержания процессов роста, кроветворения и нормального функционирования центральной нервной системы. Полноценные источники пиридоксина — мясо, печень, рыба, яйца, хлеб из муки грубого помола, картофель, морковь. Кроме того, он в большей степени, чем другие витамины, способен синтезироваться микрофлорой кишечника. Первичный дефицит витамина В₆ наблюдается редко, вторичный — возникает при болезнях желудочно-кишечного тракта, особенно при кишечных инфекциях, алкоголизме, длительном применении антибиотиков широкого спектра действия и сульфаниламидов. На эндогенный синтез пиридоксина отрицательно влияет длительное применение противотуберкулезных препаратов.

Недостаток витамина В₆ ведет к развитию дерматита, глоссита, хейлита, депрессии. У новорожденных и детей наблюдаются задержка роста, диарея, анемия, периферическая нейропатия, эпилептиформные судороги. При применении больших доз пиридоксина описано развитие сенсорной нейропатии.

Витамин В₃ (никотиновая кислота, витамин РР, ниацин) и его производные — биологически активные вещества. Как коферменты входят в состав никотинамидных ферментов, являющихся частью молекул многих дегидрогеназ. Поступают в организм с такими пищевыми продуктами, как печень, почки, мясо домашней птицы, лосось, сельдь. Кроме того, может синтезироваться в организме человека из триптофана (предположительно, в большей степени в печени), а также микрофлорой кишечника.

Первичный авитаминоз развивается при недостаточном поступлении никотиновой кислоты с пищей, вторичный (эндогенный) — при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, невритах, аллергических дерматозах, отравлениях свинцом, бензолом, хроническом алкоголизме. Употребление пищевых продуктов, содержащих аминокислоту лейцин, нарушающую синтез никотинамидных коферментов, также может привести к витаминной недостаточности. Дефицит никотиновой кислоты приводит к развитию пеллагры, для которой характерны три основных симптома: *дерматит, диарея, деменция* (три «Д»).

Дерматит развивается обычно симметрично, преимущественно на открытых частях тела, реже на груди, предплечьях. Вначале появляется эритема, кожа приобретает темно-красный цвет, появляются отек, зуд, через несколько дней развивается отрубевидное шелушение. В результате на коже появляются трещины, гиперкератоз, участки депигментации и гиперпигментации (рис. 100). Депигментированные участки придают процессу схожесть с витилиго. Микроскопически в начальном периоде заболевания характерны гиперемия, отек, набухание эпидермиса, выраженная инфильтрация дермы лейкоцитами. В поздних стадиях возникает атрофия эпидермиса, пара- и гиперкератоз, склероз сетчатого слоя дермы.

Подобные изменения могут развиваться в слизистых оболочках ротовой полости и вагины. На слизистой оболочке губ появляются трещины, отек. Слизистая оболочка рта резко гиперемирована, на деснах и под языком — изъязвления. Характерные изменения возникают в языке. Он приобретает ярко-красный цвет, в связи с его отеком по краям видны отпечатки зубов; нитевидные и грибовидные сосочки языка гипертрофированы и выступают в виде красных точек. При стихании острых явлений слизистая оболочка бледнеет, сосочки атрофируются.

В основе *диареи* лежит атрофия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, развивающаяся в исходе воспаления. Возможны ее изъязвления. Микроскопически опреде-



Рис. 100. Пеллагра. Дерматит, пигментация кожи кисти.

ляется атрофия желез, перестройка желез в желудке по кишечному типу, атрофия печени.

Деменция развивается вследствие регрессивных изменений в нейронах головного мозга, дегенерации нервных волокон в боковых и задних столбах спинного мозга.

При передозировке никотиновой кислоты не возникает каких-либо серьезных последствий. При парентеральном введении витамина возможны расширение периферических сосудов, приливы и зуд, которые исчезают в течение часа.

ВИТАМИН В₁₂

Дефицит витамина В₁₂ (фолиевой кислоты) приводит к нарушению созревания пролиферирующих клеток, в том числе прекурсоров (предшественников) эритроцитов в костном мозге. В результате в циркулирующей крови появляются аномальные крупные эритроциты. Первичный дефицит фолиевой кислоты обычно наблюдается только среди вегетарианцев, так как источник этого витамина — животные белки. Вторичная недостаточность витамина В₁₂ развивается при нарушении всасывания в кишечнике, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта вследствие выпадения секреции гастромукопротеина. Эндогенная и экзогенная недостаточность витамина В₁₂ — причина развития мегалобластных гиперхромных анемий, особенно пернициозной. Недостаточность

фолиевой кислоты может развиваться у беременных вследствие ее недостатка в питании, частой рвоты и повышенной потребности плода в витамине В₁₂. Дефицит этого витамина наблюдается также у алкоголиков.

ВИТАМИН С

Витамин С (аскорбиновая кислота) широко представлен в природе и содержится в самых различных овощах и фруктах, печени, рыбе, молоке. Особенно богаты аскорбиновой кислотой цитрусовые (лимоны, апельсины, мандарины). Будучи водорастворимым, он быстро всасывается в тонкой кишке. В связи с этим вторичная недостаточность витамина развивается редко и наблюдается у алкоголиков и у лиц, питающихся «хлебом и чаем».

Витамин С — мощный антиоксидант и играет важную роль в гидроксировании пролина и оксипролина, коллагена, а также триптофана, участвует в окислении аминокислот ароматического ряда, в биогенезе кортикостероидов, способствует ферментативному превращению фолиевой кислоты в фолиновую. Его значение в жизнедеятельности организма определяется участием в синтезе нормального коллагена, хондроитинсульфата, ускорении абсорбции железа, не связанного с гемом, в синтезе нейромедиаторов, в обеспечении фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, в свертываемости крови.

При дефиците витамина С подавляется секреция коллагена фибробластами, нарушается гидроксирование проколлагена, в результате прочность коллагена снижается и он легче поддается ферментативному расщеплению. Этим и объясняется хрупкость сосудистой стенки и склонность к геморрагическому диатезу.

Дефицит витамина С приводит, как известно, к развитию *цинги*, которая характеризуется: 1) слабостью кровеносной сосудистой стенки, особенно мелких сосудов, лишенных мышечной оболочки; 2) нарушением синтеза остеоида (derivата коллагена); 3) замедлением заживления ран. Даже небольшая травма может вызвать повреждение капилляров и венул с последующим кровотечением. Гистологически сосуды при цинге выглядят как интактные, потому что структурные изменения обнаруживаются лишь на субмикроскопическом уровне.

Наиболее часто кровоизлияния наблюдаются в суставах нижних конечностей (гемартрозы), под надкостницу, в кожу (вокруг волосяных фолликулов в виде петехий и экхимозов), в конъюнктиву глаз, головной мозг, почки. Нередки носовые

кровотечения, кровотечения в желудочно-кишечном тракте с развитием мелены. Десны при цинге отечные, рыхлые, из-за хрупкости сосудов, наблюдаются геморрагии, часто присоединяется вторичная бактериальная инфекция (гингивит).

При недостаточности витамина С нарушается также образование костной ткани в связи с недостаточным формированием остеоидного матрикса. В основе этого лежит дефект в синтезе коллагена. Однако минерализация кости не нарушается, хрящевые клетки образуются как обычно, кальцификация происходит, но остеобласты не способны к образованию матрикса кости. Резорбция хряща задерживается, вследствие чего наблюдается избыточное разрастание хряща. В результате нарушения энхондрального окостенения происходит дезорганизация в зоне роста, как и при рахите. Сохранившийся хрящ становится неоднородным или полностью подвергается кальцификации. Однако образования остеоидного матрикса не наблюдается, так как хрящ — структура, неадекватная для нормальной кости. Возможны искривления и даже переломы, осложняющиеся кровотечениями. Резорбция альвеолярной кости приводит к расшатыванию и выпадению зубов.

Как уже отмечалось, витамин С оказывает влияние на ход репаративной регенерации. При его дефиците заживление раны задерживается, что связано с нарушением синтеза коллагена. Имеют значение и геморрагии из новообразованных капилляров грануляционной ткани. Нарушение синтеза коллагена ведет также к другим осложнениям. Например, при абсцессах, внедрении паразитов в ткани не происходит их инкапсуляции, что может привести к диссеминации инфекционного процесса.

Начальный период развития цинги не имеет четких клинических проявлений, наблюдаются лишь анорексия, потеря массы тела, апатия. С развитием болезни возникает анемия, иногда мегалобластная, что связывают со снижением содержания фолиевой кислоты в организме. В разгар болезни наблюдается поражение десен — гингивит, геморрагии, геморрагический диатез, особенно выраженный на коже (петехии, экхимозы). Характерны также гемартрозы, поднадкостничные, внутримышечные кровоизлияния, кровотечения из десен, выпадение зубов, плохое заживление ран.

Большие дозы витамина С дают легкий антигистаминный эффект, повышают предрасположенность к образованию оксалатных и уратных камней в мочевыводящих путях, усиливают всасывание железа в тонкой кишке, что вызывает перегрузку организма железом, потенцирует развитие эрозий желудка при лечении ацетилсалициловой кислотой.

МИКРОЭЛЕМЕНТОЗЫ

Микроэлементы — это группа химических элементов, которые в организме человека содержатся в очень малых количествах. Из 92 встречающихся в природе элементов 81 обнаружен в организме человека, 15 из них являются *жизненно необходимыми*: *железо, йод, медь, цинк, кобальт, хром, молибден, никель, ванадий, селен, марганец, мышьяк, фтор, кремний, литий.*

Микроэлементы являются частью очень древней и сложной физиологической системы, участвующей в регуляции жизненных функций организма на всех стадиях развития. Большинство биогенных микроэлементов входит в состав ферментов, витаминов, гормонов, дыхательных пигментов. Так, полимераза ДНК и РНК является металлоэнзимом, содержащим цинк; ряд оксидаз содержит медь. Важная составная часть гормона инсулина — цинк, гормона тироксина — йод.

Первичный дефицит микроэлементов, связанный с недостаточностью их в пище, характерен лишь для йода, что является причиной развития зоба, вторичный — для цинка, меди, селена и йода и обусловлен нарушением их всасывания, повышенной потребностью в них.

Основными источниками поступления микроэлементов в организм являются хлебопродукты, крупы, молоко, овощи, мясо, картофель, грибы. Поступая в организм, они накапливаются в различных тканях и органах. При этом отмечается избирательное накопление микроэлементов, что связано в значительной мере с их ролью в специфической деятельности того или иного органа. Например, накопление цинка в половых железах, влияющего на репродуктивную функцию, брома в головном мозге и щитовидной железе, участвующего в регуляции деятельности нервной системы и воздействующего на функцию щитовидной железы. Избыточное накопление микроэлементов в организме приводит к интоксикации.

Нарушения содержания микроэлементов в организме человека ведут к развитию различных патологических процессов (микроэлементозы).

Цинк поступает в организм с хлебопродуктами, мясом, овощами и накапливается в печени, предстательной железе, сетчатке глаз. Он участвует в процессах кроветворения, в деятельности желез внутренней секреции. Цинк обнаружен в более чем 200 металлоферментах, участвующих в обмене белков, углеводов, жиров, нуклеиновых кислот. Дефицит его наблюдается при алкоголизме, циррозе печени, ожогах, заболе-

ваниях почек и желудочно-кишечного тракта, длительном парентеральном питании.

Клинические проявления недостаточности цинка разнообразны — от поражения кожи до нервных и психических расстройств. У детей наблюдается задержка роста, гипогонадизм, гепатоспленомегалия, летаргия, дерматит буллезный и пустулезный. У взрослых развивается гиперкератоз кожи, язвенный дерматит, отмечается также торможение регенераторных процессов. Недостаток цинка вызывает атрофию вилочковой железы, депрессию Т-клеток, что повышает чувствительность организма к грибковой, вирусной инфекциям, паразитарным заболеваниям (гельминтозы).

Медь содержится в хлебопродуктах, картофеле, фруктах, печени, листьях чая, орехах, грибах, бобах, кофе. При поступлении в организм накапливается в печени и костях. Способствует росту и развитию, участвует в кроветворении, становлении гуморального иммунитета, тканевом дыхании. Кроме того, медь интегрирует деятельность сосудистой и нервной систем.

Медь — незаменимый компонент многих ферментов и белков, играющих важную роль в окислительно-восстановительных процессах. Входит в состав церулоплазмينا, мультифункционального белка, обладающего активностью ферроксидазы (участвующей в синтезе гема), супероксиддисмутазы, которая играет роль реактанта острой фазы воспаления и защищает липидные мембраны от перекисного окисления.

Дефицит меди наблюдается у недоношенных новорожденных, при длительном парентеральном питании больных, нарушении всасываемости ее в кишечнике. При недостаточности меди развивается анемия, лейкопения, нейропатия, неврологическая симптоматика. При дефиците меди отмечается дефектный синтез коллагена, сопровождающийся ломкостью костей, деформацией скелета (описан у животных), а также избыточная растяжимость кожи, гиперподвижность и вывихи суставов, аномалии строения кожных рубцов у человека (синдром Элерса—Данлоса). Нарушение синтеза коллагена III типа, особенно эластина, является причиной развития расслаивающей аневризмы крупных артерий.

При избыточном поступлении меди в организм развивается гепатоцеребральная дистрофия, называемая болезнью Вильсона. Она представляет собой прогрессирующее дегенеративное наследственное заболевание центральной нервной системы, сочетающееся с крупноузловым циррозом печени.

Селен. Роль селена в патологии человека была установлена после описания селенодефицитной кардиомиопатии в Китае (болезнь Кешана). В других странах встречается миопатия скелетных мышц. Дефицит его наблюдается при длительном парентеральном питании. Селен, будучи компонентом глутатионпероксидазы, предотвращает так же, как и витамин Е, повреждение клеточных мембран при перекисном окислении липидов. У животных описаны некроз и фиброз поджелудочной железы, повреждение стенки кровеносных сосудов, задержка роста и нарушение репродуктивной функции.

Болезнь Кешана преобладает у детей и подростков. Представляет собой эндемическую, фатальную миокардиопатию, для которой характерны аритмия, увеличение сердца, очаговые некрозы миокарда, обуславливающие сердечную недостаточность. Наблюдаются асцит, резкое увеличение печени, выраженное расширение полостей сердца и гипертрофия миокарда. Гистологически выявляются очаги лизиса кардиомиоцитов.

Железо — один из наиболее распространенных микроэлементов в организме человека. Основные источники поступления железа в организм — фасоль, гречневая крупа, печень, мясо, овощи, фрукты, хлебопродукты.

Железодефицитные анемии — это далеко не единственное проявление гипосидероза. Так, описаны атрофия слизистой оболочки языка, синдром Пламмера—Винсона. Атрофия слизистой оболочки языка сопровождается распространением атрофического процесса на глотку, слизистую оболочку гортани и голосовые связки (с появлением охриплости и полной утратой голоса). Синдром Пламмера—Винсона (или сидеропеническая дисфагия) встречается в 20% случаев. Установлено, что его причиной является истинное сужение пищевода за счет очагового мембранного воспаления, которое может распространяться и на мышечный слой пищевода. Слизистая оболочка пищевода тонкая, бледная, сухая, может кровоточить. При лечении препаратами железа сидеропеническая дисфагия исчезает. Следует подчеркнуть, что сидеропеническая дисфагия является предраковым состоянием и заканчивается развитием рака в 16% случаев.

С дефицитом железа связывают развитие атрофического ринита. Иногда на фоне этих изменений возникает озена (зловонный насморк).

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

Профессиональные болезни относятся к той категории болезней, которые возникают под влиянием неблагоприятных и вредных факторов производственной среды. В зависимости от этиологических факторов выделяют пять групп профессиональных заболеваний, возникающих при воздействии химических веществ, промышленной пыли (пневмокониозы), физических, биологических факторов, а также болезни, вызываемые перенапряжением отдельных органов и систем в процессе работы.

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ПРОМЫШЛЕННЫМИ ХИМИЧЕСКИМИ ЯДАМИ

К этой группе болезней относятся острые и хронические интоксикации, вызываемые различными ядовитыми веществами, применяемыми в промышленности и сельском хозяйстве, такими, в частности, как свинец, марганец, мышьяк и его соединения, окислы азота, фосфор и его соединения, синильная кислота. Источниками интоксикации могут быть инсектициды, пестициды, широко применяемые в сельском хозяйстве. При интоксикации наблюдается изолированное или сочетанное поражение различных органов и систем. Отмечается также тропность некоторых токсических веществ. Например, при отравлении хлорированными углеводородами поражается преимущественно печень; при интоксикации ядами, содержащими бензольное кольцо,— органы кроветворения; наркотиками — нервная система и печень. При воздействии пестицидами поражаются практически все висцеральные органы с последующим развитием в них фиброза. Альтерации подвергаются все образования головного мозга, а также рецепторные образования спирального органа и вестибулярного аппарата, что лежит в основе потери слуха у лиц, соприкасающимися с пестицидами (ототоксикозы). При интоксикации ядохимикатами наблюдается поражение всех микроструктур центральной нервной системы. При этом, по нашим данным, в основе дистрофических изменений лежат два фактора: нарушение гемодинамики и непосредственное воздействие их на ткань мозга.

БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ПРОМЫШЛЕННОЙ ПЫЛЬЮ (ПНЕВМОКОНИОЗЫ)

Пневмокониозы, относящиеся к наиболее часто встречающейся профессиональной патологии, представляют собой *хронические заболевания легких, связанные с длительным вдыханием промышленной пыли (пылевые болезни легких)*. Структурные изменения, развивающиеся в легких, носят диффузный характер с преимущественным поражением респираторных отделов. В зависимости от характера промышленной пыли выделяют следующие виды пневмокониозов:

1) силикоз, развивающийся от вдыхания пыли, содержащей свободную двуокись кремния (SiO_2);

2) силикатозы, возникающие при вдыхании пыли силикатов, содержащих двуокись кремния в связанном состоянии;

3) металлокониозы, связанные с вдыханием пыли алюминия, бария, бериллия, железа, олова (алюминоз, барноз, бериллиоз, сидероз, станиоз) и др.;

4) карбокониозы, возникающие при вдыхании углеродсодержащей пыли (например, антракоз);

5) пневмокониозы, развивающиеся при вдыхании смешанной пыли (например, антрако-силикоз);

6) пневмокониозы, обусловленные вдыханием органической пыли (мучной, древесной, хлопковой, табачной, шерстяной, меховой и др.).

Для проявления патогенного действия промышленной пыли с развитием пневмокониоза имеют значение следующие факторы: 1) концентрация пыли в воздухе; 2) количество пыли, удерживаемое в дыхательных путях и легких; 3) величина и форма пылевых частиц; 4) химический состав пыли и растворимость ее частиц.

Как известно, дыхательная система человека обладает механизмами, способствующими очищению воздуха, поступающего в легкие. Крупные частицы задерживаются и осаждаются в верхних дыхательных путях и удаляются с помощью ресничек мерцательного эпителия. Мелкие частицы диаметром менее 1 мм достигают терминальных альвеолярных ходов и альвеолярных мешочков, но они могут находиться во взвешенном состоянии и удаляться при выдохе.

Самую большую опасность представляют мелкие пылевые частицы диаметром от 1 до 5 мкм, так как они оседают и прочно укрепляются в респираторных бронхиолах или продвигаются в слепые альвеолярные мешочки. Часто эти частицы фагоцитируются пневмоцитами II типа или альвеолярными макрофагами и переносятся лимфой в лимфатиче-

ские узлы. Однако часть из них остается в терминальных отделах респираторной системы и вызывает ее поражение. Кроме того, растворимые пылевые частицы вызывают более выраженную реакцию в виде острого экссудативного процесса в легких. Нерастворимые частицы, например, содержащие свободную двуокись кремния, вызывают фиброзирующий пневмокониоз.

АНТРАКОЗ

Развитие антракоза связано с длительным вдыханием угольной пыли и накоплением ее в легких. В результате в легочной ткани появляются очаги черного цвета диаметром от 0,5 до 2 см. Они могут быть разбросаны по всей легочной паренхиме, но чаще локализуются в верхних долях. Величина и число пигментированных участков зависят от продолжительности и интенсивности вдыхания угольной пыли, а также состояния очистительных механизмов. При микроскопии этих очагов обнаруживаются макрофаги, нагруженные угольными частицами и располагающиеся вокруг респираторных бронхиол.

Пигментация легких наблюдается не только у шахтеров, но и у жителей крупных городов.

В последующем в местах отложения угольной пыли разрастается соединительная ткань с образованием перибронхиальных антракотических очажков (при этом структура легочной ткани не нарушается); развитие их связано с оседанием угольной пыли в респираторных бронхиолах и альвеолярных мешочках. Макрофаги обычно дренируются в регионарные лимфатические узлы и скапливаются вокруг артериол и вен.

На фоне антракоза может развиваться массивный фиброз легких, который характеризуется образованием плотных черных узелков диаметром до 2 см. От них отходят соединительнотканые волокна, которые изменяют архитектонику окружающей легочной ткани и разрушают ее. Нарушается также респираторная функция легких. Антракотические узелки, увеличиваясь, сливаются, в результате образуются крупные фиброзные поля, замещающие легочную ткань. Из-за черного их цвета этот процесс назван *черной болезнью легких*. Описанные очаги фиброза чаще локализуются в нижних участках верхних долей и верхних участках нижних долей. При расположении антракотических узлов по периферии легких возможно развитие плеврита. Иногда в центре поражения образуются полости, заполненные черной

жидкостью. При наличии в угольной пыли примеси двуокси кремния склероз легочной ткани приобретает более выраженный характер.

К факторам риска развития массивного фиброза при антракозе относятся продолжительность вдыхания угольной пыли, наличие в ней значительного количества двуокси кремния и развитие аутоиммунных процессов в организме.

Клинически массивный фиброз легких, связанный с вдыханием угольной пыли, проявляется в виде одышки, постоянного кашля с выделением мокроты, содержащей угольный пигмент. В отличие от силикоза процесс не прогрессирует, если прекращается вдыхание угольной пыли. Процесс усугубляется при курении сигарет и может способствовать развитию бронхогенного рака у шахтеров.

СИЛИКОЗ

Силикоз представляет собой патологический процесс, связанный с вдыханием пыли, содержащей свободную двуокись кремния. Он развивается исподволь, неумолимо прогрессирует даже при переводе больного на работу, не связанную с этой профессиональной вредностью. Наиболее опасны мелкие пылевые частицы диаметром от 1 до 5 мкм, которые вызывают хроническую реакцию в легочной ткани. Клинические проявления силикоза легких обнаруживаются приблизительно через 10 лет.

Патогенез. Механизм развития силикоза неясен. Предполагают, что более выраженным фиброгенным эффектом обладают мелкие частицы пыли кристаллической формы. Однако наиболее важное значение имеет цитотоксический эффект пылевых частиц по отношению к альвеолярным макрофагам, при разрушении которых частицы высвобождаются и оседают в легочной ткани.

Механизм повреждения альвеолярных макрофагов неизвестен. Считают, что в их гибели имеют значение два фактора: повреждение мембраны макрофагов и инфлюкс кальция; внутриклеточное высвобождение лизосомальных ферментов. В то же время макрофаги выделяют хемотаксические факторы, мобилизующие нейтрофилы и другие макрофаги в зону повреждения.

Повреждение легочной ткани связывают с освобождением протеолитических ферментов лизосом или с образованием свободных радикалов. Одновременно выделяются факторы роста фибробластов, такие, как интерлейкин-1, которые спо-

способствуют образованию коллагена и типичных фиброзных силикотических узелков.

В патогенезе силикоза имеют значение и аутоиммунные реакции, о чем свидетельствует повышение уровня иммуноглобулинов, аутоантител и иммунных комплексов у больных силикозом. Подтверждением служит также развитие у них аутоиммунных болезней, особенно ревматоидного артрита.

Патологическая анатомия. Классический силикоз характеризуется развитием фиброзирующего процесса как в легких, так и в плевре. В последнем случае образуются коллагеновые бляшки или плотные фиброзные спайки, обнаруживаемые в обеих плевральных полостях. В легочной ткани пальпаторно и на разрезе выявляются плотные фиброзные узелки серого или серо-черного цвета (при наличии угольной пыли). Их очень много на верхушке легких и на задней поверхности нижних долей. По мере прогрессирования процесса узелки обнаруживаются по всей легочной паренхиме. По величине они варьируют от нескольких миллиметров в диаметре до образования крупных конгломератов, замещающих всю долю, часто подвергаются петрификации. Силикотические узелки обнаруживаются также в дренирующих лимфатических узлах, которые в процессе петрификации становятся очень плотными. Из других структурных изменений, наблюдаемых при силикозе, следует отметить возможность развития перифокальной (иррегулярной) буллезной эмфиземы. При наложении туберкулезной инфекции возникают очаги казеоза, некроза с образованием каверн.

На микроскопическом уровне в силикотических узелках обнаруживаются концентрические пучки фиброзной ткани, располагающиеся по их периферии. Нарастание их числа приводит к увеличению их размеров с последующим слиянием с соседними узелками. В результате формируются массивные поля фиброза, в которых выявляются петрификаты, пигментированные угольной пылью. При изучении пораженных участков в поляризованном свете кристаллы силиция выявляются в щелях между волокнами, значительно реже — в гигантских клетках инородных тел.

Клиника. На ранних стадиях силикоз легких протекает бессимптомно. По мере прогрессирования процесса появляются признаки дыхательной недостаточности. Нарастает одышка, возникают боли в груди, усиливается кашель, который со временем становится мучительным с выделением мокроты, содержащей прожилки крови. Силикоз может осложниться ревматоидным артритом, хроническим бронхитом, эмфиземой, развитием легочного сердца. В значительной сте-

пени повышает риск развития бронхогенного и других форм рака легких.

СИЛИКАТОЗЫ

Причина развития *силикатозов* — *пыль, содержащая силикаты, в которых двуокись кремния находится в связанном состоянии с другими элементами (магний, кальций, алюминий, железо и др.)*. Из силикатозов наиболее тяжело протекает асбестоз, возникающий при длительном контакте с пылью, содержащей асбест (водный силикат магния). Длительное вдыхание асбестовой пыли приводит к развитию фиброзирующего интерстициального пневмокониоза с вовлечением плевры, которая утолщается с образованием плевральных спаек. Возможно развитие мезотелиомы и бронхогенного рака. Асбестоз развивается медленно, в связи с чем клинические проявления возникают спустя 10 лет.

Патогенез. В механизме развития асбестоза имеют значение несколько факторов:

1) вдыхание волокон асбеста длиной менее чем 5 мкм, патогенность которых объясняется их способностью проникать со струей воздуха в терминальные респираторные отделы;

2) фагоцитоз небольшой части асбестовых волокон, в то время как преобладающее число их остается свободно лежащими в терминальных респираторных путях;

3) активация компонента макрофагами, содержащими асбестовые частицы или волокна с высвобождением компонента С5а, обеспечивающего хемотаксис нейтрофилов и легочных макрофагов. Волокна, поглощенные макрофагами, окутываются белково-железистым комплексом с образованием асбестовых телец светло- или темно-желтых образований.

Развитие фиброзной ткани в легких связывают с образованием под влиянием макрофагов фактора роста фибробластов. В патогенезе асбестоза определенную роль играют также иммунологические реакции, о чем свидетельствует гипергаммаглобулинемия и наличие циркулирующих иммунных комплексов.

Следует подчеркнуть также канцерогенность асбестовой пыли. Риск развития бронхогенного рака в 50 раз выше у лиц, вдыхающих частицы асбеста. Предполагают, что это связано с тем, что он индуцирует пролиферацию и метapлазию эпителия бронхов, который становится более чувствительным к воздействию других канцерогенов.

Патологическая анатомия. Асбестоз характеризуется

развитием диффузного хронического интерстициального пневмонита. От других форм пневмокониоза отличается наличием асбестовых телец. Разрастание соединительной ткани начинается вóкруг респираторных бронхиол и альвеолярных ходов. Затем фиброз захватывает стенки прилежащих альвеолярных мешочков, что ведет к развитию хронического интерстициального пневмонита. Просветы альвеол становятся едва заметными или совсем не выявляются.

В типичных случаях процесс начинается в нижних долях и субплеврально. С прогрессированием заболевания фиброз охватывает средние и верхние доли. Плевра за счет фиброза утолщается, образуя иногда спайки. Легочные артерии и артериолы в пораженных участках сужены, что способствует развитию легочной гипертензии и легочного сердца. Курение или вдыхание угольной пыли может стать причиной очаговой пигментации легких.

Для асбестоза характерно также образование бляшек на париетальной плевре, состоящих из гиалинизированного коллагена, но лишенных асбестовых телец. Указанные плевральные бляшки могут возникать и без сопутствующего процесса в легких. Они часто обнаруживаются на куполе диафрагмы, на передней или задней боковой поверхности грудной клетки. Со временем бляшки подвергаются обызвествлению, однако очень редко образуются спайки с висцеральной плеврой. Бляшки не имеют никакого отношения к развитию мезотелиомы.

Асбестовая пыль может стать причиной возникновения различных видов рака легких. Существует тесная связь между интенсивностью фиброза легочной паренхимы и частотой рака. Риск развития рака легких значительно (в 50 раз) возрастает на фоне курения сигарет. Чаще развиваются плоскоклеточный рак и аденокарцинома. Длительное и интенсивное вдыхание асбестовой пыли может стать причиной развития мезотелиомы.

Клинические проявления асбестоза обусловлены нарастающей дыхательной недостаточностью.

БЕРИЛЛИОЗ

Развитие *бериллиоза* связано с вдыханием пыли или паров металлического бериллия и его соединений (окиси, фтористого бериллия), обладающих большой токсичностью. В зависимости от концентрации бериллия, размеров частиц и растворимости описаны две формы бериллиоза: острая и хроническая. *Острый бериллиоз* носит характер быстро

развивающейся экссудативной реакции с выраженным отеком легких. При *хронической форме* образуются гранулемы, трудно отличимые от саркоидозных и туберкулезных гранулем. Бериллиоз может развиваться даже при низкой концентрации бериллия в пыли. Следует помнить, что при наличии раны возможно развитие поражения кожи вокруг нее. Абсорбированный в достаточном количестве металл в комбинации с белком переносится кровью и откладывается в различных органах, особенно в печени, селезенке, костях, легких.

Патологическая анатомия. Хронический бериллиоз характеризуется образованием гранул в альвеолярных перегородках, выступающих в просвет альвеол и напоминающих по своему строению гранулемы при саркоидозе и туберкулезе, особенно при появлении в них гигантских многоядерных клеток. Отличительная особенность бериллиевых гранул — это наличие в центре некроза сохранившихся и дегенеративных нейтрофилов. Иногда некроз охватывает всю гранулему и напоминает казеозный некроз. В таких случаях бериллиевы гранулемы весьма варьируют. Образование гранул наблюдается и в регионарных лимфатических узлах. Плевра вовлекается в процесс редко. В легочной ткани фиброз гранул прогрессирует с развитием диффузного фиброза легких. Кроме того, они образуются в печени, почках, селезенке, коже.

Клиника. Латентный период составляет 7—10 дней. При выраженной экспозиции он значительно сокращается с развитием острого пневмонита. В таких случаях заболевание проявляется в виде внезапно возникающего кашля, одышки, температуры, слабости, недомогания. Возможен летальный исход в течение нескольких недель.

Клиника хронического бериллиоза аналогична проявлениям других пневмокониозов. Развитие рака легких при бериллиозе наблюдается редко.

БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Физические факторы окружающей среды, способные вызывать различные патологические процессы, многообразны. Это могут быть механические, термические, электромагнитные факторы. Среди заболеваний описываемого генеза наибольшее клиническое значение имеют кессонная, шумовая, вибрационная, лучевая болезни, а также болезнь, возникающая при воздействии электромагнитных волн.

ВИБРАЦИОННАЯ БОЛЕЗНЬ

Вибрационная болезнь (синдром белых пальцев, сосудисто-спастическая болезнь рук от травм, псевдо-Рейно болезнь) относится к числу *профессиональных болезней, вызванных действием вибрации*. Наблюдается у рабочих, имеющих дело с вибрационной техникой (пневматические молотки, установки для шлифовки и полировки металлических и деревянных изделий и др.). Считают, что вибрационная болезнь представляет собой своеобразный ангиотрофоневроз, при котором наблюдаются спазмы мелких и более крупных сосудов. Предполагают, что ангиоспастический синдром связан с поражением пластинчатых телец Фатера — Пачини.

Патологическая анатомия. В сосудах обнаруживаются изменения типа облитерирующего эндартерита, в результате чего возможны трофические изменения кожи, ногтей вплоть до развития гангрены пальцев кистей, стоп. Наблюдается также атрофия мышц рук и плечевого пояса, связанная с дистрофическими изменениями нейронов спинного мозга и соответствующих периферических нервов. В костно-суставном аппарате верхней конечности развиваются асептические некрозы суставных отделов костей, остеопороз, деформирующий артроз, остеохондропатия, что связано с возникновением атрофических, дистрофических, некротических и регенераторных процессов в хрящах, костях и суставных капсулах. В костной ткани появляются очаги уплотнения с отложением в них извести, в сухожилиях мышц — отложение извести с образованием костной ткани.

Клинические проявления болезни весьма разнообразны, на основании чего выделяют семь основных клинических синдромов:

— *ангиодистонический* — характеризуется вегетососудистыми нарушениями в конечностях: похолоданием, цианозом, парестезиями, нарушением капиллярного кровообращения;

— *ангиоспастический* — отличается приступами акроспазма по типу «белых пальцев» с нарушением различных видов чувствительности по дистальному типу;

— *синдром вегетативного полиневрита* — характеризуется снижением кожной температуры, парестезиями, болями в конечностях, повышенной потливостью ладоней и пр.;

— при *синдроме вегетомиофасцита* патогномичны болезненность мышц при пальпации, нарушение чувствительности по периферическому или сегментарному типу;

— *синдром неврита* с нарушением двигательных функций, иногда с развитием парезов;

— *гипоталамический* — характеризуется развитием вегетосудистых и других пароксизмов;

— *вестибулярный* — появлением приступов головокружения и повышением возбудимости вестибулярного аппарата.

КЕССОННАЯ БОЛЕЗНЬ

Развитие *кессонной болезни* связано с быстрым переходом лиц, работающих в условиях повышенного давления, в атмосферу с нормальным давлением. При этом избыточный азот, растворяющийся в крови и тканях, не успевает выделяться через легкие и образует пузырьки, которые накапливаются в тканях, лимфатических узлах и кровеносных сосудах. В результате развивается газовая эмболия с нарушением кровообращения и ишемическим повреждением тканей. Кессонная болезнь наблюдается у водолазов, строителей мостов, плотин, работающих под водой.

Патологическая анатомия. При наступлении смерти в короткие сроки обнаруживаются сильно выраженное трупное окоченение, крипитация кожи вследствие скопления газа в подкожной клетчатке, мраморный вид кожи, жидкая кровь в связи с возникающей асфиксией, крипитация во многих органах.

Микроскопически выявляется скопление газовых пузырьков в расширенных полостях правого сердца, в венечных сосудах, нижней полой вене, сосудах легких, головного и спинного мозга, сосудах печени, селезенки, тонкой кишки. Возникающее нарушение кровообращения вызывает анемию всех органов и тканей с развитием дистрофических процессов.

При длительном воздействии повышенного атмосферного давления нарушается кровообращение в длинных трубчатых костях, главным образом нижних конечностей. В результате в костной ткани появляются очаги разрежения, окруженные зоной склероза, очаги асептического некроза с развитием вторичного остеомиелита. Наблюдается атрофия хряща, деформирующий остеоартроз и артрит.

БОЛЕЗНИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ШУМА

При шумовой болезни, возникающей у котельщиков, клепальщиков и других специалистов, работающих в условиях производственного шума, основные изменения возникают в органе слуха.

Патологическая анатомия. Структурные изменения дистрофического характера обнаруживаются в периферическом отделе нерва улитки, в нервных клетках спирального узла, в миелиновых нервных волокнах. Атрофия спирального (кортиевого органа) во всех завитках улитки способствует развитию глухоты. В слуховом нерве и концевом аппарате вестибулярного нерва изменения не обнаруживаются. В суставах слуховых косточек возникает тугоподвижность. При работе в условиях сверхмощных шумов и звуков наблюдаются выраженное повреждение и гибель кортиевого органа, разрыв барабанных перепонки с кровотечением из ушей.

БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ВОЛН

В области радиолокации, радионавигации, радиоастрономии, радиометеорологии, радиолинейных связей, радиовещания, телевидения и физиотерапии широкое применение нашли различные диапазоны электромагнитных волн радиочастот, особенно ультракороткие, сверхвысокочастотные и короткие волны. При воздействии сверхвысокочастотных электромагнитных волн не описаны острые смертельные случаи, и поэтому в клинической практике более важное значение имеют изменения, возникающие при длительном воздействии электромагнитных волн малой интенсивности: функциональные нарушения со стороны половых желез, нервной и сердечно-сосудистой систем. В гипоталамусе отмечаются изменения, свидетельствующие о нарушении нейросекреторной активности нейронов супраоптических и паравентрикулярных ядер. В миокарде обнаруживается жировая дистрофия кардиомиоцитов. Установлена корреляция между степенью описанной альтерации и длиной электромагнитных волн радиочастот: чем длиннее длина волны, тем менее выражены изменения.

БОЛЕЗНИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Источником ионизирующего излучения могут быть радиоактивные изотопы, рентгеновские и гамма-установки, применяемые с диагностической целью, атомные электростанции и реакторы атомных двигателей на морских судах и подводных лодках. Человек может сталкиваться с радиацией и в космическом пространстве.

Ионизирующая радиация может воздействовать на разных уровнях: клеточном, органном и на уровне целостного организма. В последнем случае возникает *лучевая болезнь*.

Существует две теории, с помощью которых пытаются объяснить механизм действия излучения на клетку. Согласно одной теории, повреждение клетки связано с прямым взаимодействием ионизирующего излучения с жизненно важными молекулами клетки, среди которых особое место занимает ДНК. Альтерации подвергаются и другие молекулы, ферменты, мембраны клетки. В соответствии со второй теорией радиация оказывает патогенное действие с помощью свободных радикалов, возникающих при радиолизисе внутриклеточной воды. Взаимодействуя с жизненно важными компонентами, свободные радикалы повреждают клетки вплоть до некроза.

Степень повреждения клетки зависит от многих факторов: 1) дозы радиации, 2) скорости и глубины проникновения излучения, 3) плотности ионизации, 4) радиочувствительности клеток, 5) способности клеток к репарации.

Глубина проникновения и плотность ионизации у различных видов излучения неодинаковы. Так, гамма-лучи, рентгеновские лучи обладают наибольшей проникающей способностью, альфа- и бета-лучи при большой плотности — малой проникающей способностью.

При воздействии ионизирующего излучения в клетке возникают неспецифические структурные изменения. Альтерации подвергаются ядро и цитоплазма. На ранней стадии наблюдаются набухание клетки, вакуолизация цитоплазмы, гипертрофия митохондрий, набухание и фрагментация эндоплазматического ретикулума. В последующем отмечаются набухание и вакуолизация ядра, кариопикноз или кариорексис. При массивном однократном или длительном повторном ионизирующем излучении деструкции подвергаются цитоплазматическая и ядерная мембраны. Наблюдается также альтерация сосудов. Наиболее ранние изменения сосудов — это расширение их с последующим набуханием, вакуолизацией эндотелиальных клеток вплоть до их полной деструкции. При более мощном облучении происходят разрывы сосудов, тромбоз, фиброз стенки с сужением просвета. Окружающая сосуды соединительная ткань склерозизируется. В результате нарушается питание паренхиматозных клеток, что способствует их атрофии и гибели.

Альтерации подвергается также генетический аппарат клетки, что лежит в основе онкогенного и мутагенного эффекта ионизирующего излучения. При этом важное значение в

реализации онкогенных свойств ионизирующей радиации имеет радиочувствительность клеток. К клеткам с высокой чувствительностью к облучению относятся стволовые клетки кроветворной ткани, эпителий тонкой кишки, яичек, клетки фолликулярного эпителия яичников. В связи с этим в пострadiационном периоде раньше и чаще возникают лейкозы, лимфомы, семиномы, дисгерминомы, гранулезоклеточный рак. Относительно умеренной чувствительностью обладают клетки эпителия кожи и ее придатков, многослойный плоский эпителий ротовой полости, гортани, эпителий мочевого пузыря и пищевода, железистый эпителий желудка. Опухоли, возникающие из перечисленных структур (плоскоклеточный рак кожи, гортани, пищевода, мочевого пузыря, аденокарцинома желудка), наблюдаются в более поздние сроки после облучения. Самая низкая радиочувствительность присуща мышечным и ганглиозным клеткам с возможным развитием рабдомиосаркомы, лейомиосаркомы, ганглионевромы.

При изолированном облучении различных органов также возникают неоднотипные реакции, особенно в тканях с разной радиочувствительностью. Так, высокой радиочувствительностью обладают кроветворная и лимфоидная ткань, гонады, легкие, желудочно-кишечный тракт; умеренной — кожа, яички, центральная нервная система взрослого человека. При воздействии ионизирующей радиации на кожу уже через 2—3 ч возникает эритема, достигающая пика через 2—3 нед. Спустя месяц и более развивается радиационный дерматит (гиперпигментация, депигментация, телеангиэктазия, атрофия). Через несколько месяцев и лет наблюдается выпадение волос, изъязвление кожи. В более поздние сроки возникает плоскоклеточный рак.

Со стороны кроветворной системы уже через несколько часов после облучения возникает лимфопения, на 5—10-й день — нейтропения, тромбоцитопения. Анемия наблюдается через 3—4 нед. Селезенка и лимфатические узлы сморщиваются. При изолированном облучении половых желез изменения в них появляются на 2—3-й неделе и заключаются в деструкции гранулезных клеток, сперматогоний и сперматоцитов. В легких через несколько дней после облучения отмечается отек, респираторный дистресс-синдром (через несколько часов), на 2—3-й неделе — интерстициальный фиброз, тромбоз капилляров. На 5—10-й день воздействия ионизирующей радиации на сегмент кишечника появляются гиперемия и изъязвление слизистой оболочки. Фиброз стенки кишечника с сужением просвета возникает от нескольких недель до нескольких месяцев после облучения.

При воздействии ионизирующего излучения в целом на организм в дозах, превышающих допустимые, возникает клинический синдром, определяемый как *лучевая болезнь*. Лучевые повреждения с общими и местными проявлениями могут возникнуть у больных, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения с лечебной целью, у рентгенологов, радиологов и у лиц, работающих с источниками ионизирующего излучения в промышленности, у лиц, подвергнутых облучению в результате несчастных случаев, как это случилось, например, при аварии на Чернобыльской атомной электростанции, при применении атомных бомб в Нагасаки и Хиросимо. Следует помнить, что при общем облучении организма лучевая болезнь может возникнуть даже при небольших дозах — от 200 до 300 рад.

Патологическая анатомия. Характер и степень структурных изменений, возникающих при лучевой травме, зависят от дозы ионизирующего излучения, длительности облучения и радиочувствительности ткани. Так, в радиочувствительных тканях лучевые осложнения могут возникать в ходе облучения или после короткого латентного периода, например лучевые ожоги (ранние лучевые осложнения). Поздние лучевые осложнения развиваются через несколько месяцев или лет после облучения. В их основе лежат сосудистые поражения, особенно микроциркуляторного русла, токсемия, нарушение иннервации, регенерации, развитие аутоиммунных процессов.

Хотя лучевому повреждению подвергаются все органы и ткани, выделяют три основные формы *острой лучевой болезни*: *костномозговая, желудочно-кишечная и церебральная* (рис. 101).

Костномозговая форма лучевой болезни может возникнуть при облучении небольшими дозами и проявляться в ранние сроки тошнотой и рвотой с последующими изменениями в периферической крови и костном мозге (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия). Макроскопически обнаруживаются признаки геморрагического диатеза с появлением кровоизлияний в коже, серозных и слизистых оболочках, в желудке, кишечнике, легких, надпочечниках, миокарде. На фоне глубоких нарушений в кроветворной системе возникают инфекционные осложнения, язвенно-некротические гингивиты, некротическая ангина, пневмония. В костном мозге быстро развивается аплазия.

Желудочно-кишечная форма лучевой болезни развивается при облучении организма в дозах 50—100 рад, приобретая более выраженный характер при воздействии 100—300 рад. Особенно поражается тонкая кишка в связи с ее высокой радиочувствительностью. В слизистой оболочке выявляются

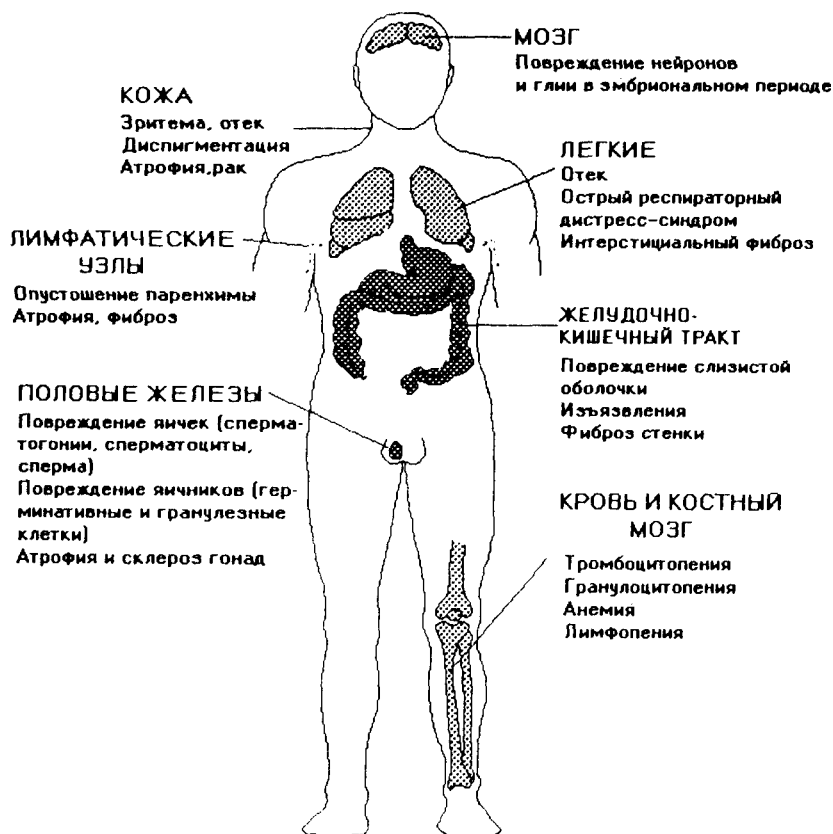


Рис. 101. Основные изменения в органах при радиационном облучении человека.

очаговые кровоизлияния, отек. Участки некроза покрыты расплавленными массами фибрина, слизью, в которых обнаруживаются колонии микроорганизмов. Лейкоцитарная инфильтрация и митозы при этом отсутствуют.

Церебральная форма лучевой болезни характеризуется появлением судорог с комой и летальным исходом; развивается при высоком уровне радиации (1500 рад), так как мозг обладает слабой радиочувствительностью. В головном мозге преобладают нарушения кровообращения с развитием отека.

По данным американских исследователей, 100 тысяч жителей Нагасаки и Хиросимо погибли сразу после взрыва атомных бомб. Причинами смерти, наступившей через несколько дней и недель после взрывов, были наскоившаяся инфекция

вследствие поражения кроветворной ткани, нарушения водно-электролитного баланса, кровоизлияний в жизненно важные органы. В поздний период описано развитие различных форм рака — в зависимости от возраста облученного, длительности экспозиции. Острые лейкозы развились у детей в возрасте до 10 лет, а у взрослых — старше 50 лет. Причем у детей латентный период составил 5—10 лет, у взрослых — 10—20 лет. Описаны в основном острый лимфоцитарный лейкоз, острый и хронический миелоидный лейкоз. Через 10 лет у облученных развились рак молочной железы, щитовидной железы, множественные миеломы, рак пищевода, рак мочеполовых органов, легких, слюнных желез. У детей, облученных в период внутриутробного развития, описаны хромосомные aberrации лимфоцитов, микроэнцефалия, нарушения психического развития.

ОПУХОЛИ

НЕОПЛАЗИЯ И ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ ПРОЦЕССЫ

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Молекулярные основы канцерогенеза

Химический канцерогенез

Радиационный канцерогенез

Вирусный канцерогенез

СТРОЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ

ОСОБЕННОСТИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛЕЙ НА ОРГАНИЗМ

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ

ОПУХОЛИ МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Опухоли из соединительной, жировой и слизистой тканей

Опухоли из мышечной ткани

Опухоли сосудов

Опухоли из хрящевой ткани

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ БЕЗ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

ОПУХОЛИ ИЗ МЕЛАНИНООБРАЗУЮЩЕЙ ТКАНИ

К числу наиболее загадочных явлений в природе относятся опухоли. Представляя собой биологическое явление, опухоли широко распространены и описаны у всех классов и видов животных, а также у растений. Наиболее часто они встречаются у человека.

В XX веке увеличилась заболеваемость и смертность от злокачественных опухолей, что связано:

1) с увеличением средней продолжительности жизни (по сравнению с XIX веком в среднем на 20 лет);

2) с улучшением прижизненной диагностики;

3) с появлением социальных факторов, породивших дополнительное количество канцерогенных воздействий (широкое развитие химической промышленности, атомной энергетики, создание атомной и водородной бомб и т.д.).

Опухоли, как и любой патологический процесс, имеют свои географические особенности. Так, рак молочной железы наиболее часто встречается в Англии, США, Нидерландах,

меньше — в Японии. В Англии из 100 тысяч женщин умирают от рака молочной железы 28, в Японии — всего 5. В то же время рак желудка встречается в Японии в 7 раз чаще, чем в США, а рак печени — наиболее часто в Южной Африке. В Узбекистане наиболее высока заболеваемость раком пищевода. Все эти данные свидетельствуют о значении экологических факторов в развитии опухолей той или иной локализации.

Выявлены различия в частоте заболеваемости опухолями в зависимости от пола и возраста. Среди мужчин наиболее часто встречается рак легкого и рак предстательной железы, среди женщин — рак молочной железы и рак толстой кишки. Рак легкого в структуре смертности женщин занимает пятое место.

Частота развития злокачественных опухолей увеличивается с возрастом: наиболее высокая летальность наблюдается в возрасте от 55 до 75 лет, особенно от рака предстательной железы у мужчин и рака молочной железы у женщин. Среди детей смертность составляет 10%, при этом основными видами опухолей, которые приводят к летальному исходу, являются лейкозы, опухоли центральной нервной системы, саркомы мягких тканей и костей.

Серьезными факторами риска опухолей являются профессия (работа в шахтах), пища, климатические условия, избыточная солнечная радиация, вредные привычки (курение, чрезмерное употребление алкоголя).

Наука, изучающая опухоли, называется *онкологией* (от греч. *oncos* — опухоль + *logos* — изучение).

НЕОПЛАЗИЯ И ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ ПРОЦЕССЫ

Опухоль (бластома, неоплазма, тумор, новообразование) — это патологическое и избыточное разрастание тканей, которое не координируется организмом. В основе этого своеобразного патологического процесса лежит безграничное размножение качественно изменившихся клеток.

Опухолевые клетки характеризуются нарушением реакции на действие факторов микросреды, окружающей клетки в организме (гуморальные факторы, соседние клетки, коллагеновые волокна, базальные мембраны). Так, опухолевые клетки лишены способности менять темп размножения в зависимости от влияния регулирующих факторов, у них снижена гормональная зависимость, и они могут размножаться в отсутствии гормонов, необходимых для деления исходных нормальных клеток.

Опухоли по отношению к организму ведут себя как пара-

зиты и конкурируют с нормальными клетками и тканями за необходимые метаболиты. Однако автономия опухолей не совсем полная, некоторые опухоли нуждаются в эндокринной поддержке со стороны организма, в обменных процессах хозяина и его кровоснабжении.

В основе опухоли, как уже отмечалось, лежит безграничное и нерегулируемое размножение клеток, отличающихся своей незрелостью. Это размножение опухолевых клеток отличается от пролиферативных процессов, таких, как инкапсуляция, продуктивное воспаление, регенерация (физиологическая), компенсаторная гиперплазия, метаплазия и дисплазия. Основное отличие их заключается в том, что размножение опухолевых клеток не имеет компенсаторно-приспособительного характера, не подчиняется регуляторным механизмам организма, то есть имеет автономный характер. Вместе с тем указанные пролиферативные процессы могут стать источником развития опухоли, то есть относятся к предопухолевым процессам.

Кроме наследственных факторов, определяющих развитие опухоли, существует ряд приобретенных патологических процессов, способствующих образованию неоплазмы. Эти процессы рассматриваются как предопухолевые, хотя не во всех случаях ведут к развитию опухоли. К ним относят:

— *персистирующую пролиферацию клеток при патологической регенерации*, что ведет, например, к развитию плоскоклеточного рака по краям хронической фистулы кожи или незаживающей раны кожи, образованию гепатоцеллюлярного рака при циррозе печени;

— *гиперпластическую и диспластическую пролиферацию*. Например, атипичная гиперплазия эндометрия с развитием рака эндометрия, дисплазия слизистой оболочки бронхов под воздействием сигаретного дыма с развитием бронхолегочного рака;

— *хронический атрофический гастрит*, являющийся причиной рака желудка при пернициозной анемии;

— *хронический язвенный колит, врожденный полипоз толстой кишки*, повышающие риск развития рака толстой кишки;

— *лейкоплакию слизистой оболочки полости рта, вульвы, шейки матки, кожи*, способствующую развитию плоскоклеточной карциномы.

К предопухолевым процессам относят также гипертрофическую простатопатию, фиброзно-кистозную мастопатию, эндометриоз, ксеродерму, нейрофиброматоз.

Риск развития злокачественных опухолей из доброкачественных неоднозначен. Так, аденома толстой кишки может ма-

лигнизироваться в 50% случаев, в то время как лейомиома матки — очень редко.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время установлено, что в основе канцерогенеза лежит повреждение генов. В альтерации генов большое значение придают химическим веществам, ионизирующему излучению и вирусам. Кроме того, существует большая группа спонтанных опухолей, причина развития которых неизвестна.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

В изучении генетики опухолей достигнуты большие успехи. В настоящее время установлено следующее:

1) канцерогенез связан с повреждением (альтерацией) генов, которое наблюдается под влиянием различных факторов внешней среды — химических веществ, радиации, вирусов. Мутация генов может иметь наследственный характер;

2) описаны два класса регуляторных генов: прото-онкогены, играющие важную роль в регуляции деления клеток и их дифференцировки, и гены-супрессоры, ингибирующие развитие опухоли (антионкогены), которые являются основной мишенью для повреждения канцерогенными факторами;

3) канцерогенез — это многоступенчатый процесс, идущий как на фенотипическом, так и генетическом уровнях. Злокачественные опухоли имеют несколько фенотипических черт, таких, как избыточное разрастание, локальная инвазия и способность к метастазированию (прогрессия опухоли). На молекулярном уровне прогрессия опухолей связано с аккумуляцией генетических повреждений. Обнаружено, что нормальный геном всех представителей животного мира (включая человека) служит убежищем генов, называемых прото-онкогенами. Последние могут стать онкогенами при воздействии ретровирусов или под влиянием факторов, которые превращают их в клеточные онкогены (ген-инициатор трансформации клеток).

ХИМИЧЕСКИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

В развитии опухолей большое значение придается химическим веществам, обладающим онкогенными (канцерогенными) свойствами, то есть способным в чистом виде вызывать развитие опухолей в организме. Первые догадки в отношении

роли определенных химических веществ в развитии рака принадлежат Pott (1775), который указал на связь между раком мошонки и профессией трубочиста, подвергающегося длительному воздействию печной сажи. И только в 1915 г. было дано экспериментальное обоснование этого явления: японские ученые Ямагава и Ишикава получили рак кожи при длительном смазывании уха кроликов дегтем. Химически чистый канцероген был получен позже Кенвейем в виде 50 г 3,4-бензпирена из 2 т неочищенной каменноугольной смолы.

В настоящее время канцерогены химической природы разделяются на *экзогенные* и *эндогенные*. К экзогенным канцерогенам относятся химические соединения, содержащиеся в продуктах перегонки дегтя, нефти, битума, выхлопных газов. Табачный дым, содержащий 3,4-бензпирен, также относится к онкогенным веществам. Среди причин рака легкого наибольшее значение придают вдыханию канцерогенных веществ из загрязненного ими атмосферного воздуха и курению. Некоторые химические канцерогены обладают определенной тропностью. Например, бета-нафтиламин при вдыхании вызывает развитие рака мочевого пузыря, а ортоаминоазотолуол независимо от путей поступления в организм приводит к развитию рака печени (гепатотропность).

К эндогенным канцерогенам относят витамин D, желчные кислоты, половые гормоны, индол, холестерин. Например, развитие рака тела матки, молочной железы, предстательной железы связывают с дисгормональными сдвигами в организме.

По структуре и механизму действия все химические канцерогены разделяются на две основные группы: 1) *непосредственно воздействующие на клетки и ткани (прямой эффект)*, 2) *воздействующие опосредованно в процессе образования их активных метаболитов*. К первой группе относятся алкилирующие вещества — диметилсульфат, циклофосфамид и др. Вторую группу составляют гетероциклические ароматические углеводороды (например, бензантрацен, 3-метилхолантрен), ароматические амины (2-нафтиламин, бензидин, 2-ацетиламинофлюорен), некоторые растения и продукты жизнедеятельности микробов (афлатоксин В, бетель и др.). К этой же группе относятся нитрозамин, никель, хром, инсектициды и др.

Канцерогены, оказывающие прямой эффект, характеризуются слабым канцерогенным действием. Однако они должны быть в центре внимания, так как некоторые из них являются химиотерапевтическими препаратами (алкилирующие вещества), применяемыми при лечении лейкемий, лимфомы, болезни Ходжкина, рака яичников.

Канцерогенные вещества второй группы называются про-

канцерогенами, а образующиеся активные метаболиты — основными канцерогенами.

В процессе активации онкогенные вещества обеих групп приобретают выраженные электрофильные свойства и способность взаимодействовать с нуклеиновыми центрами макромолекул клеток (ДНК, РНК, клеточные белки).

Самым распространенным химическим канцерогеном второй группы является бензантрацен, который может вызвать опухоль любой локализации в зависимости от места аппликации канцерогена (рак кожи при смазывании ее бензантраценом, фибросаркому — при его подкожной инъекции). К этой же группе канцерогенов с опосредованным действием относятся ароматические амины и азокрасители. Так, установлено значение бета-нафтиламина в развитии рака мочевого пузыря, о чем свидетельствует высокий уровень заболеваемости среди рабочих, соприкасающихся с анилиновыми красителями. Другой ароматический амин-бензидин используется в медицине для определения скрытого кровотечения. Многие ароматические амины и азокрасители, метаболизируясь в печени, конвертируются в канцерогены, а следовательно, могут стать причиной развития гепатоцеллюлярного рака.

Канцерогенным агентом может быть афлатоксин В₁, продуцируемый некоторыми видами грибов аспергилиус, которые произрастают на хлебных злаках и земляных орехах. При этом установлена значительная корреляция между степенью контаминации (загрязнения) пищи этим грибом и частотой рака печени в некоторых районах Африки. Вместе с тем неясно, как действует афлатоксин В₁: в качестве ко-канцерогена или иммунодепрессанта.

Механизм действия химических канцерогенов. Изучение химических канцерогенов, их механизма действия внесло определенный вклад в фундаментальные основы канцерогенеза.

В настоящее время установлено, что преобладающее большинство химических канцерогенов обладает мутагенным свойством, то есть способны вызвать мутацию онкогенов и генов, подавляющих онкогенез (гены-супрессоры).

При этом альтерация ДНК химическими канцерогенами не всегда ведет к развитию опухоли, так как иногда наблюдается восстановление ДНК под влиянием клеточных ферментов. В связи с этим только наличие наследственного дефекта ДНК повышает риск развития опухоли под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды, например ультрафиолетовых лучей и определенных химических соединений.

Механизм онкогенеза носит *двухфазный характер*. В соответствии с этим представлением *первой фазой является ини-*

циация — возникновение опухолевой клетки в результате мутации соматической клетки, а *второй* — *промоция*, то есть развитие опухолевого зачатка из самой опухолевой клетки под воздействием дополнительных ко-канцерогенных факторов (промоторов). В результате наступает усиление онкогенного эффекта. Например, смазывание кожи экспериментальных животных 3,4-бензпиреном в дозе, недостаточной для развития опухоли, приводит к возникновению опухоли лишь при последующем нанесении кротонового масла (промотора). При этом промоторы не обладают мутагенными свойствами. В основе их ко-канцерогенного эффекта лежат другие механизмы. Так, ряд промоторов способен усилить синтез некоторыми клетками факторов роста. Установлено также, что мутированные клетки после воздействия канцерогеном перестают нуждаться в факторе роста, теряют способность воспринимать экстрацеллюлярные сигналы, призванные тормозить пролиферацию. Все это усиливает пролиферацию клеток.

Согласно имеющейся концепции, активная пролиферация клеток является серьезным фактором риска мутагенеза и, следовательно, опухолевой трансформации клеток. Например, патологическая гиперплазия эндометрия, повышенная регенераторная активность гепатоцитов при хроническом их повреждении часто ассоциируются с развитием рака в этих органах.

Каждый опухолевый зачаток может дать свой клон опухолевых клеток. В экспериментальных условиях доказано, что если воздействие канцерогена не подкрепляется ко-канцерогеном, малигнизированные клетки могут вернуться в исходное нормальное состояние.

Развитие опухоли зависит от характера, дозы и длительности действия онкогенного фактора. Например, сильные онкогенные вещества химической природы вызывают опухоли в более короткие сроки и более злокачественные. Имеют значение масса канцерогенного вещества, форма, поверхность, степень раздражения. Так, химический канцероген в порошкообразной форме дает в эксперименте меньший выход опухолей, чем в виде пластин.

РАДИАЦИОННЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Важное место среди канцерогенных факторов занимает радиация: солнечные лучи, рентгеновские лучи, расщепление атомного ядра при цепной реакции, радионуклиды. Ярким подтверждением этого положения является эпидемически распространенный рак легких у рабочих, добывающих руду,

богатую кобальтом, никелем и радиоактивными газами. Речь идет о длительном облучении дыхательных путей альфа-частицами в концентрациях, превышающих предельно допустимые дозы. Сюда же относится профессиональный рак пальцев рук рентгенологов и рабочих металлургических заводов, прибегающих к рентгенографии в целях обнаружения трещин в металле.

Впервые канцерогенность радия была выявлена у работников, занятых оформлением циферблатов: смачивание во рту кисточки с наносимым радиоактивным веществом приводило к накоплению в костях этого вещества, в результате возникали остеогенные саркомы. Установлена корреляция между интенсивностью экспозиции солнечных лучей и раком кожи, базально-клеточным раком, меланомой. Печальный опыт Хиросимы и Нагасаки, а также Чернобыля свидетельствует о роли ионизирующей радиации в генезе лейкозов, опухолей щитовидной железы, молочных желез, легких, толстой кишки.

Механизм радиационного канцерогенеза не совсем ясен, но имеется ряд предположений: 1) мутации, вызванные радиацией, могут активировать протоонкогены нормальных клеток; 2) радиационные мутации могут повысить чувствительность клеток к канцерогенным влияниям другой природы; 3) радиация может привести к гибели клеток, однако сохранившие жизнеспособность клетки пролиферируют и, следовательно, становятся чувствительными к онкогенному воздействию; 4) наличие длительного латентного периода в развитии опухолей при радиационном повреждении свидетельствует о наличии дополнительной мутации, возможно, под влиянием других факторов внешней среды.

Радиация вызывает альтерацию хромосом (транслокацию), что ведет к мутации клеток. Радиация, как и химические канцерогены, активирует *ras* онкогены и инактивирует *Rb*-гены — супрессоры опухолей.

Представляет интерес канцерогенный эффект ультрафиолетовых лучей. Описано развитие плоскоклеточного рака кожи, меланомы, базально-клеточного рака под влиянием солнечной радиации, особенно в Австралии, Новой Зеландии. Как известно, ультрафиолетовые лучи повреждают ДНК клеток. У здорового человека поврежденная ДНК способна к репарации с помощью ряда репаративных клеточных ферментов. При аутосомно-рецессивных нарушениях отмечается дефицит или неполноценность этих восстановительных ферментов, что нарушает репарацию ДНК. Вот почему у лиц с этой наследственной патологией наблюдается предрасположенность к раку кожи. Например, при ксеродермии пигментной в

связи с генетическим дефектом репаративных ферментов (эндонуклеазы и ДНК-полимеразы), при анемии Фанкони, синдроме Блуша, атаксии, телеангиэктазии.

В настоящее время установлено, что, какой бы ни был механизм, радиация может стать причиной возникновения опухолей, поэтому применение терапевтических методов и диагностических тестов должно проводиться с учетом их возможного онкогенного действия.

ВИРУСНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Первые предположения о роли вирусов в развитии опухоли были выдвинуты в 1903 г. (Боррель А. и Боск Ф.) и лишь в 1966 г. Ф. Раус, впервые установивший вирусную природу лейкозов и саркомы у кур в 1911 г., получил Нобелевскую премию за основополагающие исследования в области онковирологии.

Согласно этой теории, в возникновении опухолей большую роль играют онкогенные вирусы. Накопленные к настоящему моменту факты позволяют выделить два их основных класса: 1) РНК-вирусы, содержащие однонитчатые РНК, и 2) ДНК-вирусы, содержащие двухнитчатые ДНК.

РНК-вирусы (онкорнавирусы) относят к роду ретровирусов. Выделен и описан вирус саркомы авиана (саркома Рауса), вирус опухоли молочной железы, вирусы лейкемии у животных. У человека к вирусным опухолям относят Т-клеточные лейкозы, рак молочной железы, лейкемию, лимфомы. Некоторые онкогенные вирусы (например, вирус лейкоза) для реализации своего канцерогенного эффекта нуждается в содействии другого вируса.

Нуклеиновая кислота описываемых РНК-вирусов способна встраиваться (интегрироваться) в клеточную хромосому (геном) в форме провируса, вызывая трансформацию клетки. При этом достаточно, чтобы не вся РНК встраивалась в геном, а только ее фрагменты, так как только один ген — онкоген — необходим для трансформации. Установлено также, что РНК-вирусы обладают ДНК-полимеразой (транскриптазой), которая осуществляет транскрипцию вирусной РНК в вирусоспецифическую ДНК.

Из ретровирусов наибольший интерес представляет HTLV-1, вирус Т-клеточного лейкоза человека, обладающий тропизмом к CD4⁺ Т-клеткам. Под его влиянием наблюдается опухолевая трансформация указанной субпопуляции Т-клеток. Однако при инфицировании вирусом HTLV-1 только в 1% случаев наблюдается развитие Т-клеточного лейкоза, причем

латентный период составляет 20—30 лет. Молекулярный механизм опухолевой трансформации Т-клеток не совсем изучен. Последние данные позволяют связывать трансформацию CD4⁺ Т-клеток с tax-геном, который стимулирует транскрипцию вирусной m-PНК и некоторых генов клеток хозяина, включая C-fox, C-sis, а также генов, кодирующих цитокинин ИЛ-2 и его рецепторы.

ДНК-вирусы отличаются от ретровирусов следующими особенностями: 1) они не нуждаются в транскриптазе, вирусная ДНК прямо встраивается в геном восприимчивых клеток; 2) клетки, подвергнутые трансформации ДНК-вирусами, не способны к репликации вируса. Увеличение числа вирусов в этих клетках приводит к их цитолизу. Установлено, что онкогенность ДНК-вируса зависит от продолжительности взаимодействия генома вируса и генома клетки хозяина, а также от подавления способности вирусов к репликации.

К ДНК-вирусам относятся вирусы герпеса, которые вызывают опухоли у лягушек, морских свинок, обезьян. У человека опухоли могут вызвать: 1) вирус папилломы человека (рак кожи, вульвы, шейки матки), 2) вирус герпеса (рак вульвы, шейки матки), 3) вирус Эпштейна — Барра (африканская лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома), 4) цитомегаловирус (саркома Капоши), 5) вирус гепатита В (гепатоцеллюлярный рак).

Из ДНК-вирусов особый интерес вызывают вирус папилломы человека, вирус Эпштейна — Барра и вирус гепатита В, которые вызывают опухоли у человека.

Вирус папилломы человека. Описано около 50 типов вируса папилломы человека, некоторые из них (1, 2, 4 и 7) вызывают доброкачественную папиллому, вирусы типов 16 и 18 — инвазивный рак шейки матки, дисплазию и «рак на месте». Развитие опухолей гениталий связано с 6 и 11 типами вируса. Онкогенный эффект вируса папилломы человека обусловлен образованием двух вирусных генов — E6 и E7. Белки, кодируемые этими двумя генами, связываются и нейтрализуют продукты Rb- и p53-генов супрессии. Эти изменения в сочетании с мутацией gas-гена ведут к полной опухолевой трансформации CD4⁺ Т-клеток.

Вирус Эпштейна — Барра играет роль в развитии двух опухолей — лимфомы Беркитта и назофарингеального рака. Лимфома Беркитта возникает из В-лимфоцитов, носит эндемический характер в Африке, спорадически встречается повсюду: Вирус Эпштейна — Барра обладает тропизмом к В-лимфоцитам и при инфицировании их вызывает пролиферацию. У человека с нормальным иммунным статусом поликлональная пролиферация В-лимфоцитов контролируется орга-

низмом, в связи с этим может протекать бессимптомно или может развиваться инфекционный мононуклеоз. В эндемических зонах этой опухоли ряд инфекций, например малярия, снижая иммунитет, пролонгирует пролиферацию В-клеток, что повышает риск мутации (транслокации). Это активизирует *myc*-онкогены, что ведет к потере контроля за размножением, повторному повреждению генов с появлением моноклональной неоплазии.

Вирус гепатита В. В настоящее время эпидемиологическими исследованиями установлена прямая корреляция между хроническим гепатитом В и гепатоцеллюлярным раком. Однако механизм развития опухоли не ясен. Предполагают, что в развитии рака печени имеют значение три механизма:

1) вирус гепатита В, вызывая хроническое повреждение гепатоцитов и активируя их репаративную регенерацию, повышает предрасположенность гепатоцитов к мутациям, вызываемым факторами внешней среды;

2) вирус, кодируя регуляторные элементы, называемые х-белком, нарушает контроль нормального роста инфицированных гепатоцитов, активируя протоонкогены клеток хозяина;

3) у некоторых пациентов интеграция вируса вызывает вторичную перестройку хромосом и гомозиготную инактивацию р53-гена-супрессора.

В развитии опухоли придают значение также эпигеномным изменениям — стойким изменениям генетических свойств, сопровождающим дифференцировку клеток при их эмбриональном развитии.

Как уже отмечалось, все известные этиологические факторы вызывают мутацию клеток, что способствует появлению опухолевых свойств у клетки. Это позволяет рассматривать опухоли у животных и человека в большей части как *генетически-мутационную болезнь*.

Следует отметить, что в развитии опухолей большое значение имеет состояние макроорганизма, возраст индивидуума. Так, молодые более чувствительны к радиационному фактору, в связи с чем отмечается более частое развитие карциномы щитовидной железы и лейкозов у детей и новорожденных, подвергнутых облучению. Отмечаемую тенденцию к онкологической заболеваемости у лиц среднего и пожилого возраста можно связать с нарастающими отклонениями в митозах по мере старения организма. Важным фактором при этом является и состояние иммунной системы.

СТРОЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ

Опухоли могут возникать в любой ткани, любом органе и чрезвычайно разнообразны по форме, размерам, внешнему виду, плотности, биологическим свойствам а также по своему происхождению (гистогенезу).

Макроскопически внешний вид опухолей различен. Новообразование может иметь вид шляпки гриба, полиповидного разветвления или неправильную форму. Границы опухоли могут быть четкими и нечеткими, иметь капсулу или прорасти окружающую ткань. Поверхность опухоли бывает гладкой, бугристой, мелкозернистой, шероховатой, сосочковой. На разрезе ткань может иметь вид однородной массы или пестрый вид за счет очагов некроза и кровоизлияний, дистрофического обызвествления и ослизнения, которые относятся ко вторичным изменениям опухолей.

По *консистенции* выделяют *мягкие* или *плотные опухоли* в зависимости от соотношения паренхимы и стромы, характера вторичных изменений. Особой плотностью отличаются опухоли из хрящевой и костной ткани.

Размеры опухолей зависят от скорости их роста, происхождения, воздействия на организм, локализации. В мозге, где расположены жизненно важные центры, злокачественная опухоль быстро вызывает смерть больного, и поэтому не успевает достичь больших размеров. Опухоли, растущие в полостях (брюшной, грудной), могут достигать больших размеров, особенно если они несут доброкачественный характер.

Микроскопическое строение опухолей. В каждой опухоли принято различать паренхиму и строму (рис. 102). Паренхима — это специфическая часть опухоли, определяющая ее биологические свойства, ее название. Например, в эпителиальной опухоли паренхимой являются опухолевые клетки эпителия; в опухоли печени (гепатома) — опухолевые гепатоциты.

Названия большинства опухолей складываются из двух частей: первая часть слова указывает на источник развития опухоли, вторая представляет собой суффикс «ома», обозначающий «опухоль». Например, доброкачественная опухоль из фиброзной ткани называется фибромой, из хрящевой ткани — хондромой, из сосудов — ангиомой, мышечной ткани — миомой.

Доброкачественные опухоли эпителиального происхождения классифицируются на основании их макроскопического и микроскопического строения. Например, аденомой обозначают доброкачественную опухоль из эпителия, образующего железистые структуры; папилломой — доброкачественную опухоль, растущую из покровного эпителия и напоминающую по



Рис. 102. Микроскопическое строение опухоли.

своему внешнему виду цветную капусту, а микроскопически построена из множества пальцевидных выростов.

Злокачественную опухоль из покровного эпителия называют карциномой (рак), из железистого эпителия — аденокарциномой (железистый рак). Злокачественные опухоли мезенхимального происхождения называют саркомой. При этом опухоль из фиброзной ткани обозначается как фибросаркома, из гладкомышечной ткани — лейомиосаркома, из поперечно-полосатой — рабдомиосаркома и т.д.

Паренхиматозные клетки как доброкачественных, так и злокачественных опухолей в общих чертах одинаковы, потому что моноклональны, то есть происходят от одной опухолевой клетки. Однако наблюдаются отклонения в дифференцировке стволовой клетки, что приводит к образованию смешанных опухолей. Примером такого генеза опухолей является плеоморфная аденома слюнных желез. Эти опухоли нельзя смешивать с тератомой, состоящей из тканей нескольких типов, производных одного, двух или трех зародышевых листков.

Тератому относят к *герминогенным опухолям*, развивающимся из высокоспециализированного герминогенного эпителия, который может стать источником развития разнообразных по строению опухолей. В связи с этим в тератомах беспо-

рядочно чередуются участки хорошо дифференцированного зрелого многослойного плоского эпителия, эпителия кишечного и респираторного типа. Нередко встречается ткань периферических нервов, апокриновых желез, кости, хрящи, зубы, ткань мозга, надпочечника, почки, легких и др. Если эти ткани зрелые, то это доброкачественная тератома. Незрелая тератома (потенциально злокачественная опухоль) состоит из незрелых тканей, производных всех трех зародышевых листов, напоминающих ткани эмбриона в период органогенеза.

Неразрывной составной частью опухоли является *строма*, представленная соединительной тканью, сосудами, нервами в различных соотношениях. *Строма* — это часть опухоли, обеспечивающая ее питание, удаление продуктов обмена. Она является также механическим каркасом для паренхимы опухоли. В то же время в строме возникают процессы, которые рассматриваются как проявление защитных, иммунных процессов, направленных против опухоли. В таких случаях вокруг опухолевых клеток обнаруживается лимфоидная и плазмочеточная реакция.

Соотношение стромы и паренхимы может быть различным. Иногда строма едва уловима и состоит лишь из тонкостенных сосудов и капилляров, такие опухоли называют *гистиоидными опухолями*, то есть состоящими как бы из одних опухолевых клеток. В других случаях опухоль имеет *органоидное строение*, то есть построена по типу органа, с характерным соотношением паренхимы и стромы. Опухоли, чье строение соответствует строению органа или ткани, из которых они развиваются, называют *гомологичными*. Обычно они зрелые, хорошо дифференцированные. Когда клеточное строение опухоли резко отличается от источника ее развития, говорят о *гетерологичных опухолях*, характеризующихся незрелостью и недифференцированностью.

Опухоль, состоящая преимущественно из элементов паренхимы, отличается рыхлостью, мягкостью и по консистенции сходна с тканью мозга (медуллярная опухоль). Медуллярным опухолям противопоставляются плотные фиброзные новообразования, представителем которых является скирр или фиброзный рак.

Кровеносные сосуды в опухолях по своей ангиоархитектонике отличаются от нормы, особенно в злокачественных. Структура их атипична с наличием тонкостенных синусоидов или неправильной формы сосудов. Одни опухоли богаты сосудами, другие содержат небольшое их число. Сосуды обычно новообразованы, с выраженной эндовазальной гиперплазией эндотелия.

На микроскопическом уровне опухоли характеризуются

Рис. 103. Тканевый атипизм при тубулярной саркоме.



тканевым и клеточным атипизмом. При *тканевом атипизме* наблюдается нарушение тканевых взаимоотношений как в количественном, так и в качественном отношении, свойственных ткани или органу, из которых возникает опухоль. Тканевый атипизм характеризуется тем, что в одних местах опухоли стромы больше, в других — меньше или почти отсутствует (рис. 103). Клетки паренхимы не образуют правильных структур, характерных для данного органа. Например, в соединительной ткани в норме наблюдается правильное расположение пучков из волокнистых структур, имеющих одинаковую толщину. В то же время в фиброзных опухолях пучки волокон имеют различную толщину и располагаются в разнообразных направлениях, иногда беспорядочно переплетаясь.

Под *клеточным атипизмом* подразумевают различные морфологические отклонения в структуре протоплазмы, ядра, ядрышка, фигурах деления, ядерно-цитоплазматическом соотношении (рис. 104). Чем значительнее эти отклонения, тем быстрее растет опухоль, тем клинически она более злокачественная. В таких опухолях клетки настолько изменяют свою фор-

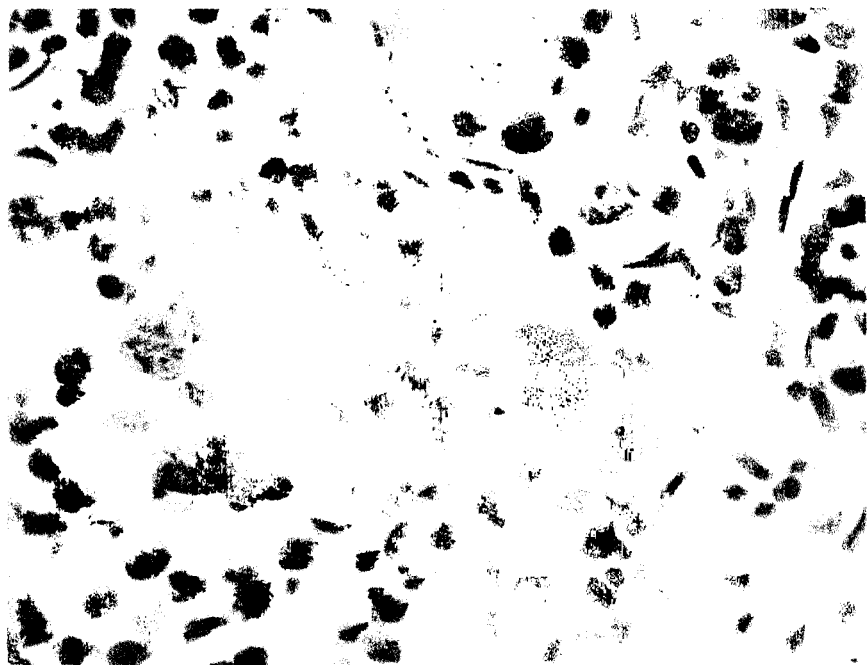


Рис. 104. Клеточный атипизм. Резко выраженный полиморфизм клеток анапластической карциномы с наличием патологических митозов и многоядерных опухолевых гигантских клеток.



Рис. 105. Патологический мультиполярный митоз в меланоме.

му, что становятся непохожими на клетки исходной ткани. Клеточный атипизм характерен для злокачественных опухолей.

Одно из проявлений морфологического атипизма опухолей — это патология митозов, что позволяет обнаруживать в них патологические формы кариокинеза: мультиполярные, асимметричные, гиперхромные (рис. 105). К основному признаку атипизма опухолевой ткани относится также отсутствие типовой завершенности циклов развития клеток и тканей, что выражается в формировании, например, железистых образований без выводных протоков.

ОСОБЕННОСТИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

В зависимости от строения, степени дифференцировки, биологических свойств и клинического течения все опухоли разделяются на две основные группы: *доброкачественные и злокачественные*. Кроме того, выделяют опухоли, занимающие по клиническому течению промежуточное положение между этими группами. Они не дают метастазов, но обладают выраженным местным деструктивным ростом и способностью к рецидивам.

Доброкачественные опухоли характеризуются следующими особенностями: 1) им присущ тканевый атипизм; 2) они растут медленно и обладают экспансивным ростом, часто инкапсулированы; 3) паренхиматозные клетки опухоли не отличаются от клеток исходной ткани по структуре; 4) влияние на организм и опасность опухоли зависят от локализации и размеров.

Злокачественные опухоли: 1) отличаются по своей структуре от исходной ткани, состоят из незрелых клеток; 2) для них характерен не только тканевый, то и клеточный атипизм; 3) они обладают инфильтрирующим ростом и вызывают деструкцию окружающей ткани; 4) им присуща способность к метастазированию, рецидивам и имплантации; 5) злокачественные опухоли влияют на общее состояние организма и является одной из частых причин смерти больного.

Скорость метастазирования не зависит от величины опухоли; существует также избирательность метастазирования. Так, опухоли желудочно-кишечного тракта метастазируют в печень, откуда по системе полых вен достигают легких. Саркома часто метастазирует в легкие. Рак легкого и рак молочной железы лимфогенным путем метастазируют в костную систему.

Доброкачественные опухоли состоят из хорошо дифференцированных клеток, напоминающих по своей структуре и функции клетки исходной ткани. Митозы в опухолевых клетках единичны и имеют нормальную конфигурацию.

Злокачественные опухоли построены из недифференцированных клеток, поэтому называются анапластическими. Они полиморфны, варьируют по величине и форме, ядра гиперхромны. Ядерно-цитоплазматические соотношения приблизительно равны (1 : 1), в то время как в норме они составляют 1 : 4, 1 : 6. Могут появляться и гигантские клетки. Анапластические ядра переменны по форме и величине. Ядрышки в опухолевых клетках имеют чрезвычайно крупные размеры. Митозы многочисленны и атипичны. Встречаются мультиполярные, асимметричные и гиперхромные фигуры кариокинеза.

На электронно-микроскопическом уровне зрелые клетки доброкачественных опухолей не отличаются от нормальных. Недифференцированные опухолевые клетки характеризуются концентрацией глыбок хроматина под ядерной оболочкой, упрощением строения шероховатого эндоплазматического ретикула, увеличением числа свободных рибосом, полиморфизмом митохондрий. В опухолевых клетках четко определяются микрофиламенты актина и миозина, микротрубочки, промежуточные филаменты, которые интегрируют органеллы внутри клеток. В различных типах опухолей содержатся различные филаменты. Так, в раке и мезотелиоме выявляется кератин, в мышечных опухолях (из поперечнополосатых и гладких мышечных волокон) — десмин. В мезенхимальных опухолях обнаруживается виментин, в глиальных — глиофибриллы, в нейрональных — нейрофиламенты. Выявление их с помощью иммуногистохимических методов считается важным диагностическим критерием.

Дифференцированные клетки доброкачественных опухолей, а также клетки высокодифференцированных злокачественных опухолей (например, эндокринных желез) не теряют своих функциональных свойств и продолжают вырабатывать секреты. Так, высокодифференцированные клетки плоскоклеточного ороговевающего рака продолжают вырабатывать кератин, клетки гепатоцеллюлярного рака — желчь, опухоли островков Лангерганса — инсулин. В некоторых случаях наблюдается извращение функции высокоанаплазированных опухолей. Например, некоторые злокачественные новообразования могут синтезировать эмбриоспецифические белки, которые нормальная ткань синтезирует лишь в эмбриональном периоде, например эмбриоспецифический белок альфа-фетопротеин. Клетки рака неэндокринных органов могут продуцировать гормоны (эктопические). Например, бронхогенный рак

способен секретировать адренокортикотропный гормон, инсулин, паратиреоидноподобные гормоны.

Следовательно, злокачественные опухоли отличаются от доброкачественных рядом особенностей, в том числе морфологической, биохимической и функциональной анаплазией.

СКОРОСТЬ РОСТА И ПРОГРЕССИЯ ОПУХОЛЕЙ

Опухоли отличаются между собой и по скорости роста. Как правило, доброкачественные опухоли растут медленно, иногда требуются месяцы и годы, чтобы опухоль достигла значительных размеров. В то же время встречаются исключения, когда доброкачественная опухоль растет быстрее, чем злокачественная. Например, лейомиома матки, рост которой регулируется эстрогенами, быстро увеличивается при беременности. Скорость роста доброкачественных опухолей зависит также от уровня кровоснабжения, например аденомы гипофиза.

Злокачественные опухоли растут быстрее, с прогрессирующим увеличением скорости их роста, что определяется степенью дифференцировки составляющих их клеток. Так, высокодифференцированные злокачественные опухоли растут медленнее, чем низкодифференцированные. Известны случаи, когда рост опухоли приостанавливается, или опухоль спонтанно исчезает, подвергаясь некрозу. В последнем случае жизнеспособными оказываются ее метастазы.

Скорость роста опухоли зависит от нескольких кинетических характеристик ее клеток, продолжительности их митотического цикла, размеров ростковой фракции, скорости гибели опухолевых клеток. Митотический цикл опухолевых клеток состоит так же, как и в норме, из пяти фаз. Скорость деления их равна или даже ниже, чем у интенсивно размножающихся нормальных клеток (16—60 ч). Иногда же требуются годы, чтобы из одной малигнизированной клетки развилась опухоль диаметром 1 см.

Как известно, нормальная клетка при своем делении образует две дочерные клетки, одна из которых приобретает способность к репродукции, а другая — к выполнению специфической функции. В отличие от нормальных клеток каждая дочерная опухолевая клетка способна к делению. Важное значение имеет число клеток, участвующих в митотическом делении (ростковая фракция). В среднем ростковая фракция в опухоли составляет 30—70%, что может быть результатом необратимой дифференцировки клеток, например ороговения их в плоскоклеточном раке, гибели опухолевых клеток вследствие нарушения их питания и развития иммунных процессов.

Существенное влияние на скорость роста опухоли оказывают уровень ее кровоснабжения, уровень гормонов в крови (что имеет особое значение для опухолей из тканей гормонально-зависимых), состояние макроорганизма. Как уже отмечалось, нормальные клетки гормонально-зависимых тканей имеют рецепторы для стероидов. Их опухолевые аналоги также содержат рецепторы, в связи с чем рост, например, рака молочной железы значительно ускоряется во время беременности. Вот почему антиэстрогенное лечение рака молочной железы и матки имеет положительный эффект.

Клетки даже моноклональной опухоли гетерогенны, то есть они отличаются между собой по кариотипу, степени инвазии, гормональной зависимости, способности к метастазированию, скорости роста и чувствительности к противоопухолевой терапии. Это связано с тем, что в процессе роста и размножения свойства популяции опухолевых клеток могут меняться вследствие новой мутации генетически неустойчивых клеток или вариабельной экспрессии генов. Возникающие новые варианты опухолевых клеток приобретают новые свойства, отличающиеся от родительских. Прогрессивное приобретение этих свойств относится к феномену «прогрессия опухолей». В ходе прогрессии опухолей могут утрачиваться многие признаки дифференцировки опухолевых клеток, что является одним из признаков анаплазии. Причем один клон опухолевых клеток может приобретать способность к быстрому росту, в то время как другой — к более выраженной инвазии или метастазированию.

Несмотря на гетерогенность клонов, в опухоли доминирует тот клон опухолевых клеток, который характеризуется большей скоростью репликации. Поэтому одни злокачественные опухоли имеют более выраженную склонность к инвазии, но не метастазируют (например, базально-клеточный рак — базалиома), другие, наоборот, быстро дают метастазы, например рак яичников, но не инвазируют окружающие ткани и органы.

ЭКСПАНСИВНЫЙ И ИНФИЛЬТРИРУЮЩИЙ РОСТ ОПУХОЛИ

Доброкачественные опухоли характеризуются экспансивным ростом, а злокачественные — инфильтрирующим. Доброкачественные опухоли растут только в месте своего возникновения, они не способны к инфильтрации, инвазии, не дают метастазов в различные органы и ткани. Некоторые доброкачественные опухоли, например фибромы и аденомы, растут

медленно, с формированием вокруг них капсулы, в образовании которой участвует строма опухоли.

Однако не все доброкачественные опухоли инкапсулируются. Например, лейомиома матки капсулы не имеет, но четко отделяется от окружающей ткани, которая сдавливается опухолью. В связи с этим граница лейомиомы хорошо определяется. Некоторые опухоли не имеют капсулы и нечетко отделяются от окружающей ткани, как это наблюдается при сосудистых опухолях. Следовательно, следует помнить, что *отсутствие капсулы не является показателем злокачественности опухоли.*

Редко доброкачественные опухоли, например липомы, могут формировать псевдоподии, которые проникают через тонкую капсулу в окружающую ткань. Эти псевдоподии четко связаны с основной массой опухоли, растут вдоль границы и их нелегко отличить от инфильтративного роста злокачественной опухоли.

Злокачественные опухоли характеризуются прогрессирующим инфильтрирующим ростом, инвазией с деструкцией окружающих тканей. В процессе своего роста они не образуют капсулы. Опухолевые клетки, распространяясь по периневральным щелям, вдоль лимфатических сосудов, могут далеко оторваться от первичного опухолевого узла, пронизывая в разных направлениях окружающие ткани. Эту особенность злокачественных опухолей хирурги учитывают при оперативном удалении их.

ИНВАЗИВНОСТЬ ОПУХОЛИ

Инвазивность опухоли — это сложный феномен, который еще недостаточно изучен. В настоящее время процесс распространения опухоли разделяют на две фазы: 1) инвазия экстрацеллюлярного матрикса, 2) диссеминация опухоли по сосудам с образованием метастазов.

Как известно, экстрацеллюлярный матрикс представлен базальными мембранами и интерстициальной соединительной тканью. Предполагают, что в основе феномена инвазии лежат три фактора: *прикрепление опухолевых клеток к компонентам матрикса, деградация экстрацеллюлярного матрикса, местный протеолиз в зоне прикрепления и передвижение опухолевых (миграция) клеток.*

Как известно, базальная мембрана построена главным образом из IV типа коллагена, протеогликанов, гликопротеидов, таких, как ламинин. Клетки эпителия и в норме имеют рецепторы к ламинину базальной мембраны, но их мало и

располагаются они на базальной поверхности клеток. В процессе инвазии на опухолевых клетках образуется большое количество рецепторов ламинина, которые располагаются по всей поверхности и обеспечивают прикрепление малигнизированных клеток к окружающим структурам. Затем происходит синтез протеаз, главным образом коллагеназы IV типа, которая расщепляет коллаген базальной мембраны эпителия и сосудов. В доброкачественных опухолях активность протеаз значительно ниже, чем в злокачественных. После разрушения базальной мембраны и протеолиза интерстициальной ткани, окружающей опухоль, начинается миграция опухолевых клеток, которой способствуют цитокины, секретируемые опухолевыми клетками. Кроме того, продукты распада компонентов матрикса (коллагена, ламинина) и некоторые факторы роста способствуют хемотаксису опухолевых клеток.

Инвазия стенки сосуда осуществляется с помощью описанного выше механизма (рис. 106). В просвете сосуда опухолевые клетки образуют эмбол или циркулируют в виде отдельных клеток.

Для роста и распространения опухолевых клеток в организме существенное значение имеет их способность индуцировать размножение клеток соединительной ткани и капилляров в окружающей нормальной ткани — строматогенное и ангиогенное действие опухолевых клеток. Индукция такой пролиферации связана с выделением опухолевыми клетками ангиогенных факторов, имеющих, по-видимому, белковую природу.

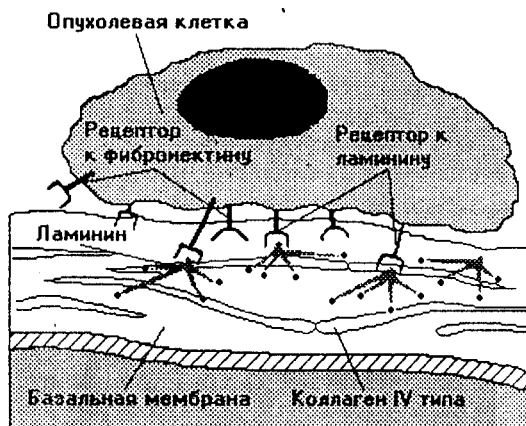
Некоторые ткани организма исключительно резистентны к инвазии опухоли, например хрящ и артериальная стенка, их резистентность к воздействию протеаз связана с их способностью вырабатывать антипротеазы.

Указанная концепция инвазивности злокачественных опухолей подтверждается следующими наблюдениями: 1) базальная мембрана сосудов вблизи опухолевых клеток разрушается; 2) опухолевые клетки характеризуются большой способностью к передвижению и миграции; 3) они менее способны к сцеплению друг с другом, в связи с чем легко отделяются от места своего возникновения.

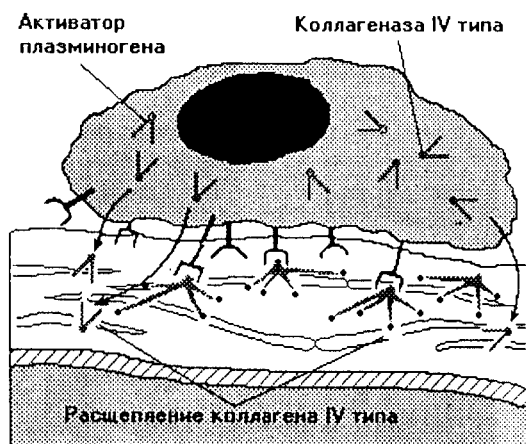
МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

Термин «метастаз» означает развитие вторичных имплантатов, связь которых с первичной опухолью прерывается. Метастазы могут возникнуть даже в отдаленных тканях. Способность опухоли к метастазированию свидетельствует о ее

злокачественности. Однако не все малигнизированные опухоли метастазируют. Например, базально-клеточный рак кожи (базалиома), первичные опухоли центральной нервной системы отличаются высокой степенью инвазивности в очаге свое-



I. Прикрепление опухолевой клетки к базальной мембране с помощью рецепторов к ламинину и секреции протолитических ферментов (коллагеназа IV типа и активатор плазминогена).



II. Разрушение базальной мембраны.

го развития, но метастазируют редко. Обычно метастазируют быстро более анаплазированные и крупные опухоли.

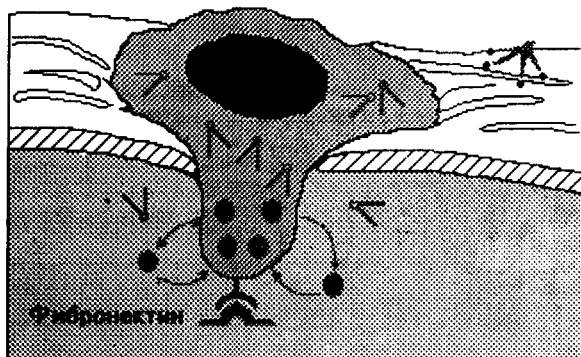
Злокачественные опухоли метастазируют тремя путями: *обсеменением полостей тела* (имплантация), *по лимфатическим сосудам* и *гематогенным путем*.

Обсеменение (имплантация) наблюдается в тех случаях, когда опухоль вторгается в полость тела. Например, рак толстой кишки может пенетрировать в брюшную полость и реимплантироваться по брюшине. Обсеменение плевры может развиваться при прорастании рака легких в плевральную полость. Следует отметить, что при имплантации в серозные оболочки опухоль не инвазирует в подлежащие к ней органы и ткани.

Опухоли центральной нервной системы, такие, как медуллобластома и эпендимома, могут прорасти желудочки мозга, переноситься цереброспинальной жидкостью в оболочки мозга, в спинной мозг или другие зоны головного мозга.

Вместе с тем, как свидетельствуют наблюдения, злокачественная опухоль никогда не метастазирует ниже уровня очага ее возникновения. Например, рак лоханки почки не метастазирует в мочевой пузырь, а рак желудка — в кишечник.

Лимфогенный путь метастазирования более характерен для рака. Однако в силу многочисленных взаимосвязей между лимфатической и кровеносной системами все формы рака могут метастазировать и гематогенным, и лимфогенным путями.



III. Проникновение опухолевой клетки в сосуд.

Рис. 106. Механизм инвазии опухолевой клетки в сосуд (Liotta L.X., 1991).

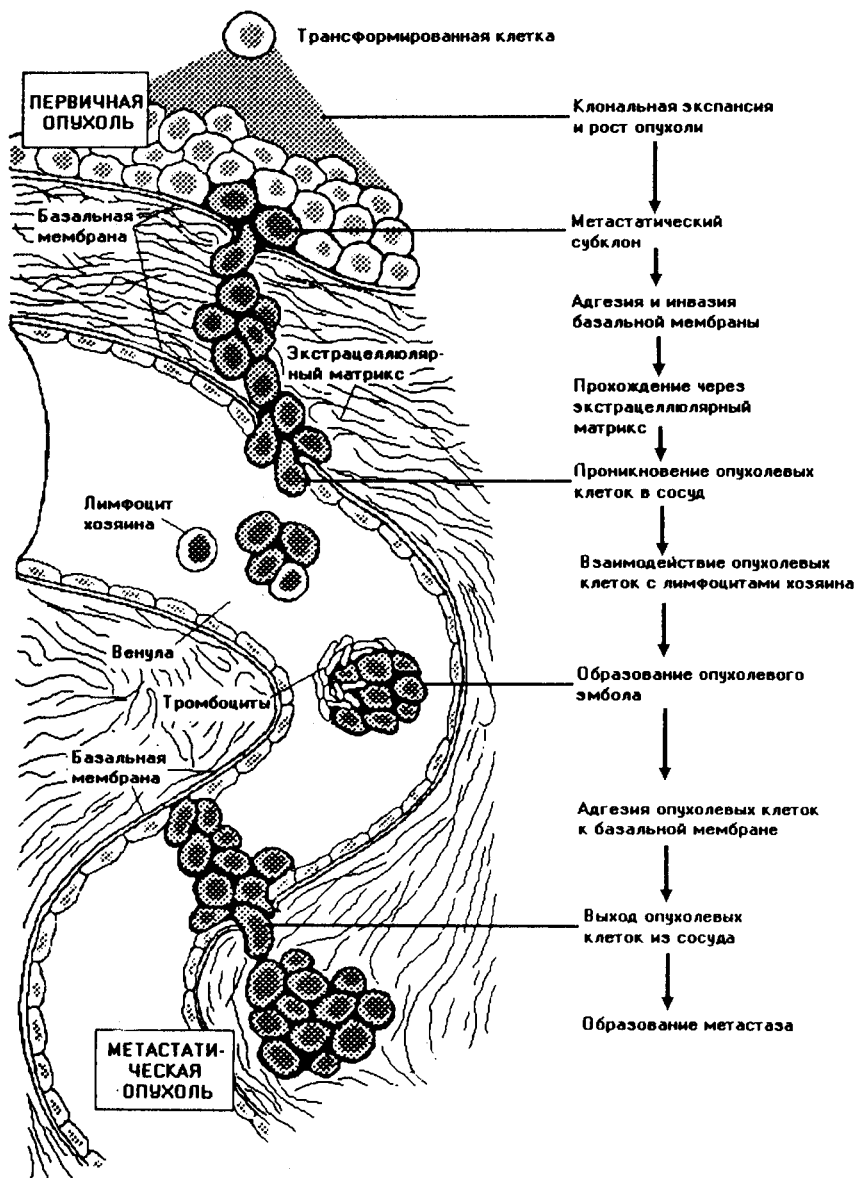


Рис. 107. Этапы формирования опухолевого эмбола при гематогенном метастазировании опухоли (Liotta L.X., 1991).

При лимфогенном метастазировании в опухолевый процесс вовлекаются вначале регионарные лимфатические узлы. Так, при бронхогенном раке первые метастазы появляются в регионарных перибронхиальных лимфатических узлах, а потом — в трахеобронхиальных; при раке молочной железы — в подмышечных лимфатических узлах. В некоторых случаях опухолевые клетки пересекают лимфатические сосуды, попадая непосредственно в последующий лимфатический узел (прыгающий метастаз).

Малигнизированные клетки проникают в лимфатические сосуды поэтапно: 1) вначале они прикрепляются к базальной мембране лимфатического сосуда; 2) затем выделяют протеолитические ферменты, разрушающие базальную мембрану; 3) пенетрируют, как амеба, в лимфатическое русло.

В хирургической практике принято при операции удалять опухоль и увеличенные регионарные лимфатические узлы. Однако следует помнить, что увеличение лимфатического узла не всегда свидетельствует о наличии в нем метастаза опухоли; это увеличение может быть связано и с реактивными изменениями в узле в ответ на некротические процессы в опухоли и опухолевые антигены. При этом может наблюдаться гиперплазия фолликулов, гипертрофия паракортекса, гиперплазия ретикулярных клеток, пролиферация моноцитарно-макрофагальных клеток синусов.

Гематогенный путь метастазирования характерен для саркомы, хотя рак тоже может распространяться по кровеносным путям. Развитие гематогенных метастазов представляет собой сложный многоступенчатый процесс, не всегда развивающийся в случаях циркуляции опухолевых клеток в крови.

Схематически процесс метастазирования по кровеносному руслу можно представить следующим образом (рис. 107).

На *первом этапе* наблюдается прорастание опухоли венозной стенки с помощью механизма, описанного выше. Определенные типы опухолей склонны быстро расти в просвете вен. Например, клетки рака почки могут расти в венах, образуя солидные столбики, которые изредка простираются до нижней полой вены, входят в правое сердце в виде длинного, прочного змееподобного шнура. Опухолевые клетки могут прикрепляться к тромбоцитам и окутываться сетью фибрина с образованием опухолевого эмбола (рис. 108). Однако чаще клетки циркулируют изолированно.

На *втором этапе* эмбол дренируется по венозному току, попадает в капиллярное русло, где задерживается. Затем опухолевые клетки прикрепляются к эндотелиальным клеткам (адгезия) и перебрасываются за пределы базальной мембраны сосуда с помощью описанного выше механизма инва-



Рис. 108. Опухолевые эмболы в просвете сосудов поджелудочной железы.

зии. Выходя за пределы сосуда, опухолевые клетки начинают размножаться и формировать метастатические опухолевые узлы. Большая часть клеток может погибнуть в кровеносном русле. Остается неясным, связана ли их гибель с тем, что они не могут выжить в изоляции, или же в основе их разрушения лежат иммунные механизмы с участием естественных киллерных клеток и активизированных макрофагов.

Вместе с тем следует отметить, что хорошо установленная анатомическая локализация опухоли и естественные пути венозного дренажа не могут полностью объяснить преимущественное метастазирование в те или иные ткани. Например, рак предстательной железы метастазирует в кости, бронхогенный рак — в головной мозг и надпочечники, опухоли желудочно-кишечного тракта — в печень (рис. 109). В последние годы установлено, что в основе избирательного метастазирования опухоли лежат три фактора: 1) образование на поверхности малигнизированных клеток рецепторов, тропных к эндотелию сосудов органа-мишени; 2) выделение некоторыми органами-мишенями веществ, способствующих хемотаксису

опухолевых клеток. В результате клетки направляются именно в эти органы; 3) в некоторых случаях органы-мишени являются неподходящей средой для размножения опухолевых клеток, например, в связи с наличием ингибиторов протеаз. В такие органы опухолевые клетки не направляются. Таким образом, для злокачественных опухолей характерны анаплазия, инфильтрирующий рост, инвазия в регионарные лимфатические узлы, метастазирование.

В клинической практике степень анаплазии определяется цифрами I, II, III, IV — в порядке ее возрастания. Для определения стадии развития опухоли принимают во внимание величину первичной опухоли, степень вовлечения лимфатических узлов, наличие или отсутствие метастазов. Для обозначения стадии развития используют TNM систему, где T означает наличие только первичной опухоли, N — вовлечение в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов, M — наличие метастазов. Эта система обозначения стадийности развития применима ко всем опухолям. Так, T₁, T₂, T₃, T₄ указывают на увеличение размеров первичной опухоли, N₀, N₁, N₂ или N₃ означают степень вовлечения регионарных лимфатических узлов. M₀ указывает на отсутствие метастазов; M₁ — на появление метастазов. И если рядом с диагнозом, например «рак шейки матки», стоит T₁ — это означает наличие рака на месте (*in situ*).



Рис. 109. Метастазы рака толстой кишки в печень.

Следует отметить, что определение стадии развития опухоли имеет важное значение в выборе метода лечения.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

При воздействии канцерогенных факторов на нормальную клетку возникают фенотипические изменения ее структуры и функции, которые придают им свойства опухолевых клеток. Эти изменения включают: 1) нарушение регуляции размножения и дифференцировки клеток; 2) морфологические изменения, 3) изменения кариотипа, 4) изменения антигенных свойств, 5) метаболические отклонения, 6) изменения клеточной поверхности и мембраны.

Нарушение регуляции размножения и дифференцировки опухолевых клеток заключается в исчезновении их способности менять темп размножения в зависимости от влияния регулирующих факторов микросреды (гуморальные факторы, соседние клетки, коллагеновые волокна, базальная мембрана). К проявлениям нарушения реакции на гуморальные факторы относится снижение гормональной зависимости роста многих типов опухолевых клеток.

В норме при достижении критической плотности клеточной популяции (определенного числа клеток на единицу площади подложки) деление нормальных клеток прекращается, в то время как опухолевые клетки продолжают размножаться. Как известно, нормальные клетки по мере дифференцировки стареют и погибают, а опухолевые клетки в течение длительного времени сохраняют свою жизнеспособность, а также способность к размножению и аккумуляции.

Малигнизированные клетки способны к трансплантации. При введении их сингенным хозяевам они хорошо приживаются и продолжают размножаться и развиваться.

Изменения кариотипа. Под влиянием канцерогенных факторов (химические вещества, радиация, вирусы) в клетке возникают соматические мутации. Появляясь в одной единственной клетке, они наследуются только ее потомками, при репликации и селекции которых возникает опухолевая ткань. В опухолевых клетках изменяется не только число хромосом, но и их структура, наблюдается обмен фрагментами между разными хромосомами при двух их разрывах (транслокации), потеря участка хромосом при одном разрыве хромосомы (делеции).

Считают, что изменение кариотипа клетки является первым признаком опухолевой трансформации. Специфические изменения кариотипа описаны при лейкомиях и лимфомах.

Так, при хроническом миелоидном лейкозе в филадельфийской хромосоме, наиболее известной и описанной одной из первых, транслокация, как правило, наблюдается между 22-й и 9-й хромосомами, хотя и не исключен обмен фрагментом между 22-й и другими хромосомами. В результате хромосома 22 подвергается аберрации. Указанные изменения в филадельфийской хромосоме обнаруживаются в 90% случаев хронического миелоидного лейкоза и служат одним из ее маркеров.

Интересен тот факт, что предполагаемый онкоген локализуется в хромосоме 9, возможно, в том же фрагменте, который перемещается в хромосому 22, что является, по-видимому, важным фактором в развитии хронического миелоидного лейкоза. В лимфоме Беркитта клетки характеризуются транслокацией обычно между 8-й и 14-й хромосомами, реже наблюдается обмен фрагментами между 8-й и 2-й, или 8-й и 22-й хромосомами. Функция онкогена при лимфоме Беркитта приписывается хромосоме 8. Аналогичные структурные изменения описаны в хромосомах при многих других формах лейкозов, мелкоклеточном раке легких, нейробластоме, раке яичников, менингиоме.

Вместе с тем для большинства опухолей еще не доказана первичность изменений карiotипа, которая обусловила бы их малигнизацию. При мутации могут наблюдаться изменения не только структуры хромосом, но и их числа. При этом обнаруживается потеря (анеуплоидия) или появление дополнительных хромосом, или кратное изменение числа хромосом (полиплоидия). Возможно, что описанные мутации относятся ко вторичным изменениям, которые в свою очередь играют определенную роль в прогрессирующем приобретении клетками опухолевых свойств.

Изменения антигенных свойств и противоопухолевой иммунитет. В процессе трансформации нормальных клеток в опухолевые изменяются и их антигенные свойства, что обуславливает развитие специфического противоопухолевого иммунитета.

В эксперименте установлено, что опухоли, индуцируемые онкогенными вирусами и химическими веществами, имеют два антигена: специфический опухолевый антиген (TSA—COA), встречающийся только в опухолевых клетках, и антиген, ассоциированный с опухолью; этот вид антигена встречается как в опухолях, так и в нормальных тканях.

Иммуногенность опухолей зависит от их этиологии. Так, опухоли, индуцированные РНК-вирусами и ДНК-вирусами, наиболее иммуногенны. Геном этих вирусов, встраиваясь в геном клетки, способствует образованию в ней белков и гликопротеидов, не входящих в структуру вируса. Поскольку эти

белки чужеродны, клетки, инфицированные вирусом, становятся иммуногенными. Формирующиеся антигены могут локализоваться на мембране клеток, что приводит к развитию иммунологической реакции, направленной не только против вируса, но и против клетки. В таких случаях рост опухолевой клетки может быть подавлен.

Опухоли, вызванные химическими канцерогенами, также иммуногенны, но иммунитет к ним индивидуально специфичен, то есть направлен против данной опухоли. По отношению к другим опухолям этот иммунитет обладает слабо выраженными перекрестными реакциями.

Опухоли неустановленной этиологии (так называемые спонтанные) характеризуются очень низкой иммуногенностью и даже ее отсутствием.

К опухолям, обладающим значительной иммуногенностью, относят меланокарциному, нейробластому, лимфому Беркитта, лейкозы, остеогенную саркому и рак толстой кишки.

Недавно высказано предположение, что определенные антигены главного комплекса гистосовместимости, не экспрессируемые в зрелых клетках, могут появляться в процессе опухолевой трансформации. Некоторые опухоли экспрессируют эмбриональные антигены. Так, гепатоцеллюлярный рак вырабатывает альфа-фетопроtein, рак толстой кишки, как и другие виды рака, часто продуцирует раково-эмбриональный антиген. Однако эти раково-эмбриональные антигены не играют существенной роли в реакции отторжения опухоли. Эти антигены, ассоциированы с опухолями и используются для иммунологической диагностики и оценки эффективности лечения рака.

Благодаря развитию специфического противоопухолевого иммунитета, а также естественной резистентности организм способен защищаться от опухоли. Противоопухолевый иммунитет включает клеточный и гуморальный механизмы иммунного ответа. В развитии клеточного иммунитета принимают участие: 1) специфически сенсибилизированные цитотоксические Т-клетки, способные опознавать опухолевые антигены, ассоциированные с мембраной; 2) Т-киллеры — гетерогенная популяция клеток с присущими им Fc-рецепторами, которые обладают способностью опознавать и лизировать опухолевые клетки, окутанные антителами; 3) макрофаги — неспецифически активированные (например, эндотоксином) и активированные гамма-интерфероном Т-клеток, могут убивать опухолевые клетки с помощью активации цитотоксических клеток и образования цитотоксических продуктов; 4) естественные киллерные клетки, способные разрушать опухолевые клетки без предварительной сенсибилизации.

Участие иммунокомпетентных клеток в развитии противоопухолевого иммунитета подтверждается появлением выраженной лимфоцитарной инфильтрации в строме опухоли. При этом прогноз более благоприятный. Кроме того, способность лимфоцитов, полученных от онкологических больных, ингибировать *in vitro* рост опухоли или вызывать лизис опухолевых клеток также свидетельствует о значении клеточного противоопухолевого иммунитета в защите организма. В регуляции иммунного ответа центральная роль принадлежит Т-супрессорам, которые могут ингибировать противоопухолевый иммунный ответ.

Гуморальный иммунный ответ также имеет значение в разрушении опухолевых клеток, как это доказано в эксперименте. Установлено, что иммуноглобулины активируют комплемент с последующим связыванием его клетками-мишенями и образованием лизирующего компонента С1. Обволакивая опухолевые клетки, они повышают их чувствительность к цитотоксическим Т-клеткам.

Учитывая роль иммунной системы в защитных реакциях организма, следует помнить, что иммунодефицитное состояние как врожденного, так и приобретенного характера является серьезным фактором риска в развитии опухолей. Например, при врожденном иммунодефиците вирус Эпштейна — Барра может стать причиной развития злокачественной лимфомы. Важную роль может сыграть избыток Т-супрессоров, который не только ингибирует нормальный иммунный ответ к вирусной инфекции, но и способствует трансформации лимфоидной гиперплазии в лимфому.

Аналогичный механизм развития опухолей наблюдается у больных СПИДом и реципиентов аллогенных органов, у которых на фоне лекарственного иммунодефицита развиваются злокачественные опухоли различного генеза.

Важная роль в защитной реакции организма принадлежит естественным киллерным клеткам. Они не требуют предварительной сенсibilизации и быстро вступают в борьбу с опухолью. Естественные киллеры при активации их интерфероном и интерлейкином-2 могут лизировать клетки спонтанно развивающихся опухолей, которые, как известно, обладают слабой иммуногенностью к Т- и В-клеткам. Важно отметить, что естественные киллеры обладают способностью лизировать не только клетки первичного опухолевого узла, но и клетки метастазов. Эти свойства естественных киллеров лежат в основе иммунотерапии опухолей.

Метаболизм опухолевых клеток. В настоящее время установлено, что биологические свойства опухолевых клеток не связаны с появлением в них специфических белков, фермен-

тов или с развитием особого метаболического пути, который отсутствовал бы в нормальных клетках. Например, высокодифференцированные опухолевые клетки практически не отличаются от нормальных клеток по содержанию и активности ферментов. Лишь в самых злокачественных опухолях отмечают нарушения обменных процессов. Так, некоторые опухоли способны синтезировать эмбриональные белки, например альфа-фетопротейн. Варбург описал особенность энергетического обмена опухолевой клетки — интенсивный анаэробный гликолиз на фоне снижения абсолютной активности ферментов дыхательной цепи. Дыхание в опухоли ослаблено в связи с недостаточным снабжением ее кислородом. Основным источником энергии при этом служит анаэробный гликолиз.

Для опухолей характерно также: 1) снижение способности ее к синтезу жирных кислот, 2) преобладание процессов синтеза белка и нуклеиновых кислот над процессами их распада, 3) ослабление избирательности переноса информационной РНК из ядра в цитоплазму, 4) биохимическая деспециализация — извращенная реакция на факторы, контролирующие биохимические процессы, в частности на гормоны.

Изменения клеточной поверхности и мембраны. В основе нарушения реактивности опухолевых клеток и ее взаимодействия с микросредой лежат изменения поверхности и наружной мембраны их. Эти изменения разнообразны и определяют биологические свойства опухолевых клеток. К таким изменениям относятся: 1) альтерация гликопротеидов мембраны; 2) увеличение способности лектина к агглютинации, что коррелирует со степенью метастазирования; 3) снижение способности к сцеплению и адгезии; 4) нарушение межклеточных контактов, что создает условия легкого отрыва опухолевых клеток друг от друга; 5) синтез некоторых типов рецепторов, располагающихся на наружной мембране и обеспечивающих ответную реакцию опухолевых клеток на воздействие гормона роста. Эти рецепторы могут также играть роль в избирательном метастазировании; 6) выработка и выделение протеолитических ферментов, таких, как, например, фибринолизин, коллагеназа, катепсин В, имеющих важное значение в инвазии и метастазировании опухолей; 7) выработка и выделение активатора плазминогена и факторов прокоагулянтов. Этот феномен связан с некоторыми видами опухолей, которые создают условия для гиперкоагуляции с развитием тромбоза вен и ДВС-синдрома.

Перечисленные изменения со стороны наружных мембран опухолевых клеток дают основание говорить об опухолях как о *болезни мембран*.

ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛЕЙ НА ОРГАНИЗМ

Воздействие опухолей на организм определяется их локализацией, степенью злокачественности, размером и биологическими свойствами. Определенную роль играют функциональная активность опухолей (в частности, гормональная) и осложнения, такие, как кровотечения, присоединение вторичной инфекции, кровоизлияние в опухоль.

Локализация опухоли независимо от степени ее дифференцировки имеет иногда существенное значение для клинических проявлений. Например, фиброма кожи небольших размеров не оказывает особого влияния на организм, в то время как небольшая аденома гипофиза (соматотропная) может привести к нарушению его функции с развитием акромегалии. Лейомиома почечной артерии диаметром 0,5 см суживает просвет сосуда и может стать причиной ишемии почки с последующим развитием почечной гипертензии. Локализация даже небольшой доброкачественной опухоли в головном мозге приводит к печальным последствиям за счет сдавления жизненно важных центров.

При развитии опухолей в эндокринных железах наблюдается избыточное образование гормонов, нарушающих жизнедеятельность организма. Так, опухоль бета-клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе, даже доброкачественная, обуславливает гиперинсулинизм, имеющий нередко фатальные последствия. Аденома или карцинома коры надпочечников может стать причиной гиперпродукции кортикостероидов (например, альдостерона), что приводит к гипертензии и гипокалиемии. Такие опухоли, как карцинома поджелудочной железы, бронхогенный рак, обуславливают гиперкоагулопатию с последующим развитием тромбоза вен.

Опухоль может стать также причиной кахексии (раковая кахексия). В терминальной стадии рака у больных отмечается отсутствие аппетита, прогрессирующая потеря массы тела, нарастание слабости и анемии. При этом чем больше размер опухоли и ее распространение, тем более выражена кахексия. Механизм развития кахексии у онкологических больных неясен. Полагают, что потеря массы тела не связана с повышенной потребностью опухоли в питательных веществах. Имеет значение выработка макрофагами кахектина, который усиленно мобилизует жировую ткань, что имеет немаловажное значение в развитии кахексии.

При наличии опухоли у больных могут развиваться паранеопластические синдромы, такие, как гиперкальциемия, синдром Кушинга, абактериальный тромбоэндокардит. Синдром Кушинга связывают с секрецией опухолью эктопического ад-

ренокортикотропного гормона или полипептидов, подобных АКТГ. Гиперкальциемия может быть связана с остеолитическим эффектом костных метастазов. Существует и другая точка зрения, согласно которой факторы роста, связываясь с рецепторами паратиреоидного гормона костей, обуславливают усиленную мобилизацию кальция из костей по аналогии с паратиреоидным гормоном. Предполагают, что в синтезе эктопических гормонов определенную роль играют опухоли диффузной эндокринной системы.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ

В настоящее время используют классификацию опухолей, предложенную Комитетом по номенклатуре опухолей интернационального противоопухолевого комитета. Классификация, разработанная на основании гистогенеза опухолей, то есть источника их развития, структуры, локализации, включает семь основных групп.

I. Эпителиальные опухоли без специфической локализации (органоспецифические).

II. Опухоли экзокринных и эндокринных желез, а также эпителиальных покровов (органоспецифические).

III. Мезенхимальные опухоли (опухоли соединительной ткани, хрящевой, костной ткани, сосудов, мышечной ткани).

IV. Опухоли меланообразующей ткани.

V. Опухоли нервной системы и оболочек мозга.

VI. Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани.

VII. Тератомы.

Основные виды опухолей мезенхимального и эпителиального происхождения, описанные в данной главе, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Основные виды опухолей человека эпителиального и мезенхимального происхождения

Основной источник опухолей	Опухоли	
	доброкачественные	злокачественные
<i>Опухоли эпителиального происхождения</i>		
Плоский эпителий	Папиллома	«Рак на месте». Плоскоклеточный рак с ороговением и без ороговения

Основной источник опухолей	Опухоли	
	доброкачественные	злокачественные
Железистый эпителий	Аденома (ацинарная, тубулярная, трабекулярная, сосочковая)	«Рак на месте». Аденокарцинома, слизистый рак
Базальные клетки		Базалиома (базально-клеточный рак)
Эпителий протоков потовых желез	Сириногоаденома	Рак
Эпителий секреторных отделов потовых желез	Гидроаденома	Рак
Эпителий волосяных фолликулов	Трихоэпителиома	Рак
Эпителий канальцев почек	Аденома канальцев	Гипернефродный рак
Гепатоциты	Гепатоцеллюлярная аденома	Гепатоцеллюлярный рак
Эпителий желчевыводящих путей	Холангиоцеллюлярная аденома	Холангиоцеллюлярный рак
Переходный эпителий мочевыводящих путей	Переходноклеточная папиллома	Переходноклеточный рак
Эпителий хориона плаценты	Пузырный занос	Хорионкарцинома
<i>Опухоли мезенхимального происхождения</i>		
Соединительная ткань	Фиброма	Фибросаркома
Жировая ткань	Липома, гибернома	Липосаркома, злокачественная гибернома
Слизеобразующая ткань	Миксома	Миксосаркома
Гладкомышечная ткань	Лейомиома	Лейомиосаркома
Поперечнополосатая мышечная ткань	Рабдомиома	Рабдомиосаркома
Кровеносные сосуды	Гемангиома: капиллярная, венозная, кавернозная, гемангиоэндотелиома, гемангиоперицитома, гломус-ангиома	Ангиосаркома, злокачественная гемангиоэндотелиома, злокачественная гемангиоперицитома
Лимфатические сосуды	Лимфангиома	Лимфангиосаркома
Синовиальные оболочки	Доброкачественная синовиома	Злокачественная синовиома
Мезотелиальная ткань (выстилающая полости)	Доброкачественная мезотелиома	Злокачественная мезотелиома
Оболочки мозга	Менингиома	Инвазивная менингиома
Хрящевая ткань	Хондрома	Хондросаркома
Костная ткань	Остеома	Остеогенная саркома

ОПУХОЛИ МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Отличаются большим разнообразием по строению и локализации. Возникают из соединительной ткани, а также специализированных дериватов мезенхимы: жировой, мышечной, хрящевой, костной ткани. По степени дифференцировки эти опухоли разделяются на доброкачественные и злокачественные.

ОПУХОЛИ ИЗ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ, ЖИРОВОЙ И СЛИЗЕОБРАЗУЮЩЕЙ ТКАНЕЙ

К *доброкачественным* опухолям относятся фиброма, десмоид, липома, миксома; к *злокачественным* — фибросаркома, липосаркома, миксосаркома.

Фиброма — относительно редко встречающаяся опухоль. Локализуется в самых разнообразных тканях, но чаще на коже, в матке, яичниках, молочной железе, стенке желудка. К этой же группе опухолей можно отнести нейрофибромы, которые развиваются из шванновских клеток периневрия и локализируются вдоль нервных стволов.

Визуально фиброма представляет собой инкапсулированное плотное эластичное образование серого цвета, на разрезе поверхность блестящая; кровоизлияния и некрозы отсутствуют. Имеет плотную консистенцию, растет медленно, экспансивно.

Микроскопически построена из хорошо дифференцированных соединительнотканых клеток, расположенных беспорядочно. Между клетками определяется большое число коллагеновых волокон. Как проявление тканевого атипизма волокна располагаются в самых разнообразных направлениях. Опухоль содержит неравномерно распределенные сосуды. Признаки анаплазии в фиброме отсутствуют. Митозы, если и встречаются, то единичные. В коже фиброма обычно сидит на ножке. Благодаря своему экспансивному росту опухоль легко вылушивается.

Значение этой опухоли, вернее влияние на организм, определяется локализацией. Например, фиброма кожи для организма опасности не представляет. Вместе с тем локализация опухоли на основании черепа, в спинномозговом канале или в глазнице влечет за собой неблагоприятный исход.

По соотношению стромы и паренхимы выделяют два вида фибром: *плотную и мягкую*. Плотная отличается преобладанием коллагеновых волокон, мягкая — преобладанием клеток, волокна в ней немногочисленны, волокнистая ткань рыхлая, несколько отечная.

Десмоид. Десмоидная фиброма (абдоминальный фиброматоз, агрессивный фиброматоз) — редко встречающаяся опухоль, возникает в зонах мышечно-апоневротических соединений. Локализуется обычно в передней стенке живота и очень редко в других местах (в области косых мышц). Растет из соединительнотканых прослоек мышц, построена по типу плотной фибромы, богатой сосудами. В более крупных узлах имеются фокусы миксоматоза. Характерная особенность этой опухоли — склонность к инфильтрирующему росту и рецидивам. Наблюдается чаще у женщин; беременность ускоряет рост опухоли.

Липома — опухоль из жировой ткани, обычно появляется в подкожной клетчатке кожи туловища, лица, рук, шеи, реже — в забрюшинном пространстве и средостении. Обычно липома эластична, размеры ее колеблются от 3 до 5 см; имеет округло-овальную форму, капсула ее нежная, тонкая. По микроскопическому строению липома мало отличается от жировой ткани: в ней определяются те же жировые клетки с соединительноткаными прослойками между ними. Однако жировые дольки имеют неправильную форму и неодинаковые размеры (тканевый атипизм). Опухоль возникает повсюду, где имеется жировая ткань, и может расти диффузно или на ножке.

Следует отметить, что при истощении больного — носителя липомы — в самой опухоли жир не уменьшается. Липомы могут быть одиночными или множественными. Их следует дифференцировать от очагов избыточного скопления жира, которые могут возникать в сальнике и средостении. Обычно липомы безболезненны, исключение составляет болезнь Деркума (множественный липоматоз).

Редкой и своеобразной разновидностью липом является опухоль, возникающая из бурой жировой ткани (рудиментарные остатки «железы зимней спячки») — *гибернома*, локализуется обычно на спине или в подмышечных впадинах. Макроскопически имеет бурый цвет. Микроскопически построена из полигональных крупных клеток с ячеистой цитоплазмой, содержащей мелкие капли жира.

Миксома возникает из мукоидной, то есть слизеобразующей ткани, которая встречается только в пупочном канатике, в периневроии и в клапанах сердца. Поэтому опухоли локализируются обычно в указанных зонах. В строме миксомы встречаются фибробласты и макрофаги. Фибробласты соединяются между собой отростками и поэтому имеют паукообразную форму. Между клетками располагаются гомогенное вещество, богатое гликозамингликанами, и волокнистые структуры. Поэтому опухоль мягкая, на разрезе студенистая.

Фиброма, липома, хондрома (опухоль из хрящевой ткани) могут подвергаться вторичному ослизнению и ошибочно приниматься за миксому.

Злокачественные незрелые опухоли мезенхимального происхождения называются **саркома**ми (греч. *sarkos* — рыбае мясо). Они переменны по строению и степени дифференцировки. Для саркомы характерны: 1) инфильтрирующий рост с быстрым прорастанием стенки вен и попаданием клеток опухоли в ток крови; 2) преимущественно гематогенный путь метастазирования; 3) преимущественное развитие опухоли в молодом и даже детском возрасте (возникает в самых разнообразных органах и тканях). При саркомах конечностей и туловища первые метастазы возникают в легких, при развитии саркомы в брюшной полости — в печени. Метастазы в регионарные лимфатические узлы наблюдаются крайне редко.

Фибросаркома — злокачественный вариант фибромы. Может возникать везде, но чаще развивается в мягких тканях конечностей и ретроперитонеально (в забрюшинном пространстве). Опухоль обычно больших размеров, мягкая на ощупь, внешний вид напоминает рыбае мясо. На разрезе обнаруживаются очаги кровоизлияния и некрозов. Последние возникают в связи с быстрым ростом опухоли при недостаточном ее кровоснабжении. Гистологически определяются признаки морфологической анаплазии и митозы. Могут встречаться гигантские клетки, как одоядерные, так и многоядерные.

Липосаркома (липобластическая липома, злокачественная липома) — редкая опухоль, может быть множественной. Чаще встречается у мужчин. Имеет вид плотного узла, на разрезе поверхность опухоли напоминает сало. Локализуется преимущественно в мягких тканях конечностей, бедра, голени, забрюшинном пространстве. Микроскопически липосаркома отличается чрезвычайной полиморфностью опухолевых клеток.

По гистологическому строению ее делят на следующие виды: 1) высокодифференцированная, которую трудно отличить от обычной липомы; 2) миксоидная (эмбриональная), строма которой богата гликозамингликанами; в опухоли определяются звездчатые мезенхимальные и вакуолизированные липоматозные клетки; 3) круглоклеточная саркома, состоящая из недифференцированных, мелких, округлой формы клеток с гиперхромными ядрами; среди них разбросаны вакуолизированные клетки, рассматриваемые как липобласты; 4) плеоморфная саркома — самый злокачественный вариант липосаркомы. Быстро растет, характеризуется наличием гигантских опухолевых клеток и небольшим числом клеток, содержащих жировые вакуоли. Отличительный признак саркомы — это

появление в цитоплазме клеток ШИК-положительных гранул, резистентных к диастазе.

Высокодифференцированная и миксоидная саркомы редко метастазируют, но весьма инвазивны. Круглоклеточная и плеоморфная саркомы относятся к числу наиболее агрессивных опухолей, быстро и широко метастазирующих.

ОПУХОЛИ ИЗ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Доброкачественные опухоли из мышечной ткани представлены двумя основными видами опухолей: *лейомиомой из гладких мышц, рабдомиомой из поперечнополосатых*. К их злокачественным аналогам относятся *лейомиосаркома и рабдомиосаркома*.

Лейомиома — зрелая доброкачественная опухоль, источником развития которой могут быть гладкие мышцы внутренних органов и стенки сосудов. В связи с тем, что гладкие мышцы имеются во всех органах и тканях, лейомиома может развиваться повсюду, но чаще она локализуется в матке, коже, органах желудочно-кишечного тракта, забрюшинной клетчатке, средостении.

Опухоль определяется в виде четко ограниченного узла плотной консистенции. Капсулу лейомиома не имеет. На разрезе опухоль слоистая, серовато-белого цвета, иногда могут обнаруживаться очаги некрозов и кровоизлияний. Размер опухоли колеблется от 4—5 до 20 см. Микроскопически лейомиома представлена мышечными клетками веретенообразной формы, складывающимися в пучки, которые идут в разных направлениях. В опухоли много аргирофильных волокон и сосудов.

Злокачественная лейомиома (лейомиосаркома, миосаркома) локализуется в тех же областях, где и лейомиома: чаще развивается в матке, реже в конечностях. Опухоль рецидивирует и дает ранние и множественные метастазы.

Макроскопически лейомиосаркома имеет форму узла, диаметр ее может достигать 15—20 см. На разрезе опухоль имеет рыхлую консистенцию белого цвета, напоминает «рыбье мясо». Поверхность разреза пестрая из-за наличия в опухоли очагов кровоизлияний и некрозов. Микроскопически выявляется резкая анаплазия опухолевых клеток; они весьма полиморфны, некоторые из них гигантские по размерам, нередко многоядерные симпласты. Ядра клеток резко гиперхромны, в них обнаруживаются фигуры типичных митозов (рис. 110). Сосуды синусоидного и капиллярного типа многочисленны.

Рабдомиома (доброкачественная) — опухоль из поперечнополосатой мышечной ткани, локализуется главным обра-

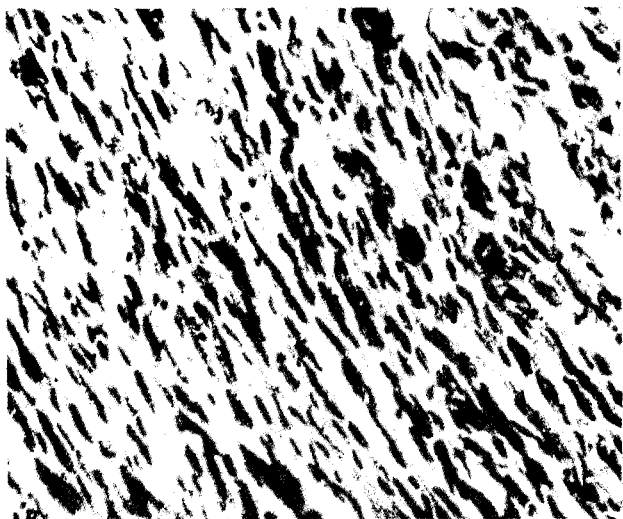


Рис. 110. Лейомиосаркома.

зом в мышцах конечностей, чаще наблюдается у детей. Визуально рабдомиома представляет собой узелки небольшого размера серовато-белого цвета, диаметр их иногда достигает 10—15 см. Микроскопически опухоль состоит из полиморфных клеток, основная масса которых напоминает мышечные волокна и миобласты. Они имеют или форму волокна, или крупных веретенообразных клеток с одним светлым ядром.

Рабдомиома злокачественная (рабдомиосаркома, рабдомиобластома) — встречается редко, локализуется в основном в мышцах верхних и нижних конечностей. Описаны случаи развития рабдомиосаркомы вне связи с мышечной тканью (в забрюшинной клетчатке, средостении, носоглотке, женских половых органах). Опухоль отличается высокой степенью злокачественности, массивными гематогенными метастазами в легкие, кости, печень, почки, головной мозг, кожу и другие органы. Дает рецидивы после оперативного удаления.

Макроскопически рабдомиосаркома определяется в виде узла в толще мышц до 20 см в диаметре. Консистенция мягкая, на разрезе определяются очаги кровоизлияний, некрозов и размягчений. Микроскопически опухолевые клетки крайне полиморфны, напоминают по своему строению зародышевые мышечные клетки на разных фазах эмбриогенеза. Среди них встречаются мелкие округлые клетки овальной или веретенообразной формы, гигантские многоядерные клетки. Последние по форме могут напоминать миосимпласты, ядра в них причудливой фор-

мы, гиперхромны, полиплоидны. Цитоплазма объемная и гомотенная. Иногда в ней определяются миофибриллы. Опухоль по своему строению может напоминать структуру мышц на ранних этапах эмбриогенеза. Сосуды немногочисленны.

ОПУХОЛИ СОСУДОВ

В группу сосудистых опухолей включают: 1) ангиомы, которые по своему строению не отличаются от кровеносных и лимфатических сосудов и носят доброкачественный характер. Эндотелиальные клетки, выстилающие эти сосуды, не отличаются от интактных; 2) опухоли с агрессивным течением, которые характеризуются наличием солидных структур, представленных атипичными эндотелиальными клетками. К ним относят ангиоэндотелиомы и ангиосаркомы, отличающиеся чрезвычайной анаплазией.

В литературе до сих пор остается дискуссионным вопрос: являются ли ангиомы истинными опухолями или врожденной аномалией сосудов. Так, большинство ангиом (капиллярных и кавернозных) обнаруживаются после рождения и с возрастом увеличиваются в размерах. Однако они могут регрессировать в пубертатном периоде или до него. Описаны случаи их исчезновения или организации (замещение соединительной тканью) после травмы и тромбоза их. Большинство исследователей считают, что ангиомы, особенно у детей, должны находиться под постоянным наблюдением («наблюдай и жди»).

АНГИОМЫ

Ангиомы могут быть представлены кровеносными сосудами (гемангиома) или лимфатическими сосудами (лимфангиома). По строению они разделяются на капиллярные и кавернозные.

Кавернозная ангиома может возникать из кровеносных и лимфатических сосудов, чаще локализуется на коже, слизистых оболочках, реже — в висцеральных органах (печени, головном мозге). У новорожденных кавернозная ангиома появляется обычно на коже лица, головы и отличается большими размерами. Макроскопически выглядит как узел сине-багрового цвета, на разрезе — губчатого строения, диаметром 2—3 см с четкой границей. *Кавернозная ангиома представляет собой образование, состоящее из сосудистых полостей типа синусоидов различной величины и формы.*

Они наполнены кровью и сообщаются между собой. Нередко наблюдается тромбоз отдельных сосудистых полостей, которые выстланы одним слоем уплощенных эндотелиальных клеток и разделены соединительнотканными прослойками различной толщины. Последние содержат эластические и гладкомышечные волокна или представлены фиброзной тканью. В некоторых полостях стенка покрыта эндотелиальными сосочками.

В большинстве случаев кавернозные ангиомы имеют небольшое клиническое значение. Однако ангиомы, локализующиеся в головном мозге, представляют большую опасность, так как могут вызвать симптомы сдавления мозга или кровоизлияние вследствие их разрыва.

Кавернозная лимфангиома встречается реже. Локализуется обычно на шее или в подмышечной области, иногда в забрюшинном пространстве. Кавернозная лимфангиома, достигая обычно больших размеров, деформирует шею, подмышечную впадину. Несмотря на ее доброкачественный характер, описываемая лимфангиома увеличивается в объеме путем отпочковывания новых сосудов, способных к инфильтрации окружающей ткани, в том числе сосудов шеи. Кавернозная лимфангиома построена из резко расширенных протоков, заполненных светлой лимфой. Иногда в интерстициальной ткани обнаруживается лимфоидная инфильтрация или островки жировой или мышечной ткани.

Как уже отмечалось, кавернозная лимфангиома вызывает деформацию пораженной ткани или органа, в связи с чем она требует хирургического лечения. Описаны случаи ее рецидивов.

Капиллярная гемангиома представляет собой клубок плотно расположенных капилляров, в которых определяется циркулирующая кровь. Строма скудная. Обычным является тромбоз некоторых сосудов с последующей организацией тромба. Стенка капилляров выстлана эндотелием. Капиллярная гемангиома чаще встречается в коже, подкожной клетчатке, на слизистых оболочках ротовой полости и губах. Макроскопически выглядит как узел с гладкой или бугристой поверхностью от ярко-красного цвета до синюшного, что зависит от глубины залегания капилляров и степени наполнения их кровью. Размеры опухоли колеблются от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. Капиллярная гемангиома может возвышаться над уровнем окружающей ткани, в редких случаях сидеть на ножке. Иногда опухоль имеет вид плоского пятна, покрывающего большую часть лица или верхней части туловища. Капиллярная гемангиома при локализации на коже или слизистых оболочках часто травмируется с образованием язв; при ее травме наблюдаются кровотечения.

Гемангиоэндотелиома и ангиосаркома представляют собой злокачественные аналоги ангиом. Гемангиоэндотелиома занимает промежуточное положение между доброкачественными гемангиомами и абсолютно злокачественной анапластической ангиосаркомой. В гемангиоэндотелиоме сосуды легко различимы среди массы пролиферирующих, умеренно дифференцированных эндотелиальных клеток. В ангиосаркоме сосуды практически не выявляются. Опухоль представлена массой анапластических веретенообразных клеток. Обнаруживаемые единичные сосуды выстланы опухолевыми эндотелиальными клетками. Описываемые опухоли локализуются там же, где и доброкачественные ангиомы, но отличаются более крупными размерами, носят солидный характер, менее васкуляризованы и обладают инвазивным ростом. Представляет интерес развитие ангиосаркомы печени у лиц, работающих в пластиковой промышленности.

ГЛОМУС-АНГИОМА

Гломус-ангиома относится к доброкачественным опухолям, возникающим из измененных гладкомышечных клеток нервно-сосудистых гломусов. Имеет небольшие размеры (до 5 мм в диаметре) и обнаруживается в виде узелка красновато-голубого цвета, болезненного при слабом надавливании. Наблюдается чаще у пожилых людей, локализуется на кистях и стопах, преимущественно в зоне ногтевого ложа пальца. Реже встречается на голених, бедрах, лице, туловище. Располагается опухоль в глубине дермы. При локализации на коже гломус-ангиома слегка возвышается, имеет округлую форму, красно-голубоватый цвет, плотную консистенцию. При локализации в локтевом ложе опухоль напоминает мелкий очаг свежего кровоизлияния.

Микроскопически опухоль представлена разветвляющимися сосудами. В ее строении располагаются гнезда или более крупные скопления гломусных клеток. Они отличаются мелкими размерами, округлой или кубоидальной формой, одинаковы по величине. Ядра их располагаются в центре и богаты хроматином. В гломус-ангиоме определяются приносящие артерии, артериовенозные анастомозы и выносящие вены. Вокруг анастомозов располагаются гломусные клетки, представляющие собой, по-видимому, специализированные перicytes. По своему строению они напоминают эпителиальные клетки. Гломус-ангиома легко удаляется и относится к числу курабельных опухолей.

САРКОМА КАПОШИ

Описано несколько форм саркомы Капоши:

- 1) классическая — поражает мужчин в возрасте 50—80 лет;
- 2) эндемическая — наблюдается у юношей и детей, являющихся коренными жителями Африки (африканский тип);
- 3) эпидемическая — развивается у больных СПИДом;
- 4) ятрогенная — возникает у реципиентов аллогенных органов на фоне иммуносупрессивной терапии.

Классическая форма саркомы Капоши наблюдается в 10—15 раз чаще у мужчин в возрасте 50—80 лет. Процесс локализуется главным образом на нижних конечностях и носит доброкачественный характер. Наиболее часто при саркоме Капоши поражается кожа. Заболевание начинается с возникновения на коже очага красно-голубого цвета, напоминающего очаг хорошо васкуляризованного хронического воспалительного процесса. С прогрессированием процесса появляются множественные, иногда симметрично расположенные узлы или бляшки, которые нарастают в числе, размерах и сливаются между собой. Кожа в зоне поражения становится голубой, узловатой, приобретает синюшный оттенок. В ряде случаев в процесс вовлекаются лимфатические узлы, желудочно-кишечный тракт, легкие, печень и другие внутренние органы. В 30% случаев сочетается с лимфомой. Средняя продолжительность жизни больных составляет 10—15 лет.

Эндемическая (африканская) форма саркомы Капоши превалирует у жителей Северной Африки. География ее распространения совпадает с лимфомой Беркитта. Встречается в 13 раз чаще у женщин, чем у мужчин. Поражаются также дети в возрасте от 2 до 13 лет, особенно мальчики (в 3 раза чаще, чем девочки). Носит доброкачественный характер лишь при нодулярном варианте и напоминает по течению классическую форму саркомы Капоши. Однако висцеральные органы поражаются редко. Чаще вовлекается в процесс кожа с возможным поражением лимфатических узлов. В 38% случаев наблюдается инвазия опухоли в подлежащую ткань. У детей первого года жизни возможна генерализованная лимфаденопатия. Летальный исход африканской формы саркомы Капоши отмечается через 5—8 лет от начала заболевания.

Эпидемическая форма опухоли наблюдается у больных СПИДом. Характеризуется диссеминацией процесса с поражением не только кожи верхних и нижних конечностей, но и висцеральных органов, особенно легких и желудочно-кишечного тракта. Эта форма саркомы Капоши имеет злокаче-

венное течение, больные умирают в течение двух лет от оппортунистических инфекций.

Ятrogenная саркома Капоши развивается у больных с пересаженным органом (например, почки) на фоне массивного лечения иммуносупрессорами. В процесс вовлекаются кожа и внутренние органы. Может иметь доброкачественный или злокачественный характер. Смертность составляет 30%. При прекращении лечения возможен регресс опухоли. Предполагают, что опухоль имеет вирусную природу.

Наиболее часто саркома Капоши поражает кожу. В висцеральных органах она встречается реже (в 10% случаев). Клинически характеризуется появлением множественных, иногда симметрично расположенных узлов и бляшек розового или темно-красного цвета. В начальной стадии развития они напоминают доброкачественную капиллярную гемангиому или очаг хорошо васкуляризованного хронического воспалительного процесса. Однако со временем процесс прогрессирует и при повторных биопсиях четко прослеживается их выраженная трансформация в саркому. При этом узлы и бляшки нарастают в количестве, размерах и сливаются между собой. Кожа над узлами становится грубой, узловатой, приобретает синюшный оттенок.

Микроскопически в саркоме Капоши выделяют четыре основных компонента: 1) пролиферирующие эндотелиальные клетки в виде клеточных пластов или в виде формирования новых сосудов; 2) экстравазкулярные геморрагии (кровоизлияния) с отложением гемосидерина; 3) анапластическую пролиферацию фибробластов; 4) воспалительную реакцию, напоминающую гранулему.

Саркома Капоши наиболее часто встречается в Африке, носит агрессивный характер, наблюдается чаще в лимфатических узлах, слюнных железах, кишечнике. На фоне СПИДа протекает тяжелее, носит диссеминированный характер.

ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИИ

Телеангиэктазии не относятся к опухолевым процессам, а представляют очаговые, не характерные для нормы расширения предсуществующих сосудов. Визуально представляют собой очаговые поражения голубовато-красного цвета. В большинстве случаев в центре поражения определяется дилатация мелкого сосуда, вокруг которого располагаются радиально отходящие тонкие сосуды (паукообразная телеангиэктазия). Телеангиэктазии чаще обнаруживаются у беременных женщин и у больных с хроническими заболеваниями печени. Предполагают, что причиной развития телеангиэктазий в

обоих случаях является высокий уровень эстрогенов в крови. Телеангиэктазии носят множественный характер и локализуются на коже и слизистых оболочках, даже желудочно-кишечного тракта.

Описана наследственная геморрагическая телеангиэктазия, обнаруживаемая с рождения (болезнь Ренду — Ослера — Вебера). Тип наследования — аутосомно-доминантный. Болезнь характеризуется появлением геморрагий в результате разрыва телеангиэктазий. Опасности для жизни не представляет.

ОПУХОЛИ ИЗ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

К этой группе опухолей относятся остеохондрома, эндохондрома и хондросаркома.

ОСТЕОХОНДРОМА

Остеохондрома (или костно-хрящевые экзостозы) представляет собой костный вырост, покрытый слоем хрящевой ткани. Локализуется обычно в области метафизов длинных трубчатых костей, особенно в нижнем отделе большеберцовой и плечевой костей. Процесс может носить солитарный и множественный характер.

Солитарная остеохондрома наблюдается преимущественно у детей и юношей, протекает безболезненно. Рост ее приостанавливается после полной оссификации.

Множественные экзостозы (остеохондроматоз) имеют наследственный характер, чаще возникают у новорожденных и прогрессивно растут до достижения юношеского возраста. Клиническое значение их, особенно наследственных форм остеохондром, определяется их способностью малигнизироваться с развитием хондросаркомы или остеогенной саркомы.

ЭНХОНДРОМА

Энхондрома (хондрома) — это доброкачественная опухоль из гиалинового хряща эпифизов. Локализуется в отличие от описанных экзостозов в спонгиозном слое кости. Чаще возникает в мелких костях кистей рук и стоп. Наблюдается преимущественно у молодых лиц. Наряду с солитарными узлами описаны множественные энхондромы, которые наблюдаются у детей (болезнь Оллье). Сочетание множественных энхондром с гемангиомами кожи описано как синдром Маффуччи.

Макроскопически опухоль имеет форму дольчатого полу-

прозрачного узла очень плотной консистенции. Поверхность ее гладкая, цвет серо-голубоватый. Опухоль иногда эрозирует кортикальную пластинку. Обнаруживается реактивное образование костной ткани. Микроскопически энхондрома имеет строение зрелого гиалинового хряща с беспорядочно расположенными хондроцитами. В крупных узлах встречаются очаги миксоматоза, кальциноза и вторичной оссификации. При множественном поражении возможна малигнизация опухоли.

При энхондроме в связи с эрозивными процессами возникают боль, отек. Возможны переломы вовлеченных в процесс костей. В то же время энхондрома может протекать бессимптомно.

ХОНДРОСАРКОМА

Хондросаркома среди злокачественных опухолей костей занимает второе место после остеосаркомы. Имеет ряд признаков, отличающих ее от остеосаркомы: 1) встречается в более позднем возрасте (старше 35 лет); 2) отличается относительно медленным ростом; 3) прогноз более благоприятный; 4) чаще поражаются кости таза, затем бедренные кости, ребра. Опухоль может возникать первично или в результате малигнизации энхондромы и множественных экзостозов.

Патологическая анатомия. Опухоль может развиваться как в центральной части кости, так и по периферии (кортикальная или периостальная локализация). Визуально опухоль имеет форму нечетко отграниченного узла плотноэластической консистенции или костной плотности. Часто имеет дольчатое строение. Поверхность ее блестящая. На разрезе опухолевая ткань определяется в виде голубовато-белой полупрозрачной массы с желтыми очагами некрозов, пестрыми участками кровоизлияний и зонами обызвествления. Микроскопически часть хондросарком имеет строение высокодифференцированной опухоли, в связи с чем только на основании гистологического строения их трудно дифференцировать с энхондромой. В остальных случаях для хондросаркомы характерны выраженный полиморфизм клеток с атипичными митозами, наличие большого числа ядер в одной клетке, появление нескольких хондробластов в одной лакуне. Матрикс опухоли может подвергаться кальцификации и даже оссификации.

Важно помнить, что при хондросаркоме образование кости наблюдается в пределах хряща в результате оссификации энхондромы, в то время как при остеосаркоме остеоид непо-

средственно синтезируется опухолевыми клетками. Хондросаркома растет медленно. Выживаемость в пределах 5 лет составляет 43—90%.

КОСТНОМОЗГОВЫЕ ОПУХОЛИ

САРКОМА ЮИНГА

Саркома Юинга — относительно редко встречающееся злокачественное новообразование, возникающие из примитивных мезенхимных клеток костномозговой полости. Опухоль наблюдается преимущественно у подростков, особенно мужского пола (в 10—15 лет). Чаще локализуется в длинных трубчатых костях нижних конечностей и костях таза. Наиболее типично развитие опухоли в диафизах трубчатых костей. Саркома Юинга отличается быстрым ростом. Разрушая кортикальный слой, она быстро прорастает в мягкие ткани, дает обширные метастазы в легкие, средостение, надпочечники. В результате реактивных изменений периоста вокруг опухоли возникают концентрические структуры, напоминающие луковичную чешую.

Макроскопически опухоль отличается белым или серым цветом, мягкой консистенцией, с множественными участками некрозов и обширных кровоизлияний. Микроскопически опухоль представлена мономорфными мелкими клетками с округлым или овальным ядром и узким ободком светлой цитоплазмы. Границы клеток нечеткие; типично компактное расположение клеток с образованием сплошных полей; строма слабо выражена. Иногда скопления клеток напоминают дольки, разделенные септами. Цитоплазма клеток содержит гранулы гликогена. Недифференцированные мелкие округлые клетки саркомы Юинга напоминают метастатическую нейробластому и лимфому, в связи с чем следует тщательно дифференцировать эти опухоли.

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ БЕЗ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

В эту группу входят опухоли из эпидермиса, покровного эпителия полости рта, пищевода, мочевыводящих путей и т. д. Из опухолей кожи наиболее часто встречается папиллома — доброкачественная опухоль из эпидермиса, плоскоклеточный рак, базально-клеточный рак.

Папиллома возникает из клеток эпидермиса. Макроскопически имеет вид цветной капусты на широком или узком основании, размером от просяного зерна до крупной горошины.

Микроскопически папиллома сохраняет полярность и комплексность эпителиального пласта. Клетки зрелые, митозы отсутствуют; возможен гиперкератоз. Строма по своему строению не отличается от дермы кожи. Для папиллом характерен тканевый атипизм.

Папиллома наблюдается не только в коже, но и на слизистых оболочках, выстланных переходным или неороговевающим плоским эпителием (слизистая полости рта, истинные голосовые связки, лоханки почек, стенка мочевого пузыря, мочеточники).

Рак кожи — наиболее частый вид злокачественной опухоли, которая обнаруживается у лиц старше 65 лет. Этот вид рака излечим в 90% случаев при своевременном удалении. Из всех видов рака кожи в 30% случаев встречается плоскоклеточный рак, в 60% — базально-клеточный.

Наиболее часто рак кожи возникает в области головы, шеи, то есть на участках кожи, подвергаемых солнечному облучению. В этой связи представляет интерес тот факт, что заболеваемость раком кожи значительно выше в южных странах, чем в северных. Следовательно, можно думать, что солнечная радиация имеет немаловажное значение в генезе опухолей кожи, особенно у индивидуумов с синдромом нестабильных хромосом.

«Рак на месте» макроскопически определяется в виде красно-бурого пятна, нередко с гиперкератозом поверхности. При инвазии вглубь пятно начинает возвышаться над поверхностью кожи. Центральная часть опухоли, некротизируясь, образует кратерообразное углубление. Гистологически в стадии «рака на месте» в пределах эпидермиса или эпителия слизистой оболочки отмечается утолщение за счет хаотического расположения гиперплазированных атипичных клеток (рис. 111). Клетки варьибельны по форме и величине; ядра их также полиморфны, гиперхромны, с атипичными фигурами митозов. Малигнизированные клетки не выходят за пределы базальной мембраны.

При пенетрации базальной мембраны развивается **плоскоклеточный рак**. При этом опухолевые клетки формируют тяжи. Проникая в подлежащую ткань, они разрушают ее и образуют гнездные скопления, которые построены так, что клетки, расположенные по периферии, соответствуют базальным клеткам. Клетки, расположенные в центре, зрелые, сохраняют способность к ороговению. Образующиеся в таких случаях роговые массы называют «раковыми жемчужинами», которые являются патогномичным признаком плоскоклеточного ороговевающего рака, относящегося к наиболее высокодифференцированному раку кожи и слизистых оболочек. Менее дифференцированным считается плоскоклеточный неороговевающий рак кожи, метастазирующий лимфогенным пу-

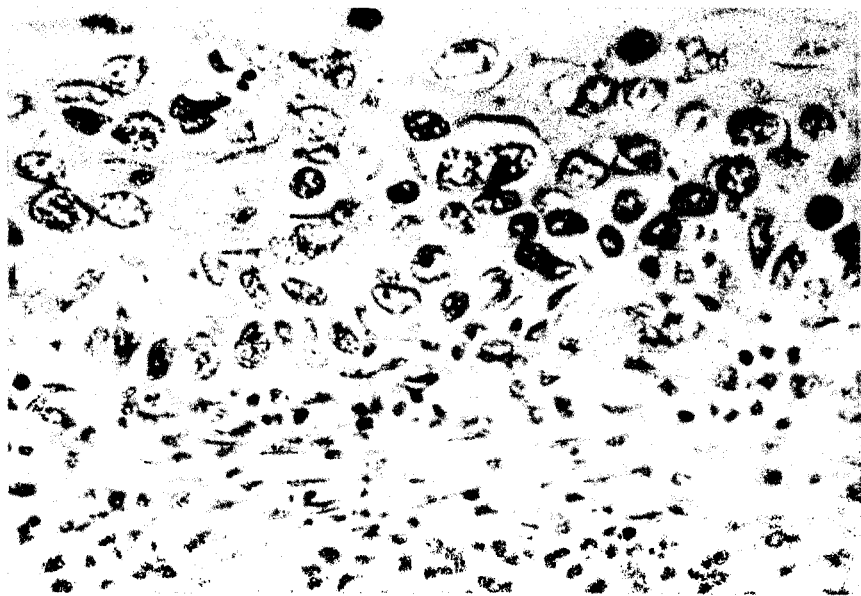


Рис 111. «Рак на месте» в шейке матки.

тем в регионарные лимфатические узлы (рис. 112). Плоскоклеточный (эпидермальный) рак наблюдается не только на слизистых оболочках, покрытых многослойным плоским эпителием (полость рта, пищевод, шейка матки). В случаях метаплазии цилиндрического эпителия в многослойный плоский рак может развиваться в бронхах, мочевом пузыре.

Базально-клеточная карцинома (базалиома) имеет свои особенности. Обладая местным деструктурирующим ростом, способностью к рецидивам, не метастазирует. Считают, что источником базалиомы являются базальные клетки эпителия придатков кожи или эпителиальной кисты. Опухоль чаще встречается у лиц со светлой кожей и пожилого возраста. Локализуется преимущественно в перегородке носа и в области век (рис. 113).

Макроскопически базалиома имеет вид плоской уплотненной бляшки, часто с изъязвлением. Микроскопически — состоит из мелких, интенсивно окрашенных округлых или веретенообразных клеток с узким ободком цитоплазмы (рис. 114). По своему строению они напоминают базальные клетки эпидермиса, лишены, однако, межклеточных мостиков. Содержание меланина в них различно. Опухолевые клетки складываются в тяжи, проникающие в подлежащую ткань, напоми-

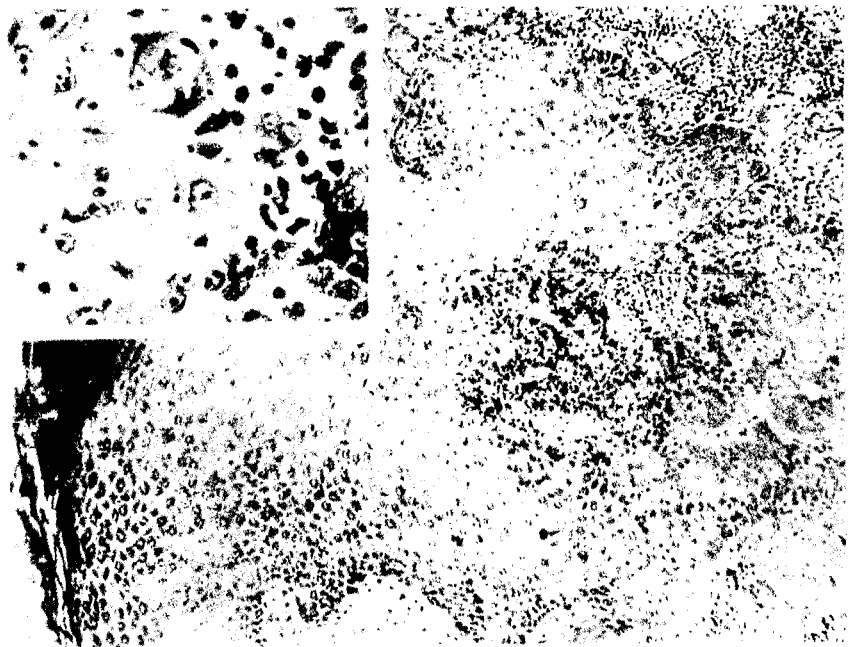


Рис. 112. Плоскоклеточный
рак кожи.



Рис. 113. Базально-клеточ-
ная карцинома кожи лица
с выраженной деструкцией
ткани.



Рис. 114. Микроскопическое строение базалиомы. Островки и тяжи опухолевых клеток инвазируют дерму.

ная акантотические тяжи. По периферии этих тяжей располагаются призматические клетки. В опухоли отсутствуют фигуры митозов, гигантские клетки, нет выраженной морфологической анаплазии. Она растет медленно, в течение многих месяцев и лет. Иногда имеет вид солидной массы, глубоко проникающей в дерму и глубже лежащие структуры, или кист, микрокист, окаймленных кератином. Некоторые опухоли пигментированы, так как их клетки содержат пигмент.

В ряде случаев опухоль мультицентрична. В большинстве случаев базалиома поддается успешному лечению. Лишь в трети случаев опухоль рецидивирует. Кератинизация базалиомы не меняет ее биологических свойств.

ОПУХОЛИ ИЗ МЕЛАНИНООБРАЗУЮЩЕЙ ТКАНИ

Источником развития этих опухолей и опухолеподобных образований являются меланоциты. К опухолеподобным образованиям относятся *пигментные невусы*, к истинным опухолям — *меланомы*.

ПИГМЕНТНЫЕ НЕВУСЫ

Пигментные невусы (родимое пятно) — это порок развития кожи, который характеризуется появлением пятен или образований, состоящих из невусных клеток. Невусы локализуются обычно там, где имеются меланоциты (кожа, слизистые оболочки, конъюнктива и сосудистый тракт глаз) и отличаются избыточным содержанием пигмента меланина. Они возникают при миграции меланобластов в эмбриональном периоде из гребешка нейроэктодермальной нервной трубки в базальный слой эпидермиса. Обычно при рождении невусы отсутствуют. Появляются в детском возрасте, достигают максимума в среднем возрасте. Число их колеблется от 10 до 40, обычно увеличивается в период полового созревания, под влиянием солнечной радиации и во время беременности.

Все невусы можно разделить на три основные категории: 1) простой приобретенный невус, часто встречающийся (обычная родинка); 2) редко встречающиеся невусы: врожденный гигантский пигментный невус, голубой невус, сложный невус (эпителиоидный и веретеночлесточный) и галоневус; 3) диспластический невус. Все перечисленные виды невусов могут стать источником развития опухоли, но наибольший риск представляют врожденный гигантский невус и диспластический невус.

Простой приобретенный невус появляется чаще в первые два десятилетия жизни. Располагается на коже лица, туловища, кистей. В его развитии выделяют три стадии. В *первой стадии* гнезда невусных клеток располагаются внутриэпителиально, в пределах базального слоя. Во *второй стадии* невус локализуется как внутриэпителиально, так и внутридермально. *Третья стадия* отличается исключительно внутридермальным расположением гнезд невусных клеток. Обычно внутридермальное расположение невуса наблюдается в возрасте старше 30 лет. В пожилом возрасте невус нередко подвергается регрессии, невусные клетки погружаются в глубь дермы с превращением их в мелкие округлые и отростчатые клетки.

Макроскопически родинка имеет вид плоского узелка от темно-коричневого до черного цвета с гладкой поверхностью, диаметр его не превышает 1 см. Микроскопически невусные клетки в виде гнезд округлой формы располагаются на границе эпидермиса и дермы, преимущественно в сосочковом слое дермы. Клетки отличаются округлой, вытянутой или полигональной формой с крупным овальным ядром. В ряде случаев гнезда невусных клеток располагаются в базальном слое эпидермиса и имеют четкие границы. С возрастом может наблюдаться их депигментация, в результате чего проис-

ходит их трансформация в узелки розового или телесного цвета.

Врожденный гигантский пигментный невус отличается большими размерами. Обычно он занимает значительную часть кожи туловища, лица, шеи, конечностей. Нередко имеет вид воротника, купальника или жилетки. Цвет пятна различен: грязно-серый, коричневый, черный. При микроскопическом исследовании кожи невусные клетки обнаруживаются в дерме, причем в верхних слоях ее они имеют овальную форму, ядра их округлой формы, темные, цитоплазма базофильная. В более глубоких слоях дермы невусные клетки мелкие, малочисленные и складываются в узкие тяжи и цепочки, разделенные соединительнотканными прослойками.

Сложный невус имеет шаровидную форму, плотную консистенцию, светло-коричневый, коричневый или черный цвет. Невусные клетки формируют гнезда различных размеров, располагающихся или на границе эпидермиса и дермы, или внутридермально (рис. 115). Гнезда невусов имеют четкие границы. В глубоких слоях невусные клетки приобретают вытянутую форму.

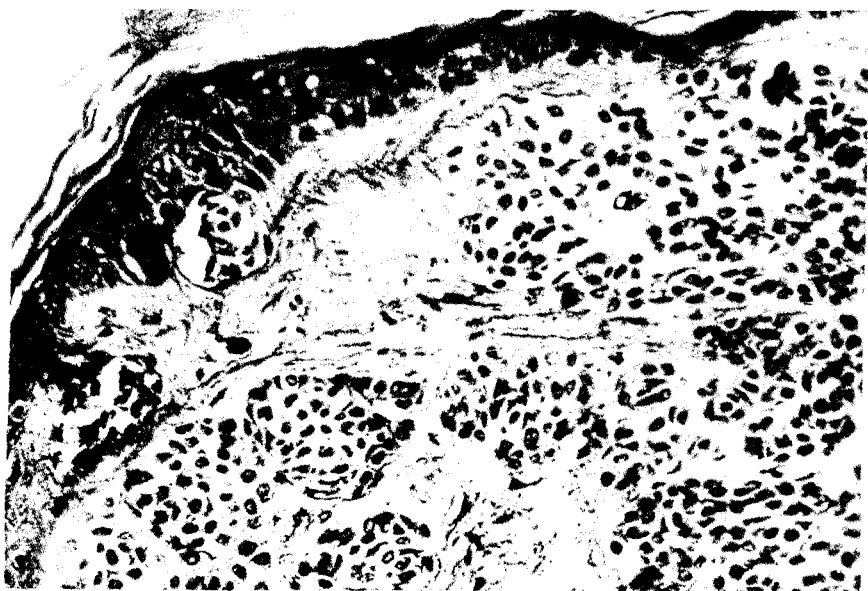


Рис. 115. Сложный невус. Гнезда невусных клеток обнаруживаются в дерме и на границе между дермой и эпидермисом.

Галоневус (болезнь Саттона) — внутридермальный невус, который часто сочетается с витилиго. Носит множественный характер, располагаясь главным образом на коже туловища, верхних конечностей, реже — на коже лица. Визуально галоневус представляет собой узелок красно-коричневого цвета округлой или овальной формы диаметром 4—5 см. Он слегка возвышается над кожей и часто окружен ободком светлой депигментированной кожи. Галоневус сочетается с гиперкератозом и акантозом. Невусные клетки имеют полигональную форму, пузырьковидное ядро. Однако наблюдаются и веретенообразные невусные клетки.

Голубой невус располагается преимущественно на коже лица, предплечий и кистей рук. Встречается главным образом у женщин. Голубой невус определяется в виде округлого, овального эластичного пятна или узелка, не возвышающегося над кожей. Имеет гладкую поверхность и четкие границы, диаметром от 4 мм до 2 см. Цвет невуса варьирует от голубовато-серого до темно-синего (отсюда и название). Невусные клетки располагаются глубоко в дерме в виде мелких скоплений. Клетки характеризуются веретенообразной формой, удлинненными ядрами и небольшой по объему цитоплазмой. Невусные клетки глубоких отделов дермы могут проникать в подкожную клетчатку.

Диспластический невус может развиваться *de novo* или из простого невуса, клетки которого не достигли зрелости. Диспластический невус — 1) более частый источник развития опухоли; 2) может встречаться у членов одной семьи («семейный диспластический невусный синдром»); 3) отличается по своему макро- и микроскопическому строению, трудно отличим от меланомы; 4) может локализоваться также в области кожи головы, ягодиц, молочных желез. Невус имеет диаметр более 1 см, границы его неправильные, цвет — от розового до темно-коричневого. По внешнему виду напоминает меланому. Невусные клетки могут располагаться только в базальном слое эпидермиса или одновременно внутридермально и внутриэпителиально. Гистологически диспластический невус отличается от простого приобретенного невуса появлением митозов в клетках, увеличением в них содержания меланина, клеточным атипизмом.

Говоря о невусах как возможном источнике развития меланомы, следует отметить: 1) риск развития опухоли значительно выше у индивидуумов с большим числом невусов; 2) меланомы могут развиваться *de novo*, и только в трети случаев источником развития опухоли могут стать невусы; 3) наибольшую опасность в этом плане представляют врожденный

гигантский пигментный невус, диспластический невус, особенно при «семейном диспластическом невусном синдроме».

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ЛЕНТИГО

Злокачественный лентиго занимает промежуточное положение между диспластическим невусом и поверхностно-распространяющейся меланомой. Малигнизированный лентиго чаще располагается на коже лица, но может возникать и на других участках тела, подверженных солнечной радиации. Имеет вид очага коричневого цвета с неровными контурами, напоминая веснушки. Атипические меланоциты локализуются внутридермально, радиарно по отношению к базальной мембране эпидермиса. Клетки variabelны по величине и форме (округлые, веретенообразные) и содержат крупные гиперхромные ядра. Цитоплазма богата меланином. В ряде случаев в дерме обнаруживаются макрофаги, нафаршированные меланином. Когда клетки становятся явно анаплазированными, они проникают в дерму, в которой появляется интенсивная инфильтрация из лимфоцитов и макрофагов. В этой стадии злокачественный лентиго напоминает поверхностно-распространяющуюся меланому.

МЕЛАНОМА

Меланома (меланобластома, меланокарцинома, меланосаркома, меланоцитомы) — одна из самых злокачественных опухолей, развивается из меланинообразующих клеток, отличается выраженной склонностью к метастазированию. Первичный очаг меланомы встречается на коже, реже — на слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта (полость рта, пищевод, анус), верхних дыхательных путей, в глазном дне, оболочках мозга. Меланома чаще развивается в возрасте 40—60 лет, может располагаться на любом участке кожи, но чаще наблюдается на открытых частях тела, подверженных действию солнечных лучей (нижние и верхние конечности, лицо). У лиц с физиологически выраженной пигментацией (негры, индусы) меланома локализуется обычно на участках кожи со слабо выраженной пигментацией (ладонь, стопа). Из факторов риска, способствующих развитию меланомы, кроме повышенной солнечной радиации, следует отметить солнечные ожоги, травмы невуса.

Патологическая анатомия. Меланома может обнаруживаться в виде папилломы, язвы или образования овальной или округлой формы. Содержание меланина в меланоцитах

различно. На основании морфологических и клинических особенностей выделяют две основные формы меланом: *поверхностно-распространяющуюся и узловую*. В зависимости от преимущественного направления роста опухоли в пределах кожи выделяют *фазы радиального и вертикального роста*. При радиальном росте опухолевые клетки растут по направлению к роговому слою эпидермиса и радиально в пределах эпителиального пласта. В редких случаях наблюдается пенетрация клеток в дерму. В фазе вертикального роста опухолевые клетки глубоко проникают в дерму, лентикулярный слой ее и подкожную клетчатку. Выявление фазы и характера роста меланом имеет большое клиническое значение, так как вертикальный рост меланомы свидетельствует о выраженной агрессии опухоли с развитием метастазов.

Поверхностно-распространяющаяся меланома характеризуется утолщением эпидермиса, гиперкератозом. Местами эпидермис замещен крупными атипичными меланоцитами со светлой цитоплазмой и гиперхромными ядрами. В отдельных опухолевых клетках определяются пылевидные включения пигмента, что характерно для фазы радиального роста опухоли. В фазе вертикального роста опухолевые меланоциты более мелкие, обнаруживаются в глубоких слоях дермы и подкожной клетчатке. Вокруг них умеренная лимфоплазмоцитарная инфильтрация

Узловая форма меланомы имеет вид сине-черного мягкого узла или бляшки, выступающего над кожей, диаметром от 1 до 3 см. Опухоль охватывает весь эпидермис, который иногда подвергается изъязвлению. Отличается наличием только фазы вертикального роста, при которой опухолевые меланоциты проникают в сосочковый и сетчатый слои дермы и подкожную клетчатку (рис. 116).

Клетки меланомы весьма переменны по форме и величине, среди которых выделяют четыре основных вида меланоцитов: 1) эпителиоподобные, содержащие крупные ядра, в светлой и объемной цитоплазме которых обнаруживается пигмент; 2) веретенообразные клетки, складывающиеся в пучки; 3) неусопоподобные клетки мелкие, округлой или овальной формы с гиперхромными ядрами; 4) баллонообразные клетки, отличающиеся мелкими гиперхромными ядрами.

В ряде случаев опухоль лишена пигмента. Узловая форма меланомы метастазирует лимфогенным и гематогенным путями, рано дает местные и отдаленные метастазы в коже и подкожной клетчатке. При гематогенной диссеминации наиболее часто поражаются легкие и печень.

При гистологическом исследовании выделяют пять различных стадий инфильтративного роста меланомы: в первой — опухоль располагается в пределах эпидермиса; во второй — опу-



Рис. 116. Нодулярная (узловая) форма меланомы Анаплазированные клетки инфильтрируют дерму.

холевые меланоциты проникают через базальную мембрану в сосочковый слой дермы; третья — характеризуется заполнением сосочкового слоя опухолевыми клетками, при этом они достигают сетчатого слоя, не проникая в него; четвертой — отмечается инвазия опухолевых клеток в сетчатый слой; пятая — отличается наличием опухолевых клеток в подкожной клетчатке.

В опухоли много митозов, отмечаются очаги кровоизлияний и некроза. При ее распаде в кровь выбрасывается большое количество меланина и промеланина, что ведет к меланиемии и меланинурии.

Большое клиническое значение имеет ранняя диагностика меланомы на той стадии, когда опухолевые клетки не пенетрируют базальную мембрану и отсутствуют метастазы.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Абдуллаходжаева М. С., Полякова Г. А.* Патология пересадки почки.— Ташкент: Медицина, 1988.
- Абдуллаходжаева М. С.* Принципы организации патологоанатомической службы.— Ташкент: Медицина, 1989.
- Авцын А. П.* Введение в географическую патологию.— М.: Медицина, 1987.
- Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С.* Микроэлементы.— М.: Медицина, 1991.
- Давыдовский Н. В.* Общая патология человека.— М.: Медицина, 1995.
- Саркисов Д. С., Пальцев М. А., Хитров Н. К.* Общая патология человека.— М.: Медицина, 1995.
- Струков А. И., Серов В. В.* Патологическая анатомия.— М.: Медицина, 1993.
- Цинзерлинг А. В.* Этиология и патогенез острых респираторных инфекций.— Л.: Медицина, 1977.
- Akkerman H.P.* Surgery pathology.— New-York — London — Tokyo, 1995.
- Burkit H., Lowe J.* Basic Histopathology.— New-York — Madrid — Tokyo, 1996.
- Guttman R.D., Bach F. N., Clamen H. N. et al.* Ummunology.— Michigan, 1995.
- Gavan A.D., Macfarlane P., Callander R.* Pathology illustrated.— Edinburg — London — Madrid — New-York, 1995.
- Kumar V., Cotran R., Robbins S.* Basic Pathology.— Dallas — Boston, 1992.
- Livolsi I., Merino M., Brooks J.* Pathology.— National Medical Series from Williams, 1991.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

- Абсцесс 209
- Авитаминозы 449
- Агаммаглобулинемия, швейцарский тип 274
- Адаптация клетки 23, 51
- Аденовирусная инфекция 316
- Акаталаземия 53
- Актиномикоз 386
- Алгид холерный 347
- Альбинизм 87, 425
- Альтерация клетки 23, 24
- Альтерация тканей и органов 56, 230
- Амебиаз кишечника 390
- Амилоид 63
 - физические свойства амилоида 63
 - химическая природа 63
- Амилоидоз 62
 - вторичный, приобретенный 66
 - генерализованный 65
 - классификация 65
 - локальный 67
 - наследственный 66
 - первичный, идиопатический 66
 - старческий 65
 - печени 71
 - почки 69
 - селезенки 70
 - сердца 71
 - эндокринных желез 71
- Анасарка 177
- Ангиома 527
- Ангиосаркома 529
- Антигены 230
 - аутологичные 230
 - гомологичные 230
 - экзогенные 230
- Антигены главного комплекса гистосовместимости 227
- Антракоз 472
- Апоптоз 50

- Асбестоз 475
- Аспергиллез 387
 - внутриутробный 387
 - генерализованная форма 387
 - гнойный 387
 - мицетома 388
 - негнойный 387
- Асцит 177
- Атрофия 51, 119
 - дисфункциональная 121
 - клетки 51
 - местная 121
 - нейротическая 121
 - общая 120
 - от воздействия химических факторов 123
 - от воздействия физических факторов 122
 - от давления 123
 - от недостатка кровоснабжения 122
 - патологическая 120
 - физиологическая 113
- Аутоиммунные болезни 248
- Аутолиз 111
- Аутопсия 5
- Аутофагоцитоз 49

Б

- Базально-клеточная карцинома 536
- Белковая недостаточность 447
- Бериллиоз 476
- Билирубин 51
- Биопсия 6
 - аспирационная 7
 - инцизионная 7
 - пункционная 7
 - эндоскопическая 7
- Болезнь(и) 12
 - Андерсена 428
 - аутоиммунные 248

- бери-бери 460
- биологическое значение 18
- бронзовая 83
- вибрационная 478
- Вильсона 425
- врожденные 409
- Гирке 427
- Гоше 430
- Дауна 442
- инфекционные 302
- Кешана 469
- классификация 18
- Кори 428
- Мак-Ардле 428
- Марфана 415
- наследственные 409
- Ниманна-Пика 432
- определение 12
- пероксисомные 50
- Помпе 427
- профессиональные 470
- Реклинггаузена 417
- Саттона 541
- семейные 409
- Тея — Сакса 433
- ультраструктурные основы 50

В

- Вирусы 29, 304
- гепатита В 496
 - герпеса 495
 - папилломы человека 495
 - Т-клеточного лейкоза 494
 - цитомегаловирус 318
 - Эпштейна — Барра 495
- Висцеральные микозы 384
- Витамины, недостаточность 450
- А 450
 - В₁ 459
 - В₂ 461
 - В₃ 463
 - В₆ 462
 - В₁₂ 464
 - С 465
 - D 453
 - E 457
 - К 458
- Витилиго 89
- Воспаление 183
- геморрагическое 211
 - гистиоцитарная воспалительная реакция 212
 - гнилостное 211
 - гнойное 208

- гранулематозное 214
- интерстициальное 212
- катаральное 205
- клинические симптомы 218
- острое 184
- серозное 204
- периваскулярное 212
- фибринозное 206
- хроническое 199

Г

- Галактоземия 424
- Гангрена 102
- анаэробная 103
 - влажная 103
 - сухая 102
- Гастроэнтерит холерный 347
- Гемангиома капиллярная 528
- Гемангиоэндотелиома 529
- Гематома 130
- Гемоглобиногенные пигменты 76
- билирубин 78
 - гематопорфирин 80
 - гемосидерин 77
 - малярийный 81
- Гемостаз 142
- Гемохроматоз 78
- Гены 407
- доминантные 411
 - рецессивные 411, 421
 - сцепленные с X-хромосомой 437
- Гетерофагоцитоз 49
- Гиалиноз 59
- соединительной ткани 61
 - сосудов 59
- Гибернома 532
- Гидроперикардиум 137
- Гидроторакс 177
- Гипервитаминоз 449
- Гиперемия артериальная 130
- ангионевротическая 130
 - вакантная 131
 - венозная 131
 - — местная 131
 - — общая 131
 - воспалительная 131
 - коллатеральная 130
 - после анемии 130
- Гиперплазия 124
- Гипертрофия 113
- викарная 117
 - истинная 119
 - клетки 52
 - компенсаторная 114

- ложная 119
- нейрогуморальная 117
- физиологическая 114
- Гипертрофические разрастания 117
- Гиповитаминоз 449
- Гипоксия 24
- Гликогенозы 427
- Гломус-ангиома 529
- Гниение 112
- Гранулематоз Вегенера 271
- Гранулемы 214
 - иммунные 214
 - инородного тела 214
 - микотические 364, 385
 - саркоидозные 216
 - сифилитические 216, 379
 - туберкулезные 215, 370, 372, 361
- Грипп 312

Д

- Дегидратация 181
- Делеция 441
- Дерматомикозы 383
- Десмоид 523
- Диapedез 138
- Диатез 139
- Дизентерия 340
 - стадия катарального воспаления 341
 - стадия образования язв 343
 - стадия фибринозного воспаления 341
- Дисплазия 126
- Диспрогенноз стромально-сосудистый 54
 - амилоидоз 60
 - гиалиноз 57
 - набухание мукоидное 57
 - набухание фибриноидное 56
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) 157
- Дистрофия клетки 36
 - белковая 37
 - гиалиново-капельная 39
 - жировая 41
 - гидрическая 35
 - минеральная 87
 - роговая 46
 - углеводная 40
- Дистрофия тканей и органов 56
 - белковая 56
 - смешанные белковые 75
 - стромально-сосудистая 56
- Дифтерия 321

Ж

- Железо, недостаточность 469
- Желтуха 82
 - надпеченочная 82
 - печеночная 83
 - подпеченочная 83
- Жировая дистрофия клетки 41
 - печени 43
 - почек 44
 - сердца 44
- Жиры нейтральные, обменные нарушения 73

И

- Иммунитет трансплантационный 244
- Иммунная система 222
 - антигенпредставляющие клетки 226
 - антигены главного комплекса гистосовместимости 227
 - В-лимфоциты 224
 - естественные киллерные клетки 226
 - макрофаги 225
 - Т-лимфоциты 223
 - цитокинины 227
- Иммунные комплексы 238
- Иммунодефицитные состояния 272
 - вторичные 277
 - первичные 273
- Иммунопатологические процессы 222
- Инверсия 441
- Инфаркт 104
 - белый с геморрагическим венчиком 105
 - геморрагический 100
 - ишемический 104
 - кишечника 107
 - легких 106
 - миокарда 106
 - мозга 106
 - почек 106
 - селезенки 107
- Инфекционные болезни 302
 - вызываемые бактериями 305
 - — вирусами 304, 311
 - — патогенными грибами 305
 - — простейшими 306

К

- Кальций, нарушения обмена 91
- Камнеобразование 96
- Кандидоз 384

— кандидозный сепсис 385
— хронический гранулематозный кандидоз 386
Карниотип 382
Кахексия раковая 120
— алиментарная 120
— дисгормональная 121
— церебральная 121
Квашинкор 447
Кессонная болезнь 479
Кистозный фиброз 421
Клетки антигенпредставляющие 267
— лабильные 285
— перманентные 286
— Пирогова — Лангханса 214
— стабильные 285
Кокцидиоз 388
Компенсаторные процессы 15
Корсаковский психоз 461
Корь 320
Кровоизлияние диапедезное 131
Кровотечения внутренние 30
— наружные 130
Ксерофтальмия 451

Л

Лейкодерма 89
Лейомиома 525
Лейомиосаркома 525
Лейшманиоз 396
— висцеральный 399
— кожный 397
Лентиго злокачественный 542
Лизосомальные болезни накопления 429
Лизосомы 50
Лимфаденит туберкулезный 363
Лимфангит туберкулезный 363
Лимфангиома кавернозная 528
Липидогенные пигменты 85
Липома 523
Липоматоз 77
Липосаркома 524
Литогенез 92
Лучевая болезнь 483
— желудочно-кишечная форма 483
— костномозговая форма 483
— церебральная 484

М

Малокровие 136
— ангиоспастическое 136
— в результате перераспределения крови 136

— компрессионное 136
— обтурационное 136
Малярия 389
— овале 390
— трехдневная 390
— тропическая 390
— четырехдневная 390
Маразм 448
Мозоль костная 294
— соединительнотканная 293
Медиаторы острого воспаления 185
— брадикинин 187
— гистамин 187
— лейкотриены 188
— плазменные протеазы 187
— простагландины 188
— серотонин 187

Медь, недостаточность 468

Меланин 86

Меланоз 87

— местный 87

— общий 87

Меланома 542

— поверхностно-распространяющаяся 543

— узловатая 543

Маллори тельца 52

Метаплазия 125

Микозы 383

— висцеральные 384

— дерматомикозы 383

Микроэлементозы 467

Миксома 523

Моноцитарно-фагоцитарная система 223, 217, 239

Морфогенез 17

Мочекислый диатез 90

Мочекислый инфаркт 91

Мукоидное набухание 57

Мукополисахаридозы 434

Мутация 408

Н

Нарушения кровообращения 128

— артериальная гиперемия 130

— венозная гиперемия 131

— диапедезные кровоизлияния 138

— диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) 157

— кровотечения и кровоизлияния 137

— малокровие 136

— плазморрагия 140

— стаз 141

- тромбоз 142
 - шок 160
 - эмболия 151
 - Нарушения обмена кальция 91**
 - нейтральных жиров 73
 - нуклеопротеидов 89
 - хромопротеидов 75
 - Нарушение питания 33, 446**
 - Наследственные болезни 407**
 - с аутосомно-доминантным типом наследования 412, 415
 - с аутосомно-рецессивным типом наследования 411
 - лизосомальные болезни накопления 429
 - моногенные 411
 - полигенные 410
 - с рецессивным и доминантным типом наследования 412
 - хромосомные 438
 - Невус 87, 539**
 - врожденный гигантский 540
 - голубой 541
 - диспластический 541
 - пигментный 539
 - простой приобретенный 539
 - сложный 540
 - Некроз 98**
 - аллергический 99
 - восковидный (ценкеровский) 101
 - клетки 47
 - коагуляционный 101
 - колликвационный 102
 - нейрогенный 99
 - сосудистый 99
 - токсический 99
 - травматический 99
 - ферментативный жировой 102
 - фибриноидный 56
 - Неоплазия 487**
 - Нефрит волчаночный 257**
- О**
- Обезвоживание 181**
 - Обызвествление внутриклеточное 90**
 - дистрофическое 90
 - метаболическое 89
 - экстрацеллюлярное 90
 - Опухоли 486, 487**
 - биологические свойства 514
 - доброкачественные 502
 - злокачественные 502
 - из меланинообразующей ткани 538
 - из мышечной ткани 525
 - из соединительной, жировой и глисеобразующей тканей 522
 - из сосудов 527
 - из хрящевой ткани 532
 - из эпителия 527
 - инвазивность 506
 - классификация 520
 - метастазирование 507
 - молекулярные основы канцерогенеза 489
 - прогрессия 504
 - строение 497
 - Ороговение патологическое 39**
 - Особо опасные инфекции 345**
 - Остеомаляция 453**
 - Остеохондрома 532**
 - Острые респираторные вирусные инфекции 312**
 - Ожирение 73**
 - сердца 76
 - Отек(и) 177**
 - гипоонкотические 179
 - застойные 179
 - идиопатические 180
 - кахектические 180
 - лимфатические 179
 - мембраногенные 179
 - нефротические 180
- П**
- Папиллома 534**
 - Парагрипп 314**
 - Патогенез 14**
 - Патоморфоз 17**
 - Пеллагра 463**
 - Петехии 130**
 - Петрификация 93**
 - Пигменты 80**
 - билирубин 81
 - гематопорфирины 84
 - гемосидерин 80
 - липофусцин 85
 - малярийный 84
 - меланин 86
 - Плазморрагия 140**
 - Плесневые микозы 387**
 - Плоскоклеточный рак 535**
 - Пневмокониизы 471**
 - Пневмония 280**
 - вирусная 293, 295, 296
 - интерстициальная 295
 - микобактериальная 280
 - пневмоцистная 280
 - цитомегаловирусная 280
 - Подагра 89**
 - Предопухоловые процессы 487**

Пролежень 103
Протеиногенные пигменты 86
Противосвертывающая система 148
Профессиональные болезни 470
— вызываемые промышленной пылью 471
— — промышленными химическими ядами 470
— связанные с воздействием физических факторов 477
— — — ионизирующего излучения 480
— — — производственного шума 479
— — — электромагнитных волн 480

Р

Рабдомиома 525
Рабдомиосаркома 526
Рак кожи 535
Рак на месте 535
Раны, заживление 290
— натяжением вторичным 290
— натяжением первичным 290
Рахит 453
Реакция гиперчувствительности 231
— второго типа 236
— первого типа 231
— третьего типа 238
— четвертого типа 242
Реакция отторжения трансплантата 244
— острая 246
— сверхострая 246
— хроническая 247
Ревматоидный артрит 260
Регенерация 284
— костной и хрящевой ткани 293
— крови и сосудов 296
— механизм регенерации 296
— мягких тканей 290
— патологическая регенерация 300
— репаративная 287
— соединительной ткани 288
— факторы, влияющие на регенерацию 299
— физиологическая 287
— эпителия 288
Респираторно-синцитиальная инфекция 317

С

Сальмонеллез 338
Саркома 524
Саркома Капоши 281,530

Саркома Юинга 534
Свертывающая система 146
— внешняя 139
— внутренняя 139
Селен, недостаточность 469
Секвестр 103
Селективный дефицит иммуноглобулина А 275
Сепсис 400
— акушерско-гинекологический 404
— анаэробный 406
— ангиогенный 405
— гнилостный 406
— кандидозный 385
— криптогенный 404, 405
— отогенный 404
— риногенный 405
— септикопиемия 403
— септицемия 402
— стафилококковый 405
— стоматогенный 405
— стрептококковый 405
— терапевтический 404
— тонзиллогенный 405
— урологический 404
— хирургический 404
Сибирская язва 355
— кишечная форма 358
— кожная форма 356
— легочная форма 357
Силикатозы 475
Силикоз 473
Синдром Вискотта — Олдрича 276
— Блума 441
— Верника 460
— Гунтера 436
— Гурлера 435
— Клайнфелтера 443
— Пламмера—Винсона 469
— Хигаси 51
— Целлевегера 53
— Шерешевского — Тернера 444
— Элерса — Данлоса 37, 468
— Ди Джорджи 274
— синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) 277
Сифилис 377
— висцеральный 380
— врожденный 382
— вторичный период 379
— первичный период 378
— третичный период 379
Системная красная волчанка 252
Системная иммунокомплексная болезнь 238
Скарлатина 327
Склеродермия системная 264

Слоновость 118

Смерть 108

— биологическая 109

— естественная 108

— клиническая 109

— от болезни 109

Сосудистый феномен 189

Спленомегалия малярийная 392

Спондилит туберкулезный 370

Стаз 133

Сустав ложный 295

Т

Тезауризмозы 309

Телеангиэктазии 531

Тиф брюшной 331

Тифоид холерный 349

Транслокация 441

Тромб(ы) 151

— артериальный 151

— венозный 152

— гиалиновый 151, 154, 158

— локализованный 154

— морантические 154

— прогрессирующий 154

— септические 154

— смешанный 144

Тромбогенез 149

Тромбоз 142

Тромбоциты 145

Тромбоэмболия 161

Трупное окоечение 110

Трупные пятна 110

Туберкулез 367

— вторичный 370

— гематогенный 367

— инфильтративный 372

— костей и суставов 368

— острый кавернозный 373

— острая казеозная пневмония 373

— острый очаговый 371

— первичный 363

— первичный туберкулезный комплекс 363

— половых органов 370

— фиброзно-кавернозный 375

— фиброзно-очаговый 378

У

Узелковый периартерит 269

Ф

Фагоцитоз 191

— завершённый 197

— незавершённый 197

Факторы роста 279

Фенилкетонурия 423

Феномен Артюса 240

Фибриноидное набухание 58

Фиброма 522

Фибросаркома 524

Флегмона 198

Х

Хемотаксис 194

Холера 345

— азиатская 345

— Эль-Тор 345

Хондросаркома 533

Хромопрогенды, обмен, нарушения 75

Хромосомные болезни 438

Хромосомы 438

— аномалии структуры 441

— делеция 441

— инверсия 441

— нарушения числа 439

— структурная перестройка 441

— транслокация 441

Ц

Цинга 465

Цинк, недостаточность 467

Цитомегаловирусная инфекция 318

Цитоскелет 51

Ч

Чума 349

— бубонная 351

— вторичная чумная пневмония 353

— кожная 351

— первичная кишечная форма 354

— первичная легочная чума 353

— септическая форма 354

Ш

Шок 170

— анафилактический 176

— бактериальный 176

— гемотрансфузионный 176, 172

— гиповолемический 176, 172

— кардиогенный 176, 172

— травматический 170

Э

Экологическая патология 446

Эксикоз 181

Экхимозы 130

Эмболия 159

— бактериальная 169

— воздушная 166

— газовая 167

— жировая 164

— инородными телами 170

— парадоксальная 160

— паразитами 169

— прямая 160

— ретроградная 160

— тканевая 168

— тромбоемболия 161

Эндокардит Либмана — Сакса 256

Энтерит холерный 347

Энхондрома 532

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Введение	4
Содержание и задачи патологической анатомии	4
Методы патологической анатомии	5
Краткие исторические данные	7
История развития патологической анатомии в Узбекистане	9
Общее учение о болезни	12
Определение болезни	12
Этиология	13
Патогенез	14
Компенсаторные процессы	15
Морфогенез	17
Патоморфоз	17
Классификация болезней	18
Биологическое значение болезни	19
Альтерация и адаптация клетки	21
Альтерация клетки	24
Причины и механизм повреждения клетки	24
Гипоксия	24
Химические соединения и лекарственные препараты	27
Физические факторы	28
Биологические факторы	30
Иммунные реакции	33
Генетические нарушения	33
Нарушения питания	33
Старение	34
Морфология обратимого и необратимого повреждения клетки	35
Дистрофия клетки	36
Белковая дистрофия	37
Жировая дистрофия	41
Углеводная дистрофия	46
Некроз	47
Адаптация клетки	51
Атрофия	51
Гипертрофия	52
Ультраструктурные основы болезни	53

Альтерация тканей и органов	56
Дистрофии	56
Стромально-сосудистые дистрофии	56
Белковые дистрофии	56
Мукоидное набухание	57
Фибриноидное набухание	58
Гиалиноз	59
Амилоидоз	62
Жировые дистрофии	73
Нарушение обмена нейтральных жиров	73
Нарушение обмена холестерина и его эфиров	78
Углеводные дистрофии	78
Слизистая дистрофия	78
Смешанные белковые дистрофии	78
Нарушение обмена хромопротеидов	78
Гемоглибиногенные пигменты	79
Липидогенные пигменты	85
Протеиногенные пигменты	86
Нарушение обмена нуклеопротеидов	89
Нарушение обмена кальция	91
Нарушение содержания кальция в костях	92
Обызвествление мягких тканей	93
Камнеобразование	96
Некроз	98
Смерть	108
 Процессы адаптации и компенсации	 113
Гипертрофия	113
Физиологическая гипертрофия	114
Компенсаторная гипертрофия	114
Викарная гипертрофия	117
Нейрогуморальная гипертрофия	117
Гипертрофические разрастания	117
Слоновость	118
Атрофия	119
Физиологическая атрофия	119
Патологическая атрофия	120
Общая атрофия	120
Местная атрофия	121
Гиперплазия	124
Метаплазия	125
Дисплазия	126
 Нарушения кровообращения и лимфообращения	 128
Нарушения кровообращения, связанные с изменением кровенаполнения	130
Артериальная гиперемия	130
Венозная гиперемия	131
Малокровие	136
Нарушения кровообращения, связанные с повреждением сосудистой стенки и изменением ее проницаемости	137
Кровотечения и кровоизлияния	137
Диapedезные кровоизлияния	138
Плазморрагии	140

Нарушения гемостаза и реологических свойств крови	141
Стаз	141
Тромбоз	142
Гемостаз	142
Тромбогенез	149
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови	157
Эмболия	159
Тромбоэмболия	161
Жировая эмболия	164
Воздушная эмболия	166
Газовая эмболия	167
Тканевая эмболия	168
Бактериальная эмболия	169
Эмболия паразитами	169
Эмболия инородными телами	170
Последствия эмболии	170
Шок	170
Нарушения содержания тканевой жидкости	176
Отек	177
Дегидратация	181
Воспаление	183
Острое воспаление	184
Этиология и патогенез	184
Медиаторы острого воспаления	185
Сосудистый феномен	189
Хемотаксис	194
Фагоцитоз	196
Активация лейкоцитов и вторичное повреждение тканей	198
Хроническое воспаление	199
Этиология и патогенез	199
Морфология острого и хронического воспаления	204
Серозное воспаление	204
Катаральное воспаление	205
Фибринозное воспаление	206
Гнойное воспаление	208
Гнилосное воспаление	211
Геморрагическое воспаление	211
Гистиоцитарная воспалительная реакция	212
Интерстициальное и периваскулярное воспаление	212
Гранулематозное воспаление	214
Роль лимфатической, лимфоидной, мононуклеарно-фагоцитарной систем в развитии воспаления	216
Клинические симптомы острого и хронического воспаления	218
Иммунопатологические процессы	222
Иммунная система	222
Т- лимфоциты	223
В- лимфоциты	224
Макрофаги	225
Естественные киллерные клетки	226
Антигенпредставляющие клетки	226
Цитокинины	227
Антигены главного комплекса гистосовместимости	227
Альтерация тканей иммунной природы	230
Первый тип реакции гиперчувствительности	231

Второй тип реакции гиперчувствительности	235
Третий тип реакции гиперчувствительности	237
Четвертый тип реакции гиперчувствительности	241
Отторжение трансплантата	244
Аутоиммунные болезни	248
Системная красная волчанка	252
Ревматоидный артрит	260
Системная склеродермия	264
Узелковый периартериит	269
Гранулематоз Вегенера	271
Иммунодефицитные состояния	272
Первичные иммунодефицитные состояния	273
Болезнь Брутона	273
Синдром Ди Джорджи	274
Тяжелый комбинированный иммунодефицит	274
Селективный дефицит иммуноглобулина А	275
Синдром Вискотта — Олдрича	276
Вторичные иммунодефицитные состояния	277
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)	277
Регенерация	284
Физиологическая регенерация	287
Репаративная регенерация	287
Регенерация эпителия	288
Регенерация соединительной ткани	288
Регенерация мягких тканей	290
Регенерация костной и хрящевой ткани	293
Регенерация крови и сосудов	296
Механизм регенерации	296
Факторы, влияющие на регенерацию	299
Патологическая регенерация	300
Инфекционные болезни	302
Этиология и патогенез	303
Болезни, вызываемые вирусами	311
Острые респираторные вирусные инфекции	312
Грипп	312
Парагрипп	314
Аденовирусная инфекция	316
Респираторно-синцитиальная инфекция	317
Цитомегаловирусная инфекция	318
Корь	320
Болезни, вызываемые бактериями	321
Дифтерия	321
Скарлатина	327
Брюшной тиф	331
Сальмонеллез	338
Дизентерия	340
Особо опасные инфекции	345
Холера	345
Чума	349
Сибирская язва	355
Туберкулез	360
Первичный	363
Гематогенный	367
Вторичный	370

Сифилис	377
Висцеральный	380
Врожденный	382
Болезни, вызываемые патогенными грибами	383
Дерматомикозы	383
Висцеральные микозы	384
Кандидоз	384
Актиномикоз	386
Плесневые микозы	387
Кокцидиоз	388
Болезни, вызываемые простейшими	389
Малярия	389
Амебиаз кишечника	393
Лейшманиоз	396
Кожный	397
Висцеральный	399
Сепсис	400
Наследственные болезни	407
Полигенные болезни	410
Многочисленные болезни	411
Патогенез	412
Болезни с аутосомно-доминантным типом наследования	415
Болезнь Марфана	415
Семейная гиперхолестеринемия	416
Множественный нейрофиброматоз	417
Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования	421
Кистозный фиброз	421
Фенилкетонурия	423
Галактоземия	424
Альбинизм	425
Болезнь Вильсона (гепатоцеребральная дистрофия)	425
Гликогенозы	427
Лизосомальные болезни накопления	429
Болезнь Гоше	430
Болезнь Ниманна — Пика	432
Болезнь Тея — Сакса	433
Мукополисахаридозы	434
Болезни с рецессивным и доминантным типом наследования, сцепленные с X-хромосомой	437
Болезни с различными типами наследования	437
Хромосомные болезни	438
Болезнь Дауна	442
Синдром Клайнфелтера	443
Синдром Шерешевского — Тернера	444
Экологическая патология	446
Нарушение питания	446
Белковая недостаточность	447
Квашиоркор	447
Маразм	448
Гиповитаминоз и гипертитаминоз	449
Витамин А	450
Витамин D	453
Витамин E	457
Витамин K	458

Витамин В ₁	459
Витамин В ₂	461
Витамин В ₆	462
Витамин В ₃	463
Витамин В ₁₂	464
Витамин С	465
Микроэлементозы	467
Профессиональные болезни	470
Болезни, вызываемые промышленными химическими ядами	470
Болезни, вызываемые промышленной пылью (пневмокониозы)	471
Антракоз	472
Силикоз	473
Силикатозы	475
Бериллиоз	476
Болезни, связанные с воздействием физических факторов	477
Вибрационная болезнь	478
Кессонная болезнь	479
Болезни, возникающие при воздействии производственного шума	479
Болезни, связанные с воздействием электромагнитных волн	480
Болезни, возникающие под воздействием ионизирующих излучений	480
Опухоли	486
Неоплазия и предопухолевые процессы	487
Этиология и патогенез	489
Молекулярные основы канцерогенеза	489
Химический канцерогенез	489
Радиационный канцерогенез	492
Вирусный канцерогенез	494
Строение опухолей	497
Особенности доброкачественных и злокачественных опухолей	502
Скорость роста и прогрессия опухолей	504
Экспансивный и инфильтрирующий рост опухоли	505
Инвазивность опухоли	506
Метастазирование	507
Биологические свойства опухолевых клеток	514
Влияние опухолей на организм	519
Классификация опухолей	520
Опухоли мезенхимального происхождения	522
Опухоли из соединительной, жировой и слизиобразующей тканей	522
Опухоли из мышечной ткани	525
Опухоли сосудов	527
Ангиомы	527
Кавернозная ангиома	527
Кавернозная лимфангиома	528
Капиллярная гемангиома	528
Гемангиоэндотелиома и ангиосаркома	529
Гломус-ангиома	529
Саркома Капоши	530
Классическая форма	530
Эндемическая	530
Эпидемическая	530
Ятрогенная	531
Телеангиэктазии	531
Опухоли из хрящевой ткани	532
Остеохондрома	532
Энхондрома	532

Хондросаркома	533
Костномозговые опухоли	534
Саркома Юинга	534
Эпителиальные опухоли без специфической локализации	534
Опухоли из меланинообразующей ткани	538
Пигментные невусы	539
Злокачественный лентиго	542
Меланома	542
Рекомендуемая литература	545
Предметный указатель	546

Учебная литература

МАЛИКА САМАТОВНА АЪДУЛЛАХОДЖАЕВА,
доктор медицинских наук, профессор

ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Часть I

Зав. редакцией *Е. П. Рассказова*

Редактор *В. Н. Рыбакова*

Художественный редактор *М. Эргашева*

Технический редактор *В. В. Мещерякова*

Корректор *А. Михайлова*

ИБ 2250

Сдано в набор 23.07.96. Подписано в печать 03.02.97. Формат 60×90¹/₁₆ Бумага тип. № 1. Печать офсетная. Гарнитура литературная. Усл. печ. л. 35,0. Усл. кр. отт. 35,25. Уч. изд. л. 35,71. Изд. № 18—96. Заказ № 7353. Тираж 5000 экз. Цена договорная.

Издательство медицинской литературы имени Абу Али ибн Сино Государственного комитета по печати Республики Узбекистан, 700129, Ташкент, Навои, 30.

Арендное предприятие Ташкентского полиграфического комбината.
700129, Ташкент, ул. Навои, 30.