

Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Куижева Саида Казбековна
Должность: Ректор
Дата подписания: 10.07.2019 11:11:51
Уникальный программный ключ:
71183e1134ef9cfa9b206d480771b5c1e975e6f

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«МАЙКОПСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра терапевтических дисциплин

МАЛОВА И.Ю.

ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О ДИСТРОФИЯХ

Учебно-методическое пособие
для студентов медицинских вузов, ординаторов и врачей

Майкоп – 2014

УДК 616.007.17 (07)
ББК 54.15
М-19

Р е ц е н з е н т —
Заведующий кафедрой морфологических дисциплин,
кандидат мед. наук, доцент **Савенко В.О.**

М-19

ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О ДИСТРОФИЯХ. Учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов, ординаторов и врачей. — Майкоп: изд-во МГТУ, 2014. — 60 с.

В учебном пособии рассматриваются вопросы классификации и морфогенетические механизмы развития дистрофий: паренхиматозных, стромально-сосудистых и смешанных.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских ВУЗов, обучающихся по специальностям "Лечебное дело", "Педиатрия", "Медико-профилактическое дело" и "Фармация" для подготовки к занятиям по морфологическим и клиническим дисциплинам

За стилистику и орфографию ответственность несет автор.

© Майкоп: МГТУ, 2014

1. ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О ДИСТРОФИЯХ

Дистрофия – это патологический процесс, который является следствием нарушения обменных процессов, при этом происходит повреждение структур клетки и появление в клетках и тканях организма веществ, которые в норме не определяются.

Классификация дистрофий.

В зависимости от преобладания морфологических изменений в специализированных клетках или строме и сосудах:

- А) клеточные (паренхиматозные);
- Б) стромально-сосудистые (мезенхимальные);
- В) смешанные (наблюдаются в паренхиме и в соединительной ткани).

В зависимости от вида нарушенного обмена:

- А) белковые (диспротеинозы);
- Б) жировые (липидозы);
- В) углеводные;
- Г) минеральные.

По масштабу распространенности процесса:

- А) местные (локализованные);
- Б) Общие (генерализованные).

В зависимости от происхождения:

- А) приобретенные;
- Б) наследственные.

Морфогенетические механизмы дистрофий.

1. **Трансформация** – это способность одних веществ преобразовываться в другие, имеющие сходное строение и состав. Например, данной способностью обладают углеводы, трансформируясь в жиры.

2. **Инфильтрация** – это способность клеток или тканей наполняться избыточным количеством разнообразных веществ. Существует два типа инфильтрации. Для инфильтрации первого типа характерно, что клетка, которая участвует в нормальной жизнедеятельности, получает избыточное количество какого-либо вещества. Через некоторое время наступает предел, когда клетка не может переработать, ассимилировать этот избыток. Для инфильтрации второго типа характерно понижение уровня жизнедеятельности клетки, в результате они не справляется даже с нормальным количеством вещества, поступающего в нее.

3. **Декомпозиция** – характеризуется распадом внутриклеточных и внутритканевых структур. Происходит распад белково-липидных комплексов, которые входят в состав мембран органелл. В мембране белки и липиды находятся в связанном состоянии, и поэтому они не видны. Но при распаде мембран они образуются в клетках и становятся заметными под микроскопом.

4. **Извращенный синтез** – происходит образование в клетке аномальных чужеродных веществ, которые при нормальном функционировании организма не образуются. Например, при амилоидной дистрофии в клетках происходит синтез аномального белка, из которого затем образуется амилоид. У больных хроническим алкоголизмом в клетках печени (гепатоцитах) начинает происходить синтез чужеродных белков, из которых в дальнейшем формируется так называемый алкогольный гиалин.

Для различных видов дистрофий характерно свое нарушение функции ткани. При дистрофии расстройство бывает двояким: количественным, со снижением функции, и качественным, с извращением функции, т.е. появляются черты, несвойственные нормальной клетке.

Примером такой извращенной функции является появление в моче белка при заболеваниях почек, когда имеются дистрофические изменения почки, или изменения печеночных проб, появляющиеся при заболеваниях печени, а при заболеваниях сердца – изменение сердечных тонов.

2. ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ДИСТРОФИИ

Паренхиматозные дистрофии делятся на белковые, жировые и углеводные.

2.1. Белковые дистрофии

Белковая дистрофия – это дистрофия, при которой нарушается белковый обмен. Процесс дистрофии развивается внутри клетки. Среди белковых паренхиматозных дистрофий выделяют зернистую, гиалиново-капельную, гидропическую и роговую дистрофии.

При **зернистой дистрофии** во время гистологического исследования в цитоплазме клеток можно увидеть белковые зерна. Зернистая дистрофия поражает паренхиматозные органы: почки, печень и сердце. Это дистрофия получила название мутное или тусклое набухание. Это имеет связь с макроскопическими особенностями. Органы при данной дистрофии становятся слегка набухшими, а поверхность при разрезе смотрится тусклой, мутной, как бы «ошпаренная кипятком». Способствует развитию зернистой дистрофии несколько причин, которые можно разделить на две группы: инфекции и интоксикации.

Почка, пораженная зернистой дистрофией, увеличивается в размерах, становится дряблой, может быть определена положительная проба Шорра (при приведении друг к другу полюсов ткань почки рвется). На разрезе ткань тусклая, границы мозгового и коркового вещества смазаны или вообще могут быть не различимы. При этом виде дистрофии поражается эпителий извитых канальцев почки. В нормальных канальцах могут наблюдаться ровные просветы, а при зернистой дистрофии апикальный отдел цитоплазмы подвергается разрушению и становится звездчатой формы. В цитоплазме эпителия почечных канальцев находятся многочисленные зерна (розового цвета). Почечная зернистая дистрофия заканчивается двумя вариантами. Благоприятный исход возможен при устранении причины, эпителий канальцев в данном случае возвращается к норме. Неблагоприятный исход наступает при продолжающемся воздействии патологического фактора – процесс становится необратимым, дистрофия преобразуется в некроз (часто наблюдается при отравлении почечными ядами).

Печень при зернистой дистрофии также немного увеличена. На разрезе ткань приобретает цвет глины. Гистологический признак зернистой дистрофии печени – непостоянное наличие белковых зерен. Необходимо обращать внимание – имеется или разрушена балочная структура. При этой дистрофии белки разделяются на отдельно располагающиеся группы или отдельно лежащие гепатоциты, что получило название дисконкомплексация печеночных балок.

Сердечная зернистая дистрофия: сердце внешне также слегка увеличено, миокард становится дряблым, на разрезе напоминает вареное мясо. При гистологическом исследовании критерием данной дистрофии является базофилия. Волокна миокарда различно воспринимают гематоксилин и эозин. Одни участки волокон интенсивно окрашиваются гематоксилином в сиреневый, а другие интенсивно красятся эозином в синий.

Гиалиново-капельная дистрофия развивается в почках (поражается эпителий извитых канальцев) и печени (гепатоцитах). Макроскопически органы не изменяются. Микроскопически в цитоплазме клетки появляются крупные гиалиноподобные капли белка. Гиалиново-капельная дистрофия приводит к фокальному коагуляционному некрозу и смерти клетки.

Гиалиново-капельная дистрофия в **почках** (рис. 1) развивается при нефротическом синдроме (сочетание массивной протеинурии с отеками, гипо- и диспротеинемией, гиперлипопроотеидемией), осложняющем различные заболевания почек: мембранозную нефропатию, гломерулонефрит, амилоидоз и др. Гиалиново-капельная дистрофия нефроцитов связана с механизмами инфильтрации (в условиях повышенной порозности гломерулярного фильтра) и последующей декомпозицией – поломом вакуолярно-лизосо-мального аппарата нефроцита, обеспечивающего реабсорбцию белка.

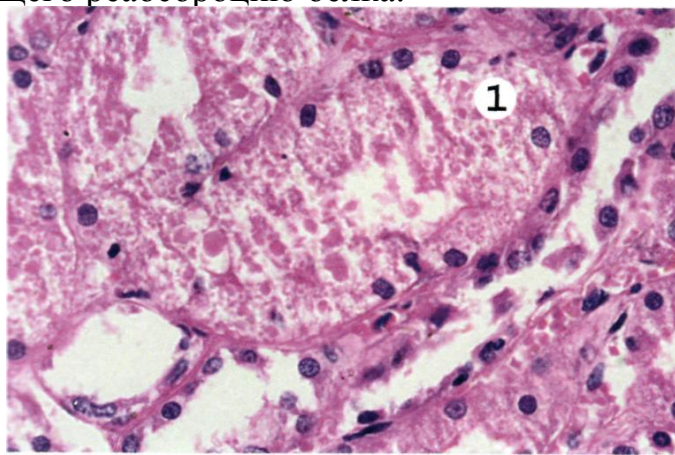


Рис. 1. Белковые гиалиновые капли в эпителии проксимальных извитых канальцев почки.

В цитоплазме клеток эпителия извитых канальцев видны крупные гиалиноподобные капли, окрашенные эозином в розовый цвет (1). Эпителиальные клетки увеличены в объеме, границы нечеткие; просветы канальцев сужены, в них встречаются белковые преципитаты.

Гиалиново-капельная дистрофия печени возникает в гепатоцитах при остром алкогольном гепатите (реже при первичном билиарном циррозе, холестазах и некоторых других заболеваниях печени). Гиалиноподобные включения (при исследовании в световом микроскопе напоминают гиалиново-капельную дистрофию, в электронном микроскопе представлены фибриллярным белком), носят название алкогольного гиалина, или телец Мэллори. Эти тельца располагаются обычно перинуклеарно в виде ацидофильных глыбок или сетчатых масс. Основной механизм данной дистрофии – это извращенный синтез. Алкогольный гиалин определяет ряд реакций как в печени, так и за ее пределами, что обусловлено рядом его свойств. Он обладает хемотаксическими свойствами и определяет прежде всего лейкотаксис. Поэтому он окружен, как правило, полиморфно-ядерными лейкоцитами (характерный признак острого алкогольного гепатита).

Алкогольный гиалин оказывает цитолитическое действие на гепатоциты, с чем связано развитие в печени своеобразного «склерозирующего гиалинового некроза», и коллагеностимулирующее действие, определяя хроническое прогрессирующее течение алкогольного гепатита и развитие цирроза печени.

При **гидропической дистрофии** дистрофии макроскопически органы не изменяются. Микроскопически в цитоплазме клетки появляются вакуоли. Гидропическая дистрофия может завершиться развитием баллонной дистрофии (фокальный колликвационный некроз) и смертью клетки (тотальный колликвационный некроз). Гидропическая дистрофия встречается в основном в печени и почках, иногда в эпидермисе. Гидропическая дистрофия в **почках** (рис. 2) развивается также при нефротическом синдроме. Гидропическая дистрофия эпителия канальцев почек при нефротическом син-

дроме возникает при повреждении различных мембранно-ферментных систем, ответственных за реабсорбцию белка и воды.

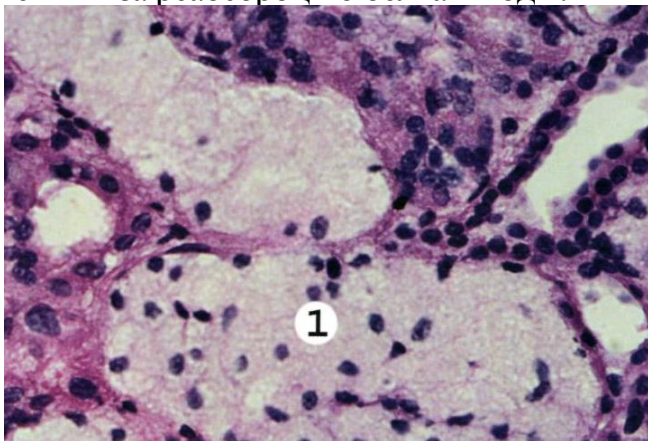


Рис. 2. Гидропическая дистрофия эпителия проксимальных извитых канальцев почки.

Набухание и вакуолизация цитоплазмы клеток эпителия проксимальных извитых канальцев (1). Ядра смещены к базальной мембране клеток, бледно окрашены. Просветы канальцев сужены, отмечается слипчивание эпителия.

Гидропическая дистрофия нефроцитов связана с механизмами инфильтрации и декомпозиции системы реабсорции – базального лабиринта, работающего на натрий-калий-зависимых АТФ-азах и обеспечивающего реабсорбцию натрия и воды. Гидропическая дистрофия **печени** (рис. 3) возникает при вирусных гепатитах В и С и отражает извращение белково-синтетической функции гепатоцита вследствие репродукции вируса.

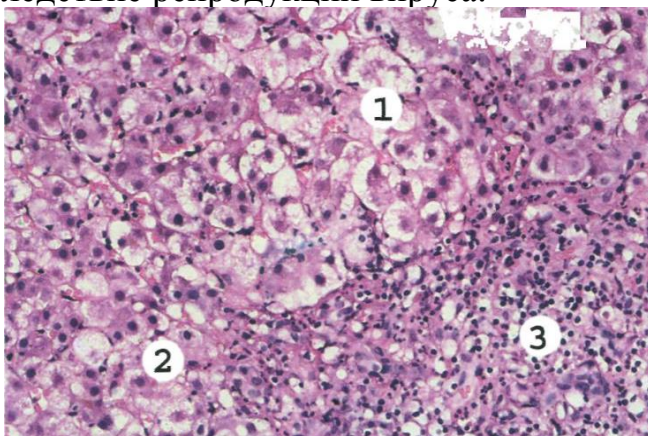


Рис. 3. Острый вирусный гепатит.

Дискомплексация печеночных балок, гепатоциты в состоянии гидропической и баллонной дистрофии (7), местами виден колликваионный некроз гепатоцитов. Встречаются тельца Каунсильмена (уменьшенные в размерах гепатоциты с эозинофильной цитоплазмой и пикнотичным. ядром) (2). В портальных трактах и дольках небольшой лимфоцититарный инфильтрат.

При этом в гепатоцитах образуются крупные светлые капли, часто заполняющие всю клетку (баллонная дистрофия). При оценке гидропической дистрофии гепатоцитов следует руководствоваться морфологическим анализом особенностей функционирования печеночных клеток, обеспечивающих специализированные функции органа.

Известно, что для выполнения белково-синтетической и антитоксической функции гепатоциты детерминированы структурно; темные гепатоциты периферии долек богаты ультраструктурами синтеза, светлые гепатоциты центров долек – ультраструктурами детоксикации и гидролиза. При воздействии на печень вируса гепатита В избирательно реагируют темные, а токсических веществ – светлые гепатоциты. При этом дистрофия их отражает разные по своей сути процессы: гидропическая дистрофия темных гепатоцитов – извращенную белковосинтетическую функцию, подчиненную репродукции вируса, та же гидропическая дистрофия светлых гепатоцитов – недостаточность системы детоксикации. Гидропическая дистрофия в **эпидермисе** может обнаружиться при ожогах и натуральной оспе.

Роговая дистрофия, или патологическое ороговение, характеризуется избыточным образованием рогового вещества в ороговевающем эпителии (рис. 4) (**гиперкератоз, ихтиоз**) или образованием рогового вещества там, где в норме его не бывает (патологическое ороговение на слизистых оболочках, или лейкоплакия; образование «раковых жемчужин» в плоскоклеточном раке (р). Процесс может быть местным или распространенным. Причины роговой дистрофии разнообразны: нарушение развития кожи, хроническое воспаление, вирусные инфекции, авитаминозы и др.

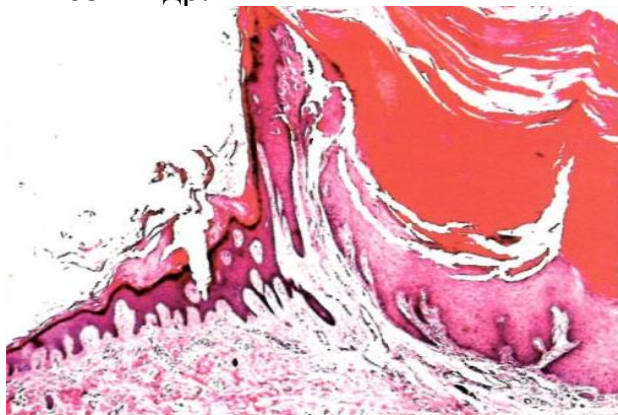


Рис. 4. Кожный рог. Гиперкератоз.
Кожный рог – это палочковидное образование длиной до 2-3 см. Чаще возникает на лице или волосистой части головы

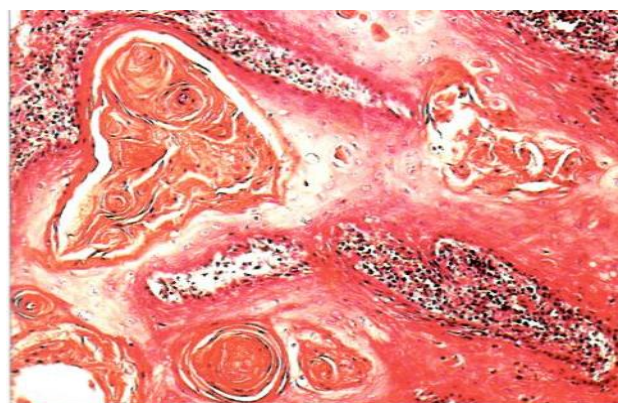


Рис. 5. Плоскоклеточный рак.
Раковые жемчужины

Исход может быть двояким: устранение вызывающей причины в начале процесса может привести к восстановлению ткани, однако в далеко зашедших случаях наступает гибель клеток. Значение роговой дистрофии определяется ее степенью, распространенностью и длительностью. Длительно существующее патологическое ороговение слизистой оболочки" (лейкоплакия) может явиться источником развития раковой опухоли. Роговые дистрофии подразделяются на наследственные и приобретенные, общие и местные.

К наследственной общей роговой дистрофии относится ихтиоз, который наиболее часто встречается среди группы болезней, протекающих нарушением процессов кератинизации.

Ихтиоз обычный – наиболее часто встречающаяся форма заболевания (рис. 6), наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клинически обычно проявляется к концу первого года жизни сухостью кожи, фолликулярным кератозом, шелушением с наличием светлых плотно прикрепленных полигональных чешуек, напоминающих «рыбью чешую». Воспалительные явления отсутствуют.

Поражаются преимущественно разгибательные поверхности конечностей, спина, в меньшей степени – живот, в складках кожи изменения отсутствуют.

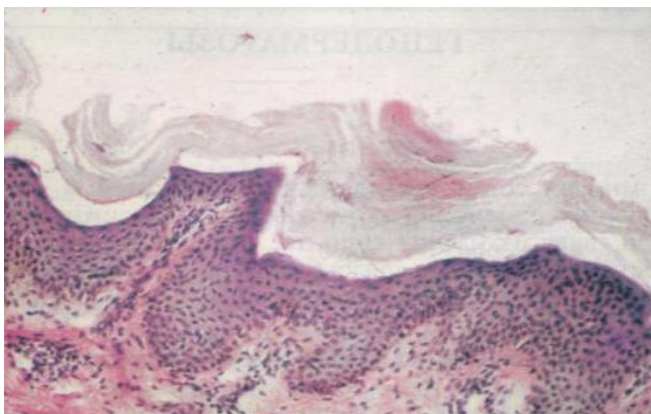


Рис. 6. Ихтиоз обычный.

Гиперкератоз, истончение шиповатого слоя на вершине сосочков дермы, отсутствие зернистого слоя

Врожденный ихтиоз резкой степени, как правило, несовместим с жизнью.

Кожа ладоней и подошв из-за усиления папиллярного рисунка и углубления кожных складок выглядит старческой. При микроскопическом исследовании характерны гиперкератоз, истончение или отсутствие зернистого, истончение шиповатого слоев эпидермиса. Гиперкератоз часто распространяется и на устья волосяных фолликулов, что клинически проявляется фолликулярным кератозом.

Шиповатый слой – с признаками небольшой атрофии, состоит из мелких, атрофичных эпителиоцитов или, напротив, крупных клеток с явлениями вакуолизации. В базальном слое иногда увеличено количество меланина.

Ихтиоз, сцепленный с X-хромосомой (син. ichthyosis nigricans) –встречается с частотой 1:6000 у лиц мужского пола, тип наследования рецессивный, сцепленный с полом.

Типичная клиническая картина наблюдается только у мужчин. Может существовать с рождения, но чаще появляется в первые недели или месяцы жизни. Кожа покрыта буроватыми, плотно прикрепленными толстыми чешуйками, локализующимися главным образом на передней поверхности туловища, голове, шее, сгибательной и разгибательной поверхностях конечностей. Нередко поражение кожи сопровождается помутнением роговицы, гипогонадизмом, крипторхизмом.

В отличие от обычного ихтиоза отмечается более раннее начало заболевания, отсутствуют изменения ладоней и подошв, поражаются складки кожи, проявления заболевания более выражены на сгибательных поверхностях конечностей и на животе. Как правило, отсутствует фолликулярный кератоз.

Основным гистологическим признаком является гиперкератоз (рис. 7) с нормальным или слегка утолщенным зернистым слоем. Роговой слой массивный, сетчатого строения, местами во много раз толще нормального.

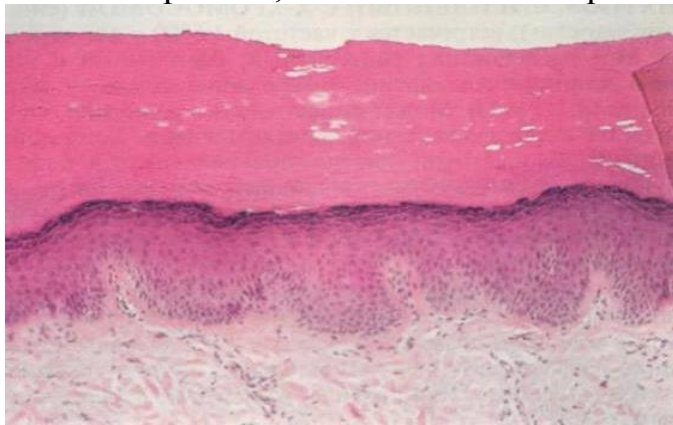


Рис. 7. Ихтиоз, сцепленный с X- хромосомой

Выраженный гиперкератоз с нормальным или слегка утолщенным зернистым слоем. Роговой слой массивный, сетчатого строения, местами во много раз толще нормального.

2.2. Жировая дистрофия

Существует два вида жиров. Количество подвижных (лабильных) жиров меняется на протяжении всей жизни человека. Они локализуются в жировых депо. Стабильные (неподвижные) жиры включены в состав клеточных структур и мембран. Жиры определяются при помощи специальных красителей:

- 1) **Судан-III** обладает способностью окрашивать жир в оранжево-красный цвет;
- 2) **Шарлах** окрашивает в красный цвет;
- 3) **Судан-IV** (осмиевая кислота) окрашивает жир в черный цвет;
- 4) **Нильская голубая** имеет метакромазию: она окрашивает нейтральные жиры в красный, а все остальные жиры под ее воздействием приобретают синий или голубой цвет.

Причины жировой дистрофии можно разделить на две основные группы: инфекции и интоксикации. В наше время основным видом хронической интоксикации является алкогольная интоксикация. Нередко могут наблюдаться медикаментозные интоксикации, эндокринные интоксикации – развивающиеся при сахарном диабете.

Паренхиматозная жировая дистрофия наиболее часто встречается в печени, миокарде и почках. О жировой дистрофии **печени**, которая по сравнению другими липидозами паренхиматозных органов встречается особенно часто, говорят в тех случаях, когда жир, преимущественно нейтральный, содержит более 50 % гепатоцитов. Выделяют три стадии жировой печени: «чистая» жировая печень, жировая печень с мезенхимальной реакцией, фиброз и цирроз печени.

Непосредственной причиной накопления нейтральных жиров в печени является дезорганизация ферментативных процессов на том или ином этапе обмена липидов, которая проявляется в следующих ситуациях:

- 1) при чрезмерном поступлении в клетку жирных кислот или повышенном их синтезе в гепатоците, что создает относительный дефицит ферментов;
- 2) при воздействии на клетку токсичных веществ, блокирующих окисление жирных кислот, синтез апопротеинов;
- 3) при недостаточном поступлении в гепатоциты аминокислот, необходимых для синтеза фосфолипидов и липопротеидов.

Из сказанного следует, что жировая дистрофия печени может развиваться в следующих случаях:

- 1) при состояниях, для которых характерен высокий уровень жирных кислот в плазме крови – алкоголизм, сахарный диабет, общее ожирение и др.;
- 2) при воздействии на гепатоциты токсичных веществ – этанола, четыреххлористого углерода, фосфора и др.;
- 3) при нарушении питания вследствие недостатка белка в пище (алипотропное ожирение печени) или заболеваний желудочно-кишечного тракта;
- 4) при генетических дефектах ферментов, участвующих в жировом обмене – наследственные липидозы.

Более подробного рассмотрения заслуживает жировая дистрофия печени при алкоголизме, сахарном диабете и интоксикациях.

Алкоголизм. Установлено, что среди других причин развития жировой печени этанолу отводится от 30 до 50 %. Этанол усиливает мобилизацию жира из депо, увеличивает синтез жирных кислот в гепатоцитах, усиливает этерификацию жирных кислот до триглицеридов, снижает уровень окисления жирных кислот,

уменьшает синтез и освобождение липопротеидов, а также проницаемость клеточной мембраны гепатоцита в связи с усилением синтеза и накоплением холестерина. Отложения жира в алкогольной печени могут быть очаговыми и диффузными. В случае диффузного ожирения алкогольная печень увеличена в размерах, дряблая, охряно-желтая.

При гистологическом исследовании в зависимости от размеров жировых капель различают **мелкокапельную, среднекапельную и крупнокапельную дистрофию гепатоцитов** (рис. 8А и 8Б). При крупнокапельной жировой дистрофии – крайнем выражении дистрофии – ядро гепатоцита оттесняется к наружной мембране клетки. Ободок цитоплазмы, свободной от жировых включений, остается структурно и функционально сохранным: при электронной микроскопии органеллы его изменены мало, в нем высоки содержание гликогена, РНК и активность ферментов гликолиза, пентозного шунта, дезаминирования; достаточна и активность сукцинатдегидрогеназы.

Видимо, возможный исход алкогольной жировой печени (алкогольного стеатоза печени) объясняется тем, прекратит ли больной употребление алкоголя или будет продолжать злоупотреблять им. На основании результатов исследования повторных биоптатов печени у больных алкоголизмом показано, что при полной абстиненции жир исчезает из печени через 2-4 нед., а прогрессирование алкогольного стеатоза ведет к формированию цирроза печени, при этом большое значение имеют повторные атаки острого алкогольного гепатита.

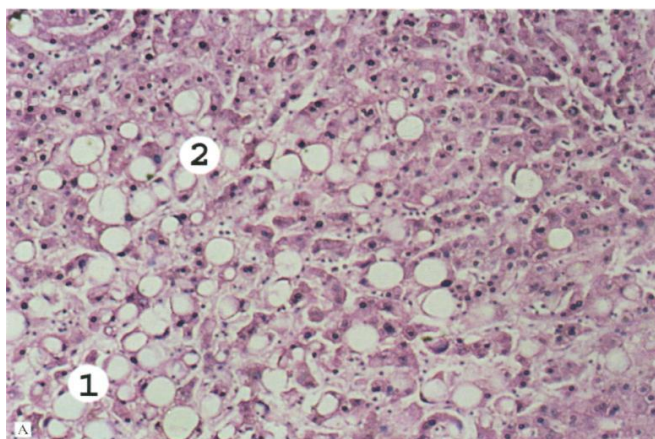


Рис. 8А. Жировая дистрофия печени.

Более крупные капли жира видны в периферических отделах долек (1), более мелкие – в центре долек (2). В периферических отделах долек встречаются гепатоциты, цитоплазма которых заполнена жиром, ядро смещено к клеточной оболочке («перстневидные клетки»).

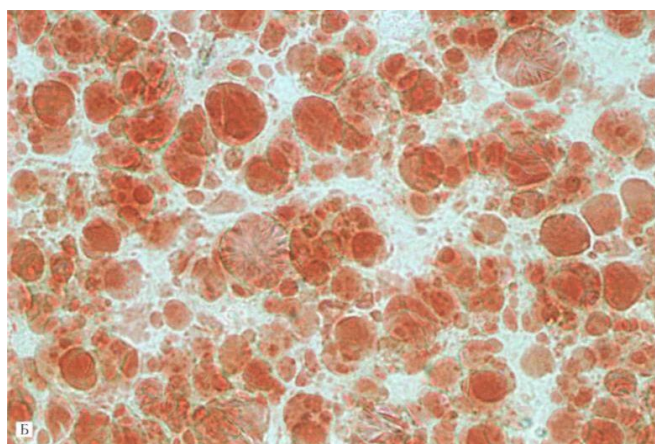


Рис. 8Б. Жировая дистрофия печени.

При окраске Суданом-III капли жира окрашены в желто-красный цвет.

Сахарный диабет. Жировая дистрофия печени у больных сахарным диабетом встречается в 50-75 % случаев, причем выраженность стеатоза коррелирует с

возрастом (при юношеской форме сахарного диабета жировая печень встречается редко), массой тела больных и тяжестью кетоацидоза.

Развитие стеатоза печени при сахарном диабете обусловлено усиленными мобилизацией жира из жировых депо, транспортом их в печень, нарушением синтеза фосфолипидов и окисления жирных кислот. Усиленный липолиз обусловлен недостатком инсулина, который является антилиполитическим гормоном, – липолитические гормоны «берут верх» над антилиполитическими.

Авторадиография подтверждает сохранение синтетических процессов в ожиревших гепатоцитах. В результате липолиза в крови увеличивается содержание жирных кислот, а в печени усиливается синтез липопропротеидов. Но печень вследствие недостаточного синтеза апопротеина не в состоянии полностью усвоить поступающие жирные кислоты, идущие на построение липопропротеидов. Избыток жирных кислот синтезируется в печени в триглицериды. При сахарном диабете, сопровождающемся общим ожирением (что отмечается довольно часто), стеатоз печени усиливается в связи с избыточным поступлением жиров и углеводов с пищей. При этом основным механизмом поступления жира в печень остается липолиз, ведущий к гиперлипидемии.

Морфологической особенностью жировой дистрофии печени при сахарном диабете является вакуолизация ядер ожиревших гепатоцитов за счет накопления в них гликогена – «дырчатые», или «гликогенные», ядра. Жир в цитоплазме гепатоцитов (стеатоз) и «дырчатые» их ядра (накопление гликогена) – характерные гистологические признаки диабетической жировой дистрофии печени.

Интоксикации. Жировая дистрофия печени развивается при воздействии на организм таких токсичных веществ, как четыреххлористый углерод, гидразин-сульфат, тетрахлорэтан, ДДТ, фосфор, а также ряда лекарственных средств тетрациклины, стероиды, барбитураты, метотрексат и др.).

В этих условиях накопление липидов в гепатоцитах обусловлено, как правило, нарушением синтеза белка (апопротеина) вследствие блокады их ферментных систем. Недостаток апопротеина вызывает нарушение синтеза липопропротеидов, способных проникать через наружную мембрану гепатоцитов. Задержка липидов в цитозоле приводит к образованию триглицеридов. Накопление жира в гепатоцитах связано и с распадом липопропротеидных комплексов мембран гепатоцитов, т.е. с механизмом фанероза.

Миокард. Развитие жировой дистрофии миокарда (рис. 9) связывают с тремя основными механизмами:

- 1) повышенным поступлением жирных кислот в кардиомиоциты;
- 2) нарушением обмена жиров в этих клетках;
- 3) распадом липопропротеидных комплексов внутриклеточных структур, т.е. фанерозом.

Основой этих трех механизмов жировой дистрофии кардиомиоцитов является энергетический дефицит миокарда.

Известно, что в кардиомиоциты липиды поступают в виде жирных кислот, освобождающихся с помощью липопропротеидлипазы от плазменных триглицеридов или связей с альбуминами. Жирные кислоты используются миокардом для энергетических нужд (что достигается их окислением в митохондриях) и для построения структурных фосфолипидов. Из этого следует, что при любых состояниях, сопровождающихся энергетическим дефицитом, усиливается поступление в миокард

жирных кислот, из которых синтезируются нейтральные жиры. Механизм фанероза в развитии жировой дистрофии кардиомиоцитов заключается не в высвобождении липидов из липопротеидных комплексов мембранных структур клетки, а в нарушении окисления поступающих в избытке в клетку жирных кислот при деструкции ее митохондрий.

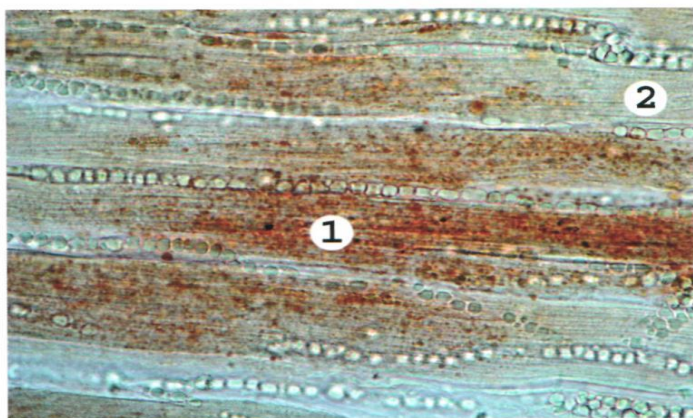


Рис . 9. Жировая дистрофия миокарда (окраска Суданом III).

В цитоплазме мышечных клеток, расположенных преимущественно вокруг венул и вен, видны скопления мелких капель жира желто-красного цвета (1); другие мышечные клетки свободны от жировых включений (2). Отсутствует поперечная исчерченность мышечных клеток, ядро сморщено или лизировано.

Причины развития жировой дистрофии миокарда следующие:

- 1) гипоксия (при анемиях, хронической сердечно-сосудистой недостаточности);
- 2) интоксикации (дифтерийная, алкогольная, отравление фосфором, мышьяком, хлороформом и др.)

Гипоксия. Это наиболее частая причина жировой дистрофии миокарда, поскольку гипоксия ведет к энергетическому дефициту высокоспециализированных тканей, к которым относится миокард. Недостаток кислорода нарушает процессы окислительного фосфорилирования в кардиомиоцитах, что приводит к переключению обмена миокарда на анаэробный гликолиз и резкому снижению количества АТФ. Дефицит энергии усиливается в связи с нарастающим ацидозом ткани; развивается повреждение митохондрий, нарушается окисление жирных кислот, и липиды накапливаются в кардиомиоцитах чаще в виде мелких капель (различают также и пылевидное ожирение миокарда).

Жировая дистрофия миокарда чаще имеет очаговый характер – содержащие жир кардиомиоциты расположены преимущественно по ходу венозного колена капилляров и мелких вен, где гипоксический фактор наиболее резко выражен. Очаговостью поражения объясняется своеобразный внешний вид сердца: со стороны эндокарда, особенно в области сосочковых мышц, видна желтовато-белая исчерченность («тигровое сердце»); миокард дряблый, бледно-желтый, камеры сердца растянуты, размеры его несколько увеличены.

Интоксикации. Наиболее изучена жировая дистрофия миокарда при дифтерийной и алкогольной интоксикации.

При дифтерийной интоксикации накопление липидов в кардиомиоцитах обусловлено снижением интенсивности их окисления вследствие как недостатка карнитина, так и повреждения митохондрий. При алкогольной интоксикации также имеют место снижение интенсивности окисления жирных кислот в кардиомиоцитах и деструкция их митохондрий, что ведет к резкому уменьшению активности ферментов. Морфологические изменения сердца при интоксикации подобны таковым при гипоксии, но при дифтерии по сравнению с алкоголизмом они выражены сильнее.

Почки. Следует помнить, что нейтральные жиры обнаруживаются в эпителии узкого сегмента и собирательных трубочек и в физиологических условиях. О жировой дистрофии почек говорят в тех случаях, когда липиды (нейтральные жиры, холестерин, фосфолипиды) появляются в эпителии канальцев главных отделов нефрона – проксимальных и дистальных. Наиболее часто жировая дистрофия почек встречается при нефротическом синдроме и хронической почечной недостаточности, реже – при инфекциях и интоксикациях.

Нефротический синдром. Как уже упоминалось ранее, нефротический синдром характеризуется не только массивной протеинурией, обуславливающей развитие отеков и гипо-, диспротеинемии, но и гиперлипидемией, повышением в крови уровня триглицеридов, холестерина и фосфолипидов. Гиперлипидемию в этих случаях объясняют увеличением синтеза холестерина и мобилизацией жира из жировых депо, снижением активности липопротеидлипазы и холестеринлецитинацетилтрансферазы в сыворотке крови, усилением синтеза липидов в почках вследствие угнетения почечной липолитической активности.

Понятно, что гиперлипидемия обуславливает липидурию, главным образом за счет липопротеидов. В условиях характерной для нефротического синдрома повышенной проницаемости гломерулярного фильтра липиды подвергаются повышенной резорбции эпителием канальцев, загружая не только цитоплазму нефроцитов, но и строму почки.

Жировая дистрофия нефроцитов при нефротическом синдроме присоединяется к гиалиново-капельной и гидрорической, о которых уже шла речь ранее.

Хроническая почечная недостаточность. При этом синдроме уровень триглицеридов и холестерина в крови также повышен. Это связывают со снижением активности липопротеидлипазы и уменьшением утилизации глюкозы, что приводит к усилению липолиза. Снижение утилизации глюкозы обусловлено дефицитом белка в пищевом рационе больных с хронической почечной недостаточностью (уремией). Дефицит белка подавляет синтез ферментов, необходимых для процессов окисления.

Морфологические изменения **почек** при жировой их дистрофии достаточно характерны. При микроскопическом исследовании липиды видны в цитоплазме эпителия канальцев и строме почки в виде капель (нейтральный жир) или двояко-преломляющих кристаллов (холестерин). Почки при нефротическом синдроме увеличены, дряблые, с желтым крапом на поверхности (при амилоидозе почек, сопровождающемся нефротическим синдромом, они плотные, с сальным блеском на разрезе). При хронической почечной недостаточности почки уменьшены, чаще с зернистой поверхностью, серо-желтые, с истонченным корковым веществом.

Группу наследственных липидозов составляют так называемые **системные липидозы**, возникающие вследствие наследственного дефицита ферментов, участвующих в метаболизме определенных липидов. Поэтому системные липидозы относят к **наследственным ферментопатиям** (болезни накопления), поскольку дефицит фермента определяет накопление субстрата, т.е. липидов, в клетках.

В зависимости от вида накапливающихся в клетках липидов различают: **цереброзидлипидоз**, или **глюкозилцерамидлипидоз** (болезнь Гоше), **сфингомиелинлипидоз** (болезнь Ниманна-Пика), **ганглиозидлипидоз** (болезнь Тея-Сакса, или амавротическая идиотия), **генерализованный ганглиозидоз** (болезнь Норманна-Ландинга) и др. Чаще всего липиды накапливаются в печени, селезенке, костном

мозге, центральной нервной системе (ЦНС), нервных сплетениях. При этом появляются характерные для того или иного вида липидоза клетки (клетки Гоше, клетки Пика), что имеет диагностическое значение при изучении биоптатов. Многие ферменты, дефицит которых определяет развитие системных липидозов, относятся, к лизосомным. На этом основании ряд липидозов рассматривают как лизосомные болезни.

2.3. Углеводные дистрофии

Углеводы, которые определяются в клетках и тканях и могут быть идентифицированы гистохимически, делят на *полисахариды*, из которых в животных тканях выявляются лишь гликоген, *гликозаминогликаны* (мукополисахариды) и *гликопротеиды*. Среди гликозаминогликанов различают нейтральные, прочно связанные с белками, и кислые, к которым относятся гиалуроновая, хондроитинсерная кислоты и гепарин. Кислые гликозаминогликаны как биополимеры способны вступать в непрочные соединения с рядом метаболитов и осуществлять их транспорт. Главными представителями гликопротеидов являются муцины.

Наследственные углеводные дистрофии, в основе которых лежат нарушения обмена гликогена, называются **гликогенозами**. Гликогенозы обусловлены отсутствием или недостаточностью фермента, участвующего в расщеплении депонированного гликогена, и относятся поэтому к *наследственным ферментопатиям*, или *болезням накопления*.

В настоящее время хорошо изучены 6 типов гликогенозов, обусловленных наследственной недостаточностью 6 различных ферментов. Это болезни Гирке (I тип), Помпе (II тип), Мак-Ардля (V тип) и Герса (VI тип), при которых структура накапливаемого в тканях гликогена не нарушена, и болезни Форбса-Кори (III тип) и Андерсена (IV тип), при которых она резко изменена.

Морфологическая диагностика гликогеноза того или иного типа возможна при биопсии с помощью гистоферментативных методов.

Углеводные дистрофии, связанные с нарушением обмена гликопротеидов. При нарушении обмена гликопротеидов в клетках или в межклеточном веществе происходит накопление муцинов и мукоидов, называемых также слизистыми или слизеподобными веществами. В связи с этим при нарушении обмена гликопротеидов говорят о **слизистой дистрофии**.

Микроскопическое исследование. Оно позволяет выявить не только усиленное слизиобразование, но и изменения физико-химических свойств слизи. Многие секреторные клетки погибают и десквамируются, выводные протоки желез обтурируются слизью, что ведет к развитию кист. Нередко в этих случаях присоединяется воспаление. Слизь может закрывать просветы бронхов (рис. 10), вследствие чего является возникновение ателектазов и очагов пневмонии. Причины слизистой дистрофии разнообразны, но чаще всего это воспаление слизистых оболочек в результате действия различных патогенных раздражителей. Муцины составляют основу слизи, продуцируемой эпителием слизистых оболочек и железами, мукоиды входят в состав многих тканей. Иногда в железистых структурах накапливается не истинная слизь, а слизеподобные вещества (псевдомуцины). Эти вещества могут уплотняться и принимать характер коллоида. Тогда говорят о **коллоидной дистрофии**, которая наблюдается, например, при коллоидном зобе (рис. 11).

Муковисцидоз (кистозный фиброз). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, поражает кишечник, бронхи, желчевыводящие пути, потовые железы и поджелудочную железу (рис. 12, 13), в которой оно проявляется в расширении и заполнении белковым материалом внутри- и междольковых протоков, а также в атрофии ацинарной паренхимы органа.

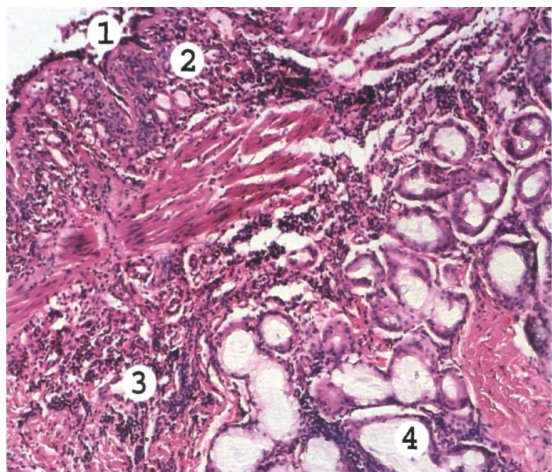


Рис. 10. Биоптат бронха при бронхиальной астме

В просвете бронха слоистый слизистый секрет с примесью эозинофилов и десквамированного эпителия (1). Слизистая оболочка инфильтрирована эозинофилами, базофилами, лимфоидными и плазматическими клетками (2). Базальная мембрана эпителия утолщена, набухшая. Сосуды микроциркуляторного русла резко полнокровны, их проницаемость повышена, отмечается серозный периваскулярный отек слизистой оболочки и подслизистого слоя (3). Слизистые железы стенки бронха в состоянии гиперсекреции, их протоки расширены, заполнены слизью (4). Мышечная оболочка гипертрофирована.

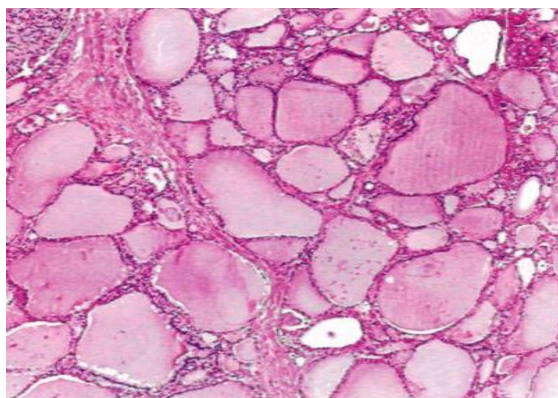


Рис. 11. Коллоидный зоб

Фолликулы разного размера выстланы кубическим или уплощенным эпителием и заполнены гомогенным коллоидом.



Рис. 12. Муковисцидоз

Поджелудочная железа спаяна со стенкой нисходящей части двенадцатиперстной кишки. Главный выводной проток в головке поджелудочной железы расширен. Тело и хвост – фиброзированы, в них видны многочисленные кисты.

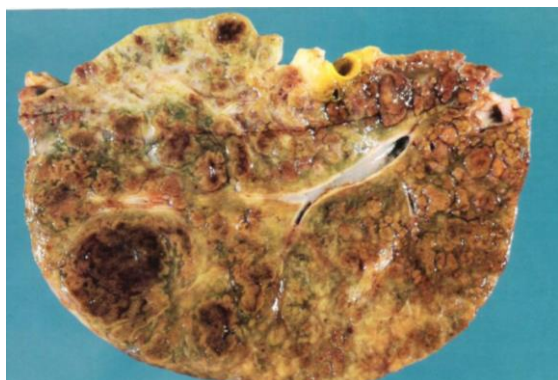


Рис. 13. Цирроз печени при муковисцидозе

Цирроз иногда осложняет муковисцидоз.

Изменения диффузные и приводят к почти полной утрате экзокринной части железы и выраженной стеаторее. Несмотря на то, что островки Лангерганса (эндокринная часть) не поражены, из-за обструктивных процессов может возникнуть сахарный диабет.

Полисахариды, гликозаминогликаны и гликопротеиды выявляются **ШИК-реакцией** или **реакцией Хочкиса-Мак-Мануса**. Сущность реакции заключается в том, что после окисления йодной кислотой (или реакции с периодатом) образующиеся альдегиды дают с фуксином Шиффа красное окрашивание. Для выявления гликогена ШИК-реакцию дополняют ферментативным контролем – обработкой срезов амилазой. Гликоген окрашивается кармином Беста в красный цвет. Гликозаминогликаны и гликопротеиды определяют с помощью ряда методов, из которых наиболее часто применяют окраски толуидиновым синним или метиленовым синим. Эти окраски позволяют выявлять хромотропные вещества, дающие реакцию метахромазии. Обработка срезов ткани гиалуронидазами (бактериальной, тестикулярной) с последующей окраской теми же красителями позволяет дифференцировать различные гликозаминогликаны.

Углеводные дистрофии, связанные с нарушением обмена гликогена. Основные запасы гликогена находятся в печени и скелетных мышцах. Гликоген печени и мышц расходуется в зависимости от потребностей организма (*лабильный гликоген*). Гликоген нервных клеток, проводящей системы сердца, аорты, эндотелия, эпителиальных покровов, слизистой оболочки матки, соединительной ткани, эмбриональных тканей, хряща и лейкоцитов является необходимым компонентом клеток, и его содержание не подвергается заметным колебаниям (*стабильный гликоген*). Однако деление гликогена на лабильный и стабильный условно.

Регуляция обмена углеводов осуществляется нейроэндокринным путем. Основная роль принадлежит гипоталамической области, гипофизу (АКТГ, тиреотропный, соматотропный гормоны), клеткам поджелудочной железы (инсулин), надпочечникам (глюкокортикоиды, адреналин) и щитовидной железе. Нарушения содержания гликогена проявляются в уменьшении или увеличении количества его в тканях и появлении там, где он обычно не выявляется. Эти нарушения наиболее ярко выражены при сахарном диабете и при наследственных углеводных дистрофиях – гликогенозах.

При **сахарном диабете**, развитие которого связывают с патологией В-клеток островков поджелудочной железы, происходят недостаточное использование глюкозы тканями, увеличение ее содержания в крови (гипергликемия) и выведение с мочой (глюкозурия). Тканевые запасы гликогена резко уменьшаются. Это в первую очередь касается печени, в которой нарушается синтез гликогена, что ведет к инфильтрации ее жирами – развивается жировая дистрофия печени; при этом в ядрах гепатоцитов появляются включения гликогена, они становятся светлыми («дырчатые», «пустые», ядра).

С глюкозурией связаны характерные изменения **почек** при диабете. Они выражаются в *гликогенной инфильтрации эпителия канальцев*, главным образом узкого и дистального сегментов. Эпителий становится высоким, со светлой пенистой цитоплазмой; зерна гликогена видны и в просвете канальцев. Эти изменения отражают состояние синтеза гликогена (полимеризация глюкозы) в канальцевом эпителии при резорбции богатой глюкозой ультрафильтра плазмы.

При диабете страдают не только почечные каналы, но и клубочки, их капиллярные петли, базальная мембрана которых становится значительно более проницаемой для сахаров и белков плазмы. Возникает одно из проявлений диабетической микроангиопатии – **интеркапиллярный (диабетический) гломерулосклероз**.

Смерть при диабете возникает в результате гангрены конечностей, инфаркта миокарда, уремии и редко – от диабетической комы.

3. СТРОМАЛЬНО-СОСУДИСТЫЕ ДИСТРОФИИ

Стромально-сосудистые (мезенхимальные) дистрофии развиваются в результате нарушений обмена в соединительной ткани и выявляются в строме органов и стенках сосудов. Стромально-сосудистые дистрофии развиваются на территории гистиона, который, как известно, образован отрезком микроциркуляторного русла с окружающими его элементами соединительной ткани (основное вещество, волокнистые структуры, клетки) и нервными волокнами. Понятным становится в связи с этим преобладание среди механизмов развития стромально-сосудистых дистрофий нарушений транспортных систем трофики, общности морфогенеза, возможности не только сочетания различных видов дистрофий, но и перехода одного вида в другой. Эти особенности стромально-сосудистых дистрофий ярко выражены при диспротеинозах. Они-то и составляют сущность системной прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани. В одних случаях в основе этой дезорганизации лежит прогрессирующая деструкция соединительной ткани – прогрессирующая дезорганизация как следствие деструкции соединительной ткани, в других – синтез аномального белка – прогрессирующая дезорганизация как следствие синтеза аномального белка в соединительной ткани.

3.1. Белковые дистрофии

Системная дезорганизация соединительной ткани как следствие ее деструкции. Этот вид системной дезорганизации обусловлен в большинстве случаев инфекцией, чаще стрептококковой, и тяжелыми иммунными (аутоиммунными) нарушениями, которые наиболее ярко выражены при ревматических заболеваниях. Определенное значение в их возникновении имеют и наследственные факторы.

При **мукоидном набухании** (рис. 14) часто развиваются клеточные реакции в виде лимфоцитарно-макрофагальных скоплений (полиморфно-ядерные лейкоциты редки), что свидетельствует об участии иммунных реакций при этой *поверхностной и обратимой дезорганизации соединительной ткани*. Начальные изменения системной дезорганизации соединительной ткани находят в парапластической субстанции (основное вещество соединительной ткани), где накапливаются гликозаминогликаны (хромотропные вещества), главным образом за счет гидрофильных гиалуроновых структур, а также плазменные белки, преимущественно глобулины. Накопление гликозаминогликанов связано с активной деятельностью фибробластов, а глобулинов – как с усиливающейся гидрофильностью соединительной ткани, так и с нарастающей плазморрагией. Коллагеновые фибриллы практически не страдают, если не считать некоторого их разволокнения; однако "упаковка" коллагеновых фибрилл в волокне становится более рыхлой.

Если учесть, что при ревматических заболеваниях (особенно ревматизме и ревматоидном артрите) иммунные реакции индуцированы стрептококком, с чем связано резкое повышение активности гиалуронидаз, то накопление гиалуроно-

вых структур в соединительной ткани в этой ситуации можно рассматривать как проявление адаптации.

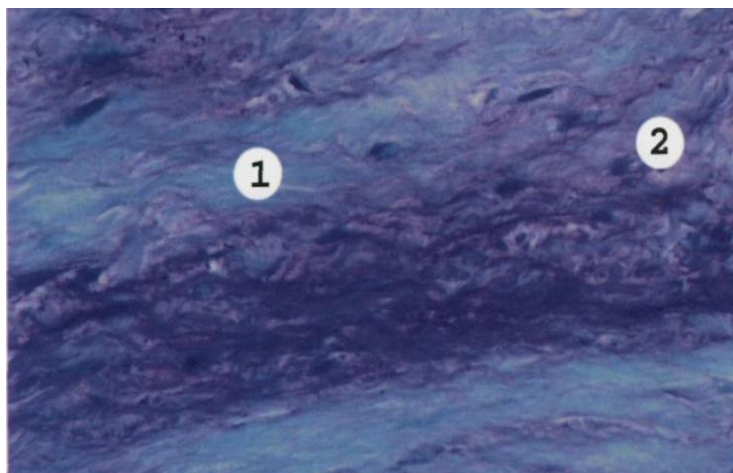


Рис. 14. Мукоидное набухание эндокарда при ревматизме

(окраска толуидиновым синим)
Неизменная часть клапанного эндокарда окрашена в синий цвет (1), а участки его, находящиеся в состоянии мукоидного набухания, – в сиренево-розовый цвет (метахромазия) (2).

Макроскопически орган или ткань обычно не изменены. *Микроскопически:* выявляется феномен метахромазии, особенно с толуидиновым синим: в фокусах мукоидного набухания видно скопление гликозаминогликанов, дающих метахроматическое (сиреневое) окрашивание.

Несмотря на общие пато- и морфогенетические механизмы мукоидного набухания при ревматических заболеваниях, оно имеет определенное своеобразие в зависимости от особенностей этиологии и патогенеза каждого из заболеваний; следует учитывать также и структурно-функциональные особенности органов, что показано при ревматизме, системной красной волчанке, ревматоидном артрите.

Фибриноидное набухание развивается, когда поверхностная дезорганизация соединительной ткани прогрессирует, становится глубокой, захватывающей как интерстициальное (межуточное) вещество, так и коллагеновые структуры. Это уже необратимый процесс, завершающийся фибриноидным некрозом, гиалинозом, склерозом. При исследованиях было показано, что в формировании фибриноида, помимо деструкции коллагеновых волокон, большую роль играет состояние основного вещества, прежде всего его гликозаминогликанов, которые способны осаждаться щелочными белками, высвобождающимися при повреждении волокнистых и клеточных структур соединительной ткани. Было установлено, что в построении фибриноида принимают участие и белки плазмы, в первую очередь фибриноген с последующим превращением его в фибрин.

Фибрин – обязательный компонент фибриноида, что лишний раз свидетельствует о важной роли плазморрагии в его развитии. Обнаружение же в фибриноиде иммунных комплексов подтверждает важную роль не только плазморрагии, но и нарушений иммунологического гомеостаза при фибриноидных изменениях. Становится понятной клеточная реакция при фибриноидных изменениях, преимущественно плазмоцитарная и лимфоцитарно-макрофагальная (в случаях фибриноидного некроза и нейтрофильная). При нарушениях иммунологического гомеостаза образование фибриноида обусловлено главным образом иммунокомплексным повреждением соединительной ткани с последующей абсорбцией фибрина – «фибриноид иммунных комплексов», «фибриноид деструкции». Однако при различных ревматических болезнях (рис. 15), патогенез которых связан с нарушением иммунологического гомеостаза, образуется разный фибриноид.

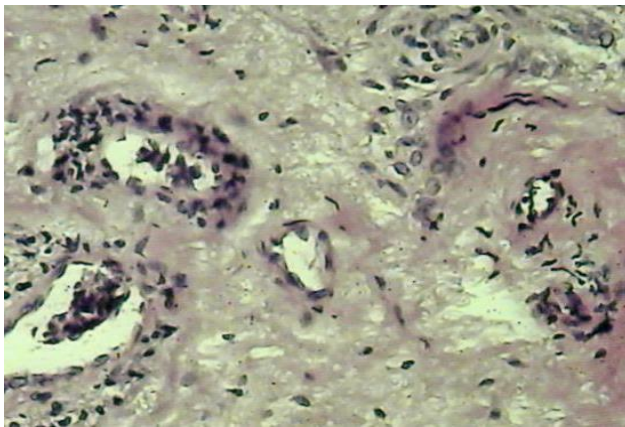


Рис .15. Фибриноидное набухание при ревматоидном артрите

Слева: выраженный продуктивно-пролиферативный васкулит с десквамацией эндотелия в просвет. Справа: очаг фибриноидного набухания и некроза

Гиалиноз характеризуется накоплением в тканях полупрозрачных плотных масс, напоминающих гиалиновый хрящ. Возникает в исходе фибриноидного набухания, плазморрагии, склероза, некроза. Гиалин – сложный фибриллярный белок.

Механизм образования гиалина складывается из разрушения волокнистых структур и пропитывания их фибрином и другими плазменными компонентами (глобулинами, бета-липопротеидами, иммунными комплексами и пр.). Выделяют гиалиноз собственно соединительной ткани и гиалиноз сосудов; оба эти вида гиалиноза могут быть распространенными и местными. Примером местного гиалиноза собственно соединительной ткани (рис. 16), развившегося в исходе мукоидного набухания и фибриноидных изменений, является гиалиноз створок клапанов сердца при ревматизме (**ревматический порок сердца**). Выделяют 3 вида сосудистого гиалина:

а) **простой гиалин** – возникает вследствие плазморрагии неизмененных компонентов плазмы (чаще встречается при гипертонической болезни, атеросклерозе);

б) **липогиалин** – содержит липиды и бета-липопротеиды (наиболее характерен для сахарного диабета);

в) **сложный гиалин** – строится из иммунных комплексов, фибрина и разрушающихся структур (характерен для болезней с иммунопатологическими нарушениями, например для ревматических болезней).

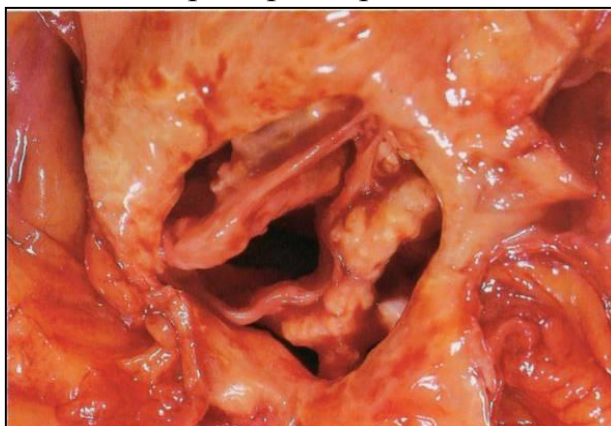


Рис. 16. Стеноз устья аорты

Створки клапана утолщены, сросшиеся, кальцинированы. Это отдалённое осложнение острой ревматической лихорадки встречается реже, чем стеноз митрального отверстия.

Гиалиноз собственно соединительной ткани развивается в исходе фибриноидного набухания (рис. 17), которое ведет к деструкции коллагена и пропитыванию ткани белками плазмы и полисахаридами. Соединительная ткань становится плотной, белесоватой и полупрозрачной. Микроскопически – соединительная ткань теряет

фибриллярность и сливается в однородную плотную хрящеподобную массу; клеточные элементы сдавливаются и подвергаются атрофии.

Распространенный гиалиноз артериол возникает при гипертонической болезни и сахарном диабете как исход плазморрагии. При гипертонической болезни вследствие гиалиноза артериол развивается артериолосклеротический нефросклероз, или первично-сморщенные почки: маленькие плотные почки с мелкозернистой поверхностью и резко истонченным корковым слоем.

Распространенный гиалиноз мелких сосудов (преимущественно артериол) лежит в основе диабетической микроангиопатии.

При местном гиалинозе исходом являются рубцы, фиброзные спайки серозных полостей, склероз сосудов и т.д. Исход в большинстве случаев неблагоприятный, но возможно и рассасывание гиалиновых масс.

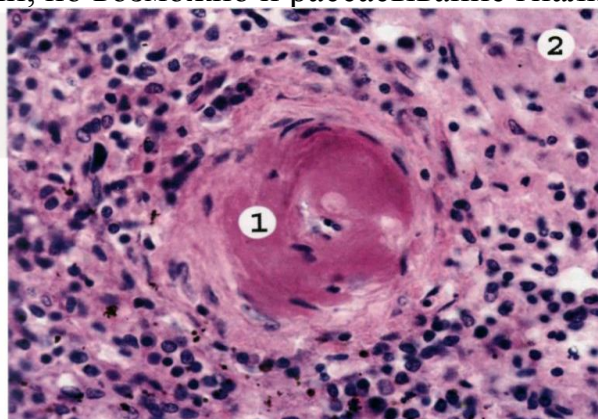


Рис. 17. Гиалиноз сосудов селезенки

Просвет центральной артерии резко сужен, стенки значительно утолщены за счет отложения в интиме гомогенных масс розового цвета, оттесняющих кнаружи и разрушающих эластическую мембрану (1). Мышечные волокна средней оболочки атрофичны. Количество клеток в лимфоидных фолликулах уменьшено (2), выражено разрастание соединительной ткани вокруг сосудов.

Итак, системная дезорганизация соединительной ткани как следствие ее прогрессирующей деструкции представлена следующими последовательно сменяющимися друг друга процессами, составляющими сущность стромально-сосудистых (мезенхимальных) диспротеинозов.

1) мукоидным набуханием (нарушение обмена белков и гликоза-миногликанов основного вещества, плазморрагия, набухание коллагеновых волокон);

2) фибриноидным набуханием с образованием фибриноида (деструкция коллагеновых волокон и основного вещества, плазморрагия, образование белково-полисахаридных комплексов);

3) гиалинозом (деструкция коллагеновых волокон и основного вещества, плазморрагия, преципитация белков плазмы, образование белка гиалина).

Ревматические болезни отличаются от других системных заболеваний прежде всего двумя признаками – особенностью патогенеза и своеобразием морфогенеза. Особенность патогенеза заключается в ведущей роли при этих заболеваниях иммунопатологических механизмов. Морфогенетическое своеобразие заключается в системной дезорганизации соединительной ткани в результате прогрессирующей ее деструкции. При этом выявляется одна особенность – преимущественное поражение при том или ином ревматическом заболевании определенных, характерных только для этого заболевания, органов. При ревматизме такими органами-мишенями становятся сердце и сосуды, при ревматоидном артрите – суставы, при системной красной волчанке – микроциркуляторное русло и почки, при склеродермии (прогрессирующий системный склероз) – кожа и соединительная ткань ряда органов, при узелковом периартериите – артерии, при дерматомиозите – кожа и мышцы.

Системная дезорганизация соединительной ткани как следствие синтеза аномального белка.

Амилоидоз характеризуется появлением в строме органов и в стенках сосудов не встречающегося в норме сложного белка амилоида. Амилоид выпадает по ходу ретикулярных (периретикулярный амилоидоз) или коллагеновых (периколлагеновый амилоидоз) волокон. Выраженный амилоидоз ведет к атрофии паренхимы и склерозу органов, что сопровождается развитием их функциональной недостаточности.

Амилоид представляет собой сложное вещество – гликопротеид, в котором глобулярные и фибриллярные белки имеют тесную связь с мукополисахаридами. Если для белков характерен примерно одинаковый состав, то полисахариды всегда имеют различный состав. В результате амилоид никогда не имеет постоянного химического состава. Доля белка составляет 96-98 % всей массы амилоида.

Существуют две фракции углеводов – кислые и нейтральные полисахариды. Физические свойства амилоида представлены анизотропией (способностью к двойному лучепреломлению, что проявляется в поляризованном свете), под микроскопом амилоид продуцирует желтое свечение, чем отличается от коллагена и эластина.

Красочные реакции для определения амилоида: электрокраска «**Конго-красный**» (рис. 18) окрашивает амилоид в кирпично-красный цвет, что происходит вследствие наличия в составе амилоида фибрилл, которые обладают способностью связывать и прочно удерживать на себе краску.

Метахроматические реакции: **йод зеленый, метил-фиолет, генциан-фиолет** окрашивают амилоид в красный цвет на зеленом или синем фоне. Окрашивание происходит за счет гликозоаминогликанов.

Самой чувствительной методикой является обработка **флюорохромом** (тиофлавин S, F). С помощью этого метода можно выявить минимальные отложения амилоида.

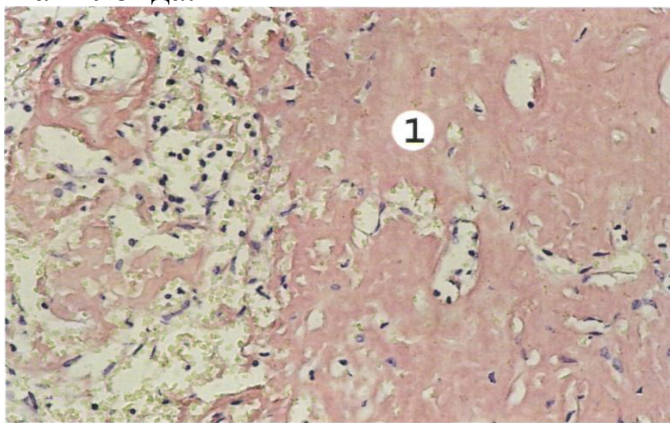


Рис. 18. Амилоидоз селезенки, сальная селезенка (окраска конго-красным)

В лимфоидных фолликулах, интиме артерий и красной пульпе по ходу ретикулярных волокон видны отложения масс амилоида коричнево-красного цвета (1).

Может наблюдаться ахроматический амилоид, который полностью не окрашивается; в таком случае используется электронная микроскопия. Под электронным микроскопом становятся видны 2 компонента; Ф-компонент – фибриллы и П-компонент – периодические палочки. Фибриллы представляют собой две параллельные нити, периодические палочки состоят из пентагональных образований.

Морфогенез амилоидоза.

I. Клеточная трансформация ретикуло-эндотелиальной системы, предшествующая образованию клонов клеток – амилоидобластов.

II. Синтез амилоидобластами главного компонента амилоида – фибриллярного белка.

III. Агрегация фибрилл друг с другом с образованием каркаса амилоида.

IV. Соединение агрегированных фибрилл с белками плазмы крови, а также с гликозоаминогликанами тканей, что приводит к выпадению в тканях аномального вещества – амилоида.

На первой стадии происходит образование в органах ретикуло-эндотелиальной системы плазматических клеток (плазматизация костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, печени). Плазматизация отмечается и в строме органов. Плазматические клетки преобразуются в клетки-амилоидобласты. Синтез фибриллярного белка всегда происходит в клетках, имеющих мезенхимное происхождение. Это лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты, ретикулярные клетки. Фибробласты чаще всего встречаются при семейном амилоидозе, плазматические – при первичном амилоидозе, ретикулярные – при вторичном амилоидозе. Также в качестве амилоидобластов могут выступать купферовские клетки печени, звездчатые эндотелиоциты, мезангиальные клетки (в почке). Когда белка накапливается достаточно, происходит формирование каркаса.

Фибриллярный белок рассматривается как чужеродный, аномальный. В ответ на его образование появляется дополнительная группа клеток, которая начинает пытаться лизировать амилоид. Эти клетки называются амилоидокластами. Функцию таких клеток могут осуществлять свободные и фиксированные макрофаги. В течение долгого времени между клетками, которые образуют и рассасывают амилоид, происходит равная борьба, но она всегда заканчивается победой амилоидобластов, так как в тканях возникает иммунологическая толерантность к белку фибрилл амилоида. На фибриллярный скелет происходит осаждение белков и полисахаридов.

Образуется амилоид всегда вне клеток и всегда имеет тесную связь с волокнами соединительной ткани: ретикулярными и коллагеновыми. Если выпадение амилоида происходит по ходу ретикулярных волокон в мембранах сосудов или желез, то он называется периретикулярным амилоидом и наблюдается в селезенке, надпочечниках и кишечнике. Если образование и выпадение амилоида приходится на коллагеновые волокна, то он называется периколлагеновым или мезенхимальным. В данном случае поражается адвентиция крупных сосудов, строма миокарда, поперечно-полосатая и гладкая мускулатура, нервы и кожа.

Существует три старых и одна современная теория патогенеза амилоидоза.

Патогенез амилоидоза.

1. **Теория диспротеиноза.** По данным этой теории, развивается диспротеинемия, при ней происходит накопление в плазме крови грубодисперсных белковых фракций и аномальных белков – парапротеинов. Они появляются за счет нарушенного белкового обмена. Потом они выходят за пределы сосудистого русла, взаимодействуют с мукополисахаридами тканей. Эта теория является прямолинейной и не дает объяснения возникновения диспротеинемии.

2. **Иммунологическая теория.** При разнообразных заболеваниях накапливаются продукты распада тканей, лейкоцитов, в крови циркулируют также токсины бактерий – все эти вещества имеют антигенные свойства и приводят к образованию антител самим себе. Развивается иммунная реакция соединения антигенов с антителами в тех местах, где происходила продукция антител, т.е. в органах ретикуло-эндотелиальной системы. Эта теория объяснила только часть амилоидной

дистрофии, т.е. ту, где имеется хроническое нагноение, и не объясняет генетические формы амилоидоза.

3. **Теория клеточно-локального синтеза.** Эта теория изучает амилоид как секрет мезенхимальных клеток.

4. **Универсальная теория** – мутационная. Мутагенные факторы оказывают влияние на клетки, тем самым вызывают мутацию и происходит запуск механизма, ведущего к формированию клеток-амилоидобластов.

Выделено несколько видов специфичного фибриллярного белка амилоида: AA, AL, ASCI (ATTR), FAP (ATTR) и др. Для каждого вида фибриллярного белка идентифицированы обнаруживаемые в норме в крови белки-предшественники. Гетерогенность амилоида объясняет разнообразие его клинко-морфологических форм, которые могут быть самостоятельными заболеваниями или осложнениями других болезней.

Классификация амилоидоза.

1. Наиболее перспективной в настоящее время признается классификация амилоидоза, основанная на **биохимической верификации** специфического фибриллярного белка амилоида: AA-, AL-, FAP (ATTR), ASC1 (ATTR) и другие формы амилоидоза; каждая форма характеризуется своим патогенезом, определенными клинко-морфологическими проявлениями.

2. Продолжает также использоваться классификация, основанная на **этиологическом принципе**:

- 1) первичный (идиопатический);
- 2) вторичный (приобретенный, реактивный);
- 3) наследственный (генетический, семейный);
- 4) старческий амилоидоз.

3. По распространенности процесса:

- 1) генерализованные формы: первичный, вторичный, наследственный, старческий амилоидоз;
- 2) локальные формы: некоторые кардиальные, инселярная и церебральная формы старческого амилоидоза, АПУД-амилоид и др.

Характеристика основных форм амилоидоза.

1. AA-амилоидоз.

Белок-предшественник – SAA (сывороточный амилоидный белок, синтезируется преимущественно гепатоцитами, аналогичен «острофазному» С-реактивному белку, количество резко возрастает при воспалении). Характеризуется генерализованным поражением. Тип отложения амилоида преимущественно периретикулярный. Поражаются почки, печень, кишечник, надпочечники, мелкие сосуды и пр. Включает:

а) вторичный (реактивный) амилоидоз, возникающий как осложнение ряда болезней, сопровождающихся хроническим воспалением, – ревматоидного артрита, бронхоэктатической болезни, туберкулеза, остеомиелита, язвенного колита, болезни Крона и пр.

б) некоторые формы наследственного амилоидоза:

1. **Периодическая болезнь** (семейная средиземноморская лихорадка) – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся рецидивирующими полисерозитами с болевым синдромом; болеют преимущественно армяне, евреи, арабы;

2. Синдром Майкла-Веллса.

2. AL-амилоидоз.

Белок-предшественник – легкие цепи иммуноглобулинов. Характеризуется генерализованным типом поражения. Тип отложения амилоида периколлагеновый. Поражаются сердце, крупные сосуды, поперечнополосатая и гладкомышечная ткани, нервы, кожа и пр. Включает:

а) первичный (идиопатический) амилоидоз, возникающий без предшествующего «причинного» заболевания;

б) вторичный амилоидоз, связанный с миеломной болезнью и другими моноклональными В-клеточными пролиферативными состояниями (плазмоклеточными дискразиями).

3. ASCI (ATTR)-амилоидоз.

Белок-предшественник – TTR-транстиретин (старое название – преальбумин) – сывороточный белок, связывающий и переносящий тироксин и ретинол. Как правило, является генерализованным с поражением сердца и сосудов. Старческий генерализованный амилоидоз.

4. FAP)-амилоидоз.

Белок-предшественник – TTR (преальбумин). Поражаются периферические нервы. Включает некоторые наследственные формы амилоидоза – наследственную семейную амилоидную полиневропатию.

Помимо приведенных основных форм амилоидоза, выделены многочисленные преимущественно локальные его формы, соответствующие определенным биохимическим вариантам фибриллярного амилоидного белка.

Морфологическая диагностика амилоидоза. *Макроскопическая* диагностика амилоидоза при вскрытии – проба Вирхова на амилоид. Проба проводится на свежих, нефиксированных органах: берут пластинку из органа, промывают водой от крови и поливают раствором Люголя, а через 30 мин. орган поливают 10% серной кислотой. При появлении грязно-зеленого окрашивания проба положительная.

При выраженном амилоидозе органы увеличиваются, становятся очень плотными и ломкими (рис. 19), край разреза острый, так как амилоид откладывается под мембраной сосудов, вызывает их сужение, развивается ишемия, и орган становится бледным, на разрезе приобретают салтный вид.

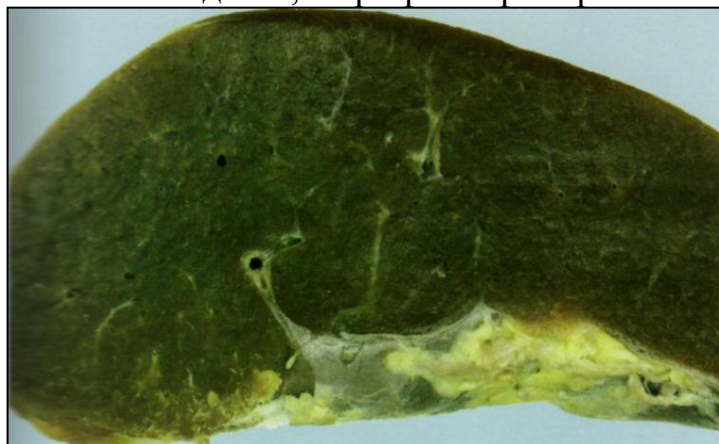


Рис. 19. Амилоидоз селезенки

Селезенка увеличена, плотная, ее поверхность гладкая, капсула напряжена. На разрезе пульпа с салтным блеском.

Амилоидоз почек. Почки большие, белые, плотные, на разрезе с салтным блеском (рис. 20).

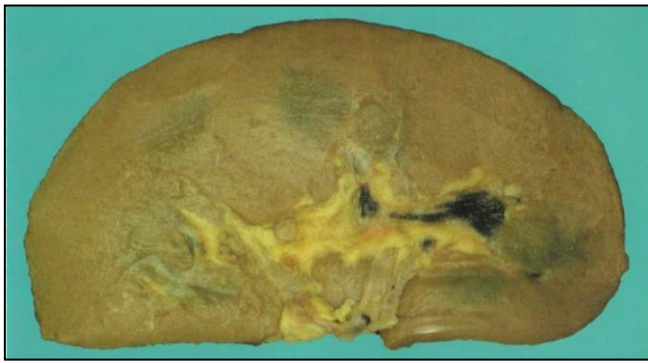


Рис. 20. Амилоидоз почек

Почки увеличены в размерах, плотные. На разрезе корковое вещество широкое, матовое, а мозговое вещество серо-розового цвета (большая сальная почка).

Амилоид появляется под мембраной капилляров клубочков, под мембраной сосудов мозгового и коркового слоев, под мембранами извитых и прямых канальцев, а также в строме почки по ходу ретикулярных волокон. Этот процесс постоянный.

Первая стадия – скрытая (латентная). Амилоид начинает формироваться в пирамидах, в клубочковых кровеносных сосудах.

Вторая стадия. Характеризуется протеинурией: в моче появляется большое количество белка. В строме отмечаются явления склероза – за счет развивающейся ишемии. В эпителии обнаруживаются признаки жировой и гиталиново-капельной дистрофии.

Третья стадия – нефротическая. Микроскопически видно, что все клубочки содержат диффузно расположенный амилоид.

Четвертая стадия – уремическая. На этой стадии развивается сморщивание почки. Почечная недостаточность приводит к смерти.

Амилоидоз печени. Печень большая, плотная, светлая с сальным блеском на разрезе. Амилоид откладывается по ходу синусоидов в дольках, в стенках сосудов. Приводит к атрофии гепатоцитов и развитию печеночной недостаточности; при затруднении венозного оттока в связи с поражением центральных вен может сопровождаться портальной гипертензией.

Амилоидоз селезенки. Селезенка поражается в 2 стадии. На первой стадии происходит накопление амилоида в фолликулах селезенки (рис. 21), в белой пульпе, и имеет вид белых зерен. Они похожи на саговые зерна, и такая селезенка называется саговой.

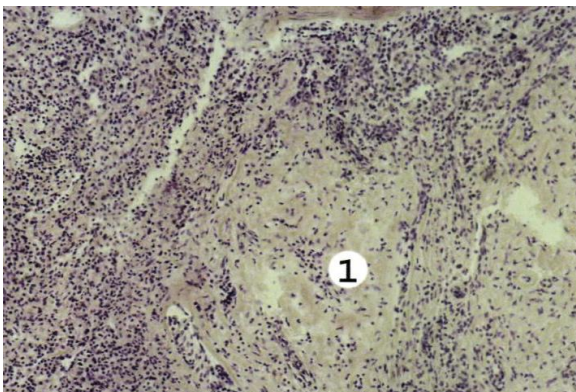


Рис. 21. Амилоидоз селезенки, саговая селезенка

В интима центральных артерий и в лимфоидных фолликулах имеются отложения масс амилоида (1).

На второй стадии амилоид распространяется по всему органу (рис. 22). Селезенка сильно увеличивается в размерах, плотной консистенции, на разрезе коричневатая-красная с сальным блеском. Она получила название сальная (ветчинная) селезенка.

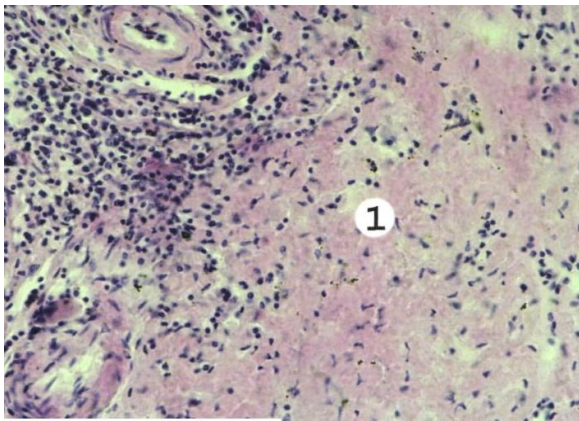


Рис. 22. Амилодоз селезенки, сальная селезенка

В лимфоидных фолликулах, интима артерий и красной пульпе по ходу ретикулярных волокон отложения розовых масс, вытесняющих ткань селезенки (1).

Амилоидоз сердца. Амилоид обнаруживается под эндокардом, в строме и сосудах (рис. 23). Сердце резко увеличивается (кардиомегалия), становится плотным, приобретает сальный блеск. Развиваются сердечная недостаточность, нарушение ритма.

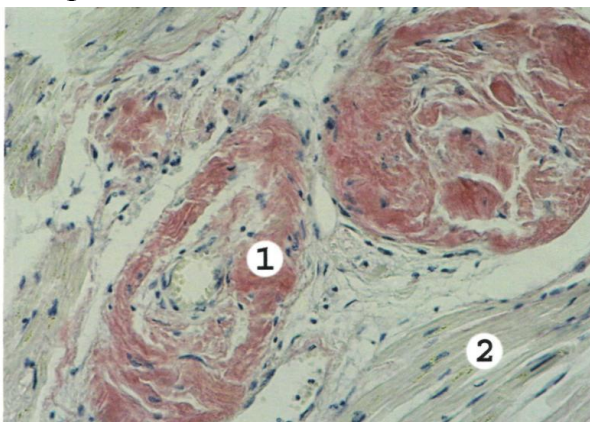


Рис. 23. Амилоидоз миокарда (окраска конго-красным)

Между кардиомиоцитами видны массивные отложения масс амилоида (1). Мышечные клетки атрофичны (2).

Амилоидоз кишечника. Амилоид обнаруживается в базальной мембране эпителия; в стенках мелких сосудов; в виде очагов в строме подслизистого слоя. Проявляется синдромом мальабсорбции, диареей и пр.

3.2. Стромально-сосудистые липидозы

К стромально-сосудистым липидозам относят нарушение обмена жира, жировой клетчатки и жировых депо и нарушение обмена жира (холестерина и его эфиров) в стенках крупных артерий при атеросклерозе.

Нарушения обмена нейтральных жиров проявляются в увеличении их запасов в жировой ткани, которое может иметь общий или местный характер. Нейтральные жиры – это лабильные жиры, обеспечивающие энергетические запасы организма. Они сосредоточены в жировых депо (подкожная клетчатка, брыжейка, сальник, эпикард, костный мозг). Жировая ткань выполняет не только обменную, но и опорную, механическую, функцию, поэтому она способна замещать атрофирующиеся ткани.

Ожирение или тучность – увеличение количества нейтральных жиров в жировых депо, имеющее общий характер. Оно выражается в обильном отложении жиров в подкожной клетчатке, сальнике, брыжейке, средостении, эпикарде. Жировая ткань появляется также там, где она обычно отсутствует или имеется лишь в небольшом количестве, например в строме миокарда, поджелудочной железе.

Большое клиническое значение имеет **ожирение сердца** при тучности. Жировая ткань, разрастаясь под эпикардом, окутывает сердце, как футляром. Она

прорастает строму миокарда особенно в субэпикардальных отделах, что ведет к атрофии мышечных клеток. Ожирение обычно резко выражено в правой половине сердца. Иногда вся толща миокарда правого желудочка замещается жировой тканью, в связи с чем может произойти разрыв сердца.

Классификация. Она основывается на различных принципах и учитывает причину, внешние проявления (типы ожирения), степень превышения «идеальной» массы тела, морфологические изменения жировой ткани (варианты ожирения).

1. В зависимости от механизма развития различают следующие виды ожирения:

- а) алиментарное, причиной которого является несбалансированное питание и гиподинамия;
- б) церебральное (при травме, опухоли головного мозга);
- в) эндокринное (при синдроме Фрелиха и Иценко-Кушинга, адипозогенитальной дистрофии, гипотиреозе и пр.);
- г) наследственное в виде синдрома Лоренса-Муна-Бидля и болезни Гирке.

2. По внешним проявлениям различают:

- а) симметричный тип (равномерное распределение жира);
- б) верхний (лицо, затылок, шея, верхний плечевой пояс);
- в) средний (в области живота в виде фартука);
- г) нижний (в области бедер и голеней).

3. В зависимости от процента превышения массы тела:

- | | |
|-----------------------|---------------------------|
| I степень – 20-29 %; | II степень – 30-49%; |
| III степень – 50-59%; | IV степень – больше 100%. |

4. В зависимости от числа адипозоцитов и их размеров:

- а) гипертрофический вариант общего ожирения;
- б) гиперпластическое ожирение;

При характеристике морфологических изменений жировой ткани при ожирении учитывают число адипозоцитов и их размер. На этом основании выделяют гипертрофический и гиперпластический варианты общего ожирения. При **гипертрофическом варианте** жировые клетки увеличены и содержат в несколько раз больше триглицеридов, чем обычные; при этом число адипозоцитов не меняется. Адипозоциты малочувствительны к инсулину, но высокочувствительны к липолитическим гормонам; течение болезни злокачественное. При **гиперпластическом варианте** число адипозоцитов увеличено (известно, что число жировых клеток достигает максимума в пубертатном периоде и в дальнейшем не меняется). Однако функция адипозоцитов не нарушена, метаболические изменения их отсутствуют; течение болезни доброкачественное.

Среди *причин* общего ожирения, как уже говорилось, большое значение имеют несбалансированное питание и гиподинамия, нарушение нервной (ЦНС) и эндокринной регуляции жирового обмена, наследственные (семейно-конституциональные) факторы. Непосредственный механизм ожирения лежит в нарушении равновесия липогенеза и липолиза в жировой клетке в пользу липогенеза. Усиление липогенеза, как и ослабление липолиза, связано не только с активацией липопротеиновой липазы и угнетением липолитических липаз, но и нарушением гормональной регуляции в пользу антилиполитических гормонов, состоянием жирового обмена в кишечнике и печени. Будучи проявлением ряда заболеваний, общее ожирение определяет развитие тяжелых осложнений. Избыточная масса тела, например, является одним из факторов

риска при ишемической болезни сердца. Исход общего ожирения редко бывает благоприятным.

Антиподом общего ожирения является **истощение**, в основе которого лежит атрофия. Истощение наблюдается также в терминальной стадии *кахексии*.

При увеличении количества жировой клетчатки, имеющем местный характер, говорят о **липоматозах**. Среди них наибольший интерес представляет болезнь Деркума (*lipomatosis dolorosa*), при которой в подкожной клетчатке конечностей и туловища появляются узловатые болезненные отложения жировой ткани.

3.3. Стромально-сосудистые углеводные дистрофии

Стромально-сосудистые углеводные дистрофии могут быть связаны с нарушением баланса гликопротеидов и гликозаминогликанов. Стромально-сосудистую дистрофию, связанную с нарушением обмена гликопротеидов, называют **ослизнением тканей**. Сущность его состоит в том, что хромотропные вещества высвобождаются из связей с белками и накапливаются главным образом в межклеточном веществе. В отличие от мукоидного набухания при этом происходит замещение коллагеновых волокон слизеподобной массой. Собственно соединительная ткань, строма органов, жировая ткань, хрящ становятся набухшими, полупрозрачными, слизеподобными, а клетки их – звездчатыми или причудливыми отростчатыми.

Ослизнение тканей происходит чаще всего вследствие дисфункции эндокринных желез, истощения (например, слизистый отек, или микседема, при недостаточности щитовидной железы; ослизнение соединительнотканых образований при кахексии любого генеза). Процесс может быть обратимым, однако прогрессирование его приводит к колликации и некрозу ткани с образованием полостей, заполненных слизью.

Функциональное значение определяется тяжестью процесса, его продолжительностью и характером ткани, подвергшейся дистрофии. Наследственные нарушения обмена гликозаминогликанов (мукополисахаридов) представлены большой группой болезней накопления – **мукополисахаридозами**. Среди них основное клиническое значение имеет **гаргоилизм**, или **болезнь Пфаундлера-Гурлера**, для которой характерны непропорциональный рост, деформация черепа («массивный череп»), других костей скелета, наличие пороков сердца, паховой и пупочной грыж, помутнение роговицы, гепато- и спленомегалии. Считают, что в основе мукополисахаридозов лежит недостаточность специфического фактора, определяющего обмен гликозаминогликанов.

4. СМЕШАННЫЕ ДИСТРОФИИ

Эндогенные пигментации – разновидность смешанных дистрофий. В основе их лежат нарушения эндогенных пигментов.

Эндогенные пигменты – окрашенные вещества различной химической природы, которые синтезируются в самом организме, придавая органам и тканям различную окраску. По своей структуре они являются **хромопротеидами** (от греч. chroma – цвет, окраска + протеиды), т.е. окрашенными белками. Хромопротеиды широко распространены в живой природе и выполняют разнообразнейшие биологические функции: перенос и депонирование кислорода для осуществления окислительно-восстановительных процессов в клетках, в том числе и дыхания (гемоглобин, цитохромы, миоглобин, липофусцин), рецепция света и защита от действия

ультрафиолетового излучения (меланин), синтез биологически активных веществ (пигмент гранул энтерохромаффинных клеток), секретов (желчь), доставка и регуляция обмена микроэлементов (церулоплазмин, ферритин, гемосидерин), витаминов (липохромы) и др.

Классификация. Эндогенные пигменты разделяют, согласно их формальному генезу, на 3 группы:

1. **Гемоглобиногенные**, представляющие собой различные производные гемоглобина.

2. **Протеиногенные** или **тирозиногенные**, связанные с обменом тирозина.

3. **Липидогенные** или **липипигменты**, образующиеся при обмене жиров.

Продукты нарушенного обмена эндогенных пигментов обычно откладываются как в паренхиме органов, так и вне ее, в строме. При нарушении обмена пигментов учитывают следующие особенности:

1. **Количество пигмента.** Оно может быть увеличено или, наоборот, уменьшено вплоть до полного исчезновения;

2. **Распространенность процесса** (общий или местный характер процесса);

3. **Характер наследования.** Этиологические факторы, вызывающие нарушение обмена хромопротеидов, являются генетически обусловленными или же приобретаются в течение жизни; в связи с этим различают наследственные и приобретенные нарушения обмена пигментов.

Пигментный обмен может нарушаться при многих болезнях и патологических состояниях, т.е. возникает вторично; однако иногда нарушения обмена хромопротеидов возникают первично и являются морфологическим субстратом самостоятельных заболеваний. В большинстве случаев патологические пигментации возникают в связи с избыточным накоплением пигментов, которые встречаются и в норме, но иногда накапливается пигмент, который возникает только в условиях патологии.

Гемоглобиногенные пигменты.

Гемоглобиногенные пигменты получили свое наименование вследствие того, что их образование связано с метаболизмом гемоглобина. При этом часть пигментов образуется в физиологических условиях. Это гемосидерин, ферритин и билирубин. Часть пигментов – гематоидин, гематины и порфирин, образуются только в условиях патологии. Некоторые из этих пигментов (ферритин, гемосидерин) синтезируются, помимо гемоглобина, D железа, всасывающегося в кишечнике. Поэтому определение «гемоглобиногенные пигменты» является для них весьма условным.

Гемоглобин – хромопротеид, который в качестве простетической группы содержит железопорфириновый комплекс гем. Часть молекулы гемоглобина состоит из двух пар полипептидных цепей, содержащих по 140 аминокислот.

Своим огромным значением гемоглобин обязан содержащемуся в нем железу, с которым филогенетически связана функция дыхания. Обмен гемоглобина тесно связан с эритроцитами, в которых он содержится, с их состоянием, старением, разрушением. Физиологический гемолиз происходит в основном в костном мозге, реже – в селезенке и печени, в клетках макрогистиоцитарной системы этих органов образуются ферритин, гемосидерин и билирубин.

Ферритин – железопротеид, содержащий белок апоферритин и трехвалентный атом железа в составе фосфатного гидроксида. Ферритин неоднороден, известно до 20 изоферритинов. Это разнообразие обусловлено различием вариантов входящего в его состав апоферритина (H-, L- и HL-субъединицы), различием способов происхождения

пигмента («анаболический» – из железа, всасывающегося в кишечнике, «катаболический» – из железа гемолизированных эритроцитов), разной локализацией (в сыворотке крови – НL-ферритин, в печени и селезенке – L-ферритин). Наконец, важное значение имеет кислород: ферритин синтезируется из двухвалентного железа в присутствии кислорода и содержит много SS-групп. При гипоксии образуется SH-ферритин, обладающий вазопаралитическим действием. Значение ферритина трудно переоценить. Он является главным участником метаболизма железа. Известно, что свободные атомы железа токсичны для организма. Именно в форме ферритина депонируется железо (до 30%, хотя расходуется только 0,1%). Ферритин содержится практически во всех органах и тканях и является акцептором железа в клетках, которые в нем нуждаются (эритробласты). Он также осуществляет перенос железа в кишечнике и плаценте, т.е. является медиатором при соединении железа с трансферрином и в переносе его от матери к плоду.

Ферритин выявляют в тканях с помощью сульфата кадмия по методу Ключкова, а также иммуногистохимически с использованием специфических антисывороток. На практике чаще всего используется гистохимический метод – реакция образования **берлинской лазури** (железистосинеродистое железо) или **реакции Перлса** – реакция на выявление солей оксида железа (III) с помощью железосинеродистого калия и хлороводородной (соляной) кислоты.

Гемосидерин – это продукт полимеризации ферритина. По химической структуре он является коллоидным гидроксидом железа, соединенным с мукопротеидами клетки. В норме гемосидерин образуется в ретикулярных и эндотелиальных клетках селезенки, лимфатических узлов, печени и костного мозга. При окраске **гематоксилином и эозином** гемосидерин выявляется в виде зерен бурого цвета в цитоплазме этих клеток, а при **реакции Перлса** – в виде гранул зеленовато-синего цвета (берлинская лазурь). Гемосидерин – внутриклеточный пигмент. Синтез его происходит в клетках, которые называют **сидеробластами**, в специализированных органеллах – сидеросомах. Иногда в сидеробластах накапливается такое большое количество гемосидерина, что клетки разрушаются и гемосидерин оказывается свободно лежащим в строме органов. В этих случаях он обычно захватывается макрофагами, которые принято называть **сидерофагами**. В цитоплазме этих клеток сидеросомы не выявляются.

Билирубин – конечный продукт гемолиза. Билирубин образуется, когда от гемоглобина отщепляется гем, а затем от гема отщепляется железо и разворачивается тетрапиррольное кольцо. Этот процесс начинается в клетках ретикуломакрофагальной системы костного мозга, селезенки, лимфатических узлов и печени. Затем продукт, соединяясь с альбумином, с током крови поступает в печень. В печени синтез пигмента завершается – гепатоциты, обладая специфическими рецепторами, захватывают его и с помощью ферментов специфической глюкуронилтрансферазной системы осуществляют его конъюгацию. Конъюгаты билирубина поступают в желчные капилляры. Таким образом, билирубин становится основным пигментом желчи. Обычно билирубин находится в виде кристаллов красновато-желтого цвета. Он легко окисляется, образуя при этом продукты различного цвета. Именно это происходит при выявлении его по **методу Гmeliна** – при окислении его азотной кислотой образуются продукты сначала зеленого, а затем синего или пурпурного цвета.

Гематоидин – пигмент, не содержащий железа. По химической структуре близок к билирубину и также дает положительную реакцию Гmeliна. Гематоидин формирует ярко-оранжевые кристаллы в виде ромбических пластинок, иголок или зерен. Образуется при распаде эритроцитов и гемоглобина, как и гемосидерин, внут-

риклеточно, но в клетках не остается и при их гибели оказывается свободно лежащим среди некротических масс. Гематины образуются при гидролизе оксигемоглобина и представляют собой окисленную форму гема, содержащую трехвалентный атом железа в связанном состоянии. Имеют вид темно-коричневых кристаллов или зерен. К гематинам относят малярийный пигмент (гемомеланин), солянокислый гематин и формалиновый пигмент.

Малярийный пигмент (гемомеланин) образуется из гема в теле малярийного плазмодия, который, как известно, паразитирует в эритроцитах. Пигмент построен из буровато-черных аморфных гранул и синтезируется обычно в ретикулярных и эндотелиальных клетках печени, костного мозга, селезенки и лимфатических узлов.

Солянокислый гематин (гемин) (рис. 24).

Образуется исключительно в желудке при взаимодействии гемоглобина, ферментов желудочного сока и соляной кислоты. Пигмент откладывается в виде ромбовидных или игловидных кристаллов



Рис. 24. Множественные эрозии и острые язвы желудка
В слизистой оболочке желудка видны дефекты различного размера, дно которых окрашено солянокислым гематином в черно-бурый цвет.

Формалиновый пигмент образуется в тканях при фиксации их кислым формалином ($\text{pH} < 5,6$), имеет вид бурых зерен или кристаллов, расположенных, как правило, в просвете венозных сосудов.

Порфирины – предшественники гема, которые имеют строение замкнутых тетрапиррольных колец, лишенных железа. Пигменты повышают чувствительность кожи к ультрафиолетовому облучению, являются антагонистами меланина. Обычно метаболизм порфиринов в организме человека заканчивается на стадии уропорфириногена III, который затем принимает участие в реакциях синтеза гема. В норме они в минимальных количествах определяются в тканях, крови и моче: они дают оранжевую флюоресценцию в ультрафиолетовом свете.

4.1. Нарушения обмена гемоглобиногенных пигментов

Гемосидероз. Нарушения обмена гемосидерина, ферритина и билирубина происходят при усиленном гемолизе эритроцитов, возникающем в результате действия различных патогенных факторов. В этих случаях обычно говорят о гемосидерозе, хотя одновременно происходит накопление некоторого количества ферритина и билирубина. Гемосидероз может возникать в результате усиления как внутрисосудистого гемолиза (общий гемосидероз), так и при развитии внесосудистого гемолиза (местный гемосидероз).

Общий гемосидероз. Развивается при болезнях системы кроветворения (анемии, гемобластозы), интоксикациях гемолитическими ядами (бертолетова соль, сульфаниламиды, хинин, свинец), при некоторых инфекциях (сепсис, малярия, бруцеллез, возвратный тиф), при переливании иногруппной крови и резус-конфликте (гемолитическая болезнь новорожденных). В этих случаях гемосиде-

рин в избыточном количестве накапливается в ретикулярных, эндотелиальных клетках и макрофагах селезенки, костного мозга, лимфатических узлов, печени. Кроме того, сидеробластами становятся эпителиальные клетки печени (рис. 25), потовых и слюнных желез, легких, почек.

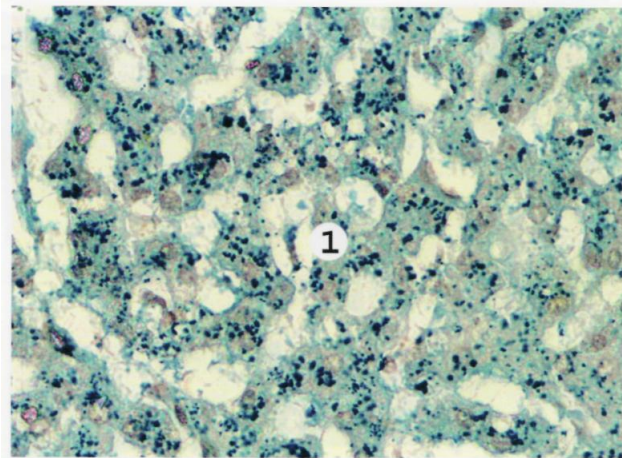


Рис. 25. Печень при общем гемосидерозе (реакция Перлса)

В звездчатых эндотелиоцитах (купферовских клетках) и гепатоцитах видны голубовато-зеленые гранулы гемосидерина (1).

Микроскопически в них выявляются гранулы бурого цвета. Внешний вид органов характерен: они приобретают ржавый оттенок. В далеко зашедших случаях гемосидерин накапливается и в строме органов, и в стенках сосудов. Появляется большое количество сидерофагов, которые не успевают утилизировать гемосидерин, загружающий межклеточное вещество. Одновременно накапливаются «катаболический» ферритин и билирубин. Последний образуется в таком большом количестве, что печень не успевает его утилизировать, и развивается гемолитическая желтуха.

Местный гемосидероз. Развивается при внесосудистом гемолизе в очагах кровоизлияний. Сидеробластами становятся лейкоциты, гистиоциты, ретикулярные клетки, эндотелий и эпителиальные клетки. Из продуктов гемолиза в органах, где возникают кровоизлияния, в цитоплазме этих клеток синтезируются ферритин и гемосидерин. В крупных кровоизлияниях, помимо гемосидерина, образуется еще гематоидин. При этом гемосидерин обычно располагается на периферии кровоизлияний, а гематоидин, для образования которого кислород не нужен, откладывается в центре, в очагах аутолиза. В мелких, чаще диапедезного характера кровоизлияниях обычно образуется только гемосидерин. В участках бывших кровоизлияний сидерофаги сохраняются очень долго, отчего ткани приобретают бурый оттенок.

В клинике большое значение имеет гемосидероз легких (рис. 26, 27), который развивается в результате хронического венозного застоя у больных с заболеваниями сердца на стадии декомпенсации (пороки сердца, кардиосклероз и др.). В легких развиваются многочисленные диапедезные кровоизлияния, в клетках альвеолярного эпителия и в гистиоцитах синтезируются гемосидерин и ферритин. Сидеробласты и сидерофаги «заблачивают» полости альвеол, гипоксия нарастает и в этих условиях начинает синтезироваться SH-ферритин, обладающий, как было сказано выше, вазопаралитическим действием. Это приводит к еще большему повышению сосудистой проницаемости, нарастанию диапедеза и соответственно накоплению гемосидерина и SH-ферритина. Порочный круг замыкается, и у больных развивается ферритиновый коллапс или шок.

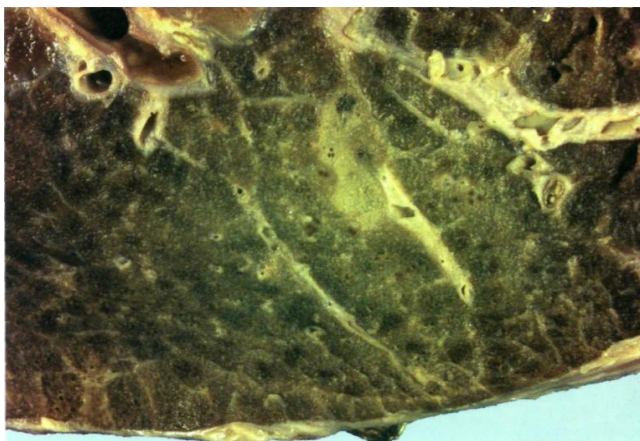


Рис. 26. Бурая индурация легких

Легкие увеличены в размерах, бурого цвета, плотной консистенции. Вокруг бронхов, сосудов и диффузно в ткани легкого видны прослойки белой плотной ткани (пневмосклероз).

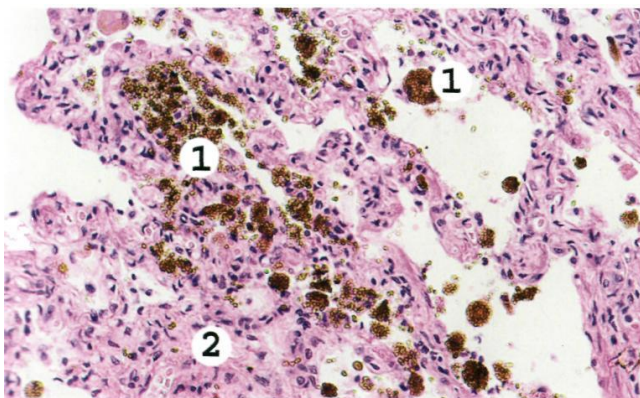


Рис. 27. Бурая индурация легких

В легочной ткани (в альвеолах, в просветах бронхов, в альвеолярных перегородках и перибронхиальной соединительной ткани) отмечается скопление клеток, нагруженных бурым пигментом гемосидерином (сидерофаги и сидеробласты) (1). Наблюдается разрастание соединительной ткани в альвеолярных перегородках, вокруг бронхов и сосудов (2).

Гипоксия, помимо того, стимулирует коллагеносинтетическую активность фибробластов – в легких нарастает склероз, они становятся плотными на ощупь и бурыми за счет накопления гемосидерина.

Подобные изменения принято называется «**бурая индурация легких**» (от лат. *induratio* – затверждение, уплотнение).

Сидеробласты и сидерофаги нередко обнаруживают и в мокроте, которой они придают ржавый оттенок. В таких случаях их называют клетками сердечных пороков. Гемосидероз является морфологическим субстратом самостоятельного заболевания, которое называется «**идиопатический гемосидероз легких**», или «синдром Делена-Геллерстедта». Он встречается у детей в возрасте 3-8 лет и характеризуется повторяющимися кровоизлияниями в легочную паренхиму с последующим массивным гемосидерозом и склерозом, кровохарканьем и развитием вторичной железодефицитной анемии. В легких имеется типичная картина бурой индурации, но поражение сердца у больных отсутствует. Причина заболевания до конца неясна. В настоящее время имеется большое количество данных, подтверждающих, что в основе процесса лежит аутоагрессивное поражение легких, при котором реакция антиген – антитело реализуется на сосудах микроциркуляторного русла легких. Иммунологическая природа заболевания подтверждается тем, что при идиопатическом гемосидерозе легких могут поражаться и почки с развитием синдрома Гудпасчера, а в крови больных нередко обнаруживают антитела к ткани легкого и к коровьему молоку.

Гемохроматоз – избыточное накопление гемосидерина, обусловленное нарушением всасывания пищевого железа в тонкой кишке. Таким образом, сущностью гемохроматоза является избыточное содержание гемосидерина, являющегося полимером анаболического ферритина. В то же время морфологически гемохроматоз и общий ге-

мосидероз имеют много общего. Различают гемохроматоз первичный (идиопатический гемохроматоз) и вторичный (сидероз, гемосидероз).

Первичный гемохроматоз. Это самостоятельное заболевание из группы тезауризмозов (наследственные болезни накопления), обусловленное дефектом ферментов, обеспечивающих всасывание железа в тонкой кишке. Заболевание передается по аутосомнорецессивному типу. Всасывание пищевого железа повышено и количество его (обмен железа в эритроцитах не нарушен) возрастает в десятки раз. Развивается гемосидероз печени (рис. 28), поджелудочной железы, слюнных и потовых желез, сетчатки глаза, кожи, миокарда, слизистой оболочки кишечника и синовиальных оболочек. Одновременно в органах накапливается ферритин, а в коже и сетчатке глаза – меланин.



Рис. 28. Первичный гемохроматоз

Печень темно-коричневого цвета из-за массивного отложения железа в гепатоцитах. Цирротические узлы.

Классическая триада симптомов первичного гемохроматоза:

1. Бронзовая окраска кожи;
2. Сахарный диабет (бронзовый диабет);
3. Пигментный цирроз печени.

Нарушение обмена меланина связывают с поражением эндокринных желез, участвующих в процессе синтеза меланина. Особенно резко изменяется печень – она приобретает темно-коричневую окраску, плотная на ощупь, с мелкобугристой поверхностью; микроскопически во всех ее клетках (гепатоцитах, звездчатых ретикуло-эндотелиоцитах, гистиоцитах портальных трактов, в эндотелии сосудов и в эпителии желчных капилляров) видно отложение гемосидерина, отмечаются разрастание соединительной ткани и формирование цирроза печени. Иногда гемосидерин откладывается в кардиомиоцитах и развивается «пигментная кардиомиопатия», приводящая к смерти от сердечной недостаточности.

Вторичный гемохроматоз. Развивается в случае приобретенной недостаточности ферментных систем, обеспечивающих всасывание и метаболизм пищевого железа. Подобная ситуация возникает при избыточном поступлении железа с пищей (прием железосодержащих препаратов), алкоголизме, повторных переливаниях крови, после резекции желудка и при гемоглобинопатиях – наследственных заболеваниях, при которых нарушается синтез гема (сидероахрестическая анемия) или глобина (талассемия). В случае вторичного гемохроматоза имеет место двоякий генез нарушения обмена железа: оно накапливается и в сыворотке крови и в депо. Типичными являются поражение печени (цирроз), желудочной железы (сахарный диабет), сердечной мышцы, как правило, оказывается фатальным – больные погибают от сердечной недостаточности.

Желтуха – нарушение обмена билирубина, обусловленное избыточным накоплением его в плазме крови, проявляется желтушным прокрашиванием кожи, склер, слизистых и серозных оболочек и внутренних органов. В зависимости от того, какое звено синтеза пигмента нарушено, различают три вида желтухи: гемолитическую (надпеченочную), печеночную (паренхиматозную), обтурационную (подпеченочную, механическую).

Желтуха может возникать и в качестве осложнения заболеваний желчного пузыря, поджелудочной железы и их протоков. Желтуха – это клинический признак, проявляющийся желтой окраской тканей билирубином. Желтуха и холестаз – не синонимы, поскольку больные с желтухой могут не иметь холестаза и наоборот. Первый клинический признак желтухи – желтизна склер (непрозрачных частей фиброзных оболочек глаз). При достижении сывороточной концентрации билирубина 35-50 мкмоль/л развивается генерализованная желтуха. Гипербилирубинемия может быть следствием избыточной продукции билирубина, недостаточности его транспорта через печень или закупорки желчных путей. Холестаз возникает вследствие недостаточности тока желчи, что сопровождается соответствующими клиническими и биохимическими признаками. Эти два патологических состояния – желтуха и холестаз – начинаются в желчных капиллярах, где билирубин выделяется в желчь и формируется ток желчи.

В соответствии с продолжительностью и тяжестью гипербилирубинемии кожа и склеры имеют различную степень желтой окраски, вплоть до темно-оранжевого цвета. При хронических заболеваниях печени ткани могут приобретать интенсивно зеленый цвет, что связано с образованием биливердина – продукта окисления билирубина. Внутренние органы, кроме головного и спинного мозга, также подвергаются пигментации. В перинатальный период (продолжается с 28-й недели внутриутробной жизни по 7-е сутки жизни новорожденного) встречается заболевание, сопровождающееся желтухой и относящееся к тяжелой билирубиновой энцефалопатии, которое называют **icterus gravis neonatorum**. При нем возникает kernicterus – желтуха базальных ядер серого вещества головного мозга. У больных с гипербилирубинемией связанный (прямой) билирубин выделяется с мочой и потом. В то же время цвет слезной жидкости, слюны и желудочного сока не изменен.

Если причина желтухи устранена, то желтая окраска кожи быстро исчезает. Однако при долго существующей желтухе и гипербилирубинемии, и желтый цвет кожи исчезают медленнее. Это обусловлено связыванием билирубина с белками эластического компонента кожи, а также с альбумином крови. Связанный билирубин обладает периодом биологической полужизни около 23 дней. Этим обусловлено медленное исчезновение желтухи.

Гемолитическая (надпеченочная) желтуха. Развивается вследствие усиленного внутрисосудистого гемолиза эритроцитов и образования в связи с этим большого количества билирубина. Возникает при интоксикациях (гемолитические яды) и инфекциях (сепсис, малярия, возвратный тиф), переливании несовместимой крови и резус-конфликте, некоторых заболеваниях крови (анемии, гемобластозы). Помимо того, существует группа наследственных болезней, которые проявляются различными дефектами эритроцитов и сопровождаются гемолитической анемией. К ним относят наследственные ферментопатии (микросфероцитоз, овалоцитоз), гемоглобинопатии, или гемоглобинозы (талассемия, или гемоглобиноз F, серповидно-клеточная анемия, или гемоглобиноз S), пароксизмальную ночную гемоглобинурию и др. При всех этих

болезнях нарушается первое звено обмена билирубина – захват его гепатоцитами, в крови увеличивается количество не связанного с глюкуроновой кислотой билирубина.

Печеночная (паренхиматозная) желтуха. Возникает при заболеваниях печени (гепатиты острые и хронические, гепатозы, в том числе пигментные, циррозы, поражения печени лекарственные и при аутоинтоксикациях, например при беременности), которые сопровождаются повреждением гепатоцитов, нарушением захвата ими билирубина, конъюгации его и экскреции.

Обтурационная (подпеченочная, механическая) желтуха. Возникает вследствие нарушения оттока желчи по желчным протокам при обтурации их просвета (камень, опухоли) или сдавлении извне (рак головки поджелудочной железы, большого сосочка двенадцатиперстной кишки, метастазы рака в перипортальные лимфатические узлы). В результате нарушается экскреция желчи, и она начинает поступать в кровь через синусоидальный полюс гепатоцита. В последующем нарушается сам процесс синтеза желчи, она становится «белой». Особенно тяжелые изменения при механической желтухе развиваются в печени: в результате холестаза она увеличивается в размерах, приобретает желтовато-зеленый цвет; внутрипеченочные желчные протоки расширены, переполнены желчью. Гистологически желчный пигмент выявляется всюду: в желчных протоках, желчных капиллярах, в печеночных клетках. В условиях холестаза быстро развивается холангит.

4.2. Порфирии

Порфирии – состояния, при которых происходит накопление предшественников порфирина (уропорфириноген I, порфобилин и порфобилиноген) в крови (порфиринемия), моче (порфиринурия) и тканях. При этом резко повышается чувствительность тканей к ультрафиолетовым лучам и развивается светобоязнь. На коже появляются эритема, дерматит, рубцы, изъязвления, в последующем – депигментированные участки.

Различают врожденную и приобретенную порфирии.

Врожденная порфирия. Порфирины выделяются с мочой, которая на воздухе приобретает цвет портвейна, откладываются в селезенке, окрашивают кости и зубы в коричневый цвет. Обычно развивается гемолитическая анемия, поражаются нервная система и желудочно-кишечный тракт. При печеночной форме порфирии печень увеличивается, становится сероватого или голубовато-коричневого цвета. В гепатоцитах картина жировой дистрофии, выявляются зерна гемосидерина; отмечается характерное для порфиринов свечение при исследовании в люминесцентном микроскопе.

Приобретенная порфирия. Развивается при интоксикациях (свинец, барбитураты), авитаминозах (пеллагра), некоторых болезнях печени и ряде состояний, когда накапливаются ионы аммония – антагонисты уropopфopиpиноген-кocинтeтазы.

4.3. Протеиногенные и тирозиногенные пигменты.

Меланин – пигмент буровато-черного цвета, окрашивающий кожу, волосы, глаза. Синтез его происходит в клетках, называемых *меланоцитами* в специализированных органеллах – премеланосомах и меланосомах. Меланоциты – это клетки нейроэктодермального происхождения, которые находятся в базальном слое эпидермиса, дерме, сетчатке и радужной оболочке глаз, в мягких мозговых оболоч-

ках. Меланоциты образуются из меланобластов, которые мигрируют из нервного гребешка в процессе развития зародыша.

Меланин образуется из тирозина в присутствии тирозиназы и кислорода. Синтез начинается в премеланосомах, где образуется диоксифенилаланин (ДО-ФА), а завершается в меланосомах. Целиком заполненные меланином и ферментически инертные меланосомы, видимые в световом микроскопе, называют меланиновыми (пигментными) гранулами. Существуют еще меланофаги – клетки, не синтезирующие, а фагоцитирующие меланин.

Меланогенез регулируется нервной системой и эндокринными железами. Его стимулируют медиаторы симпатической части вегетативной нервной системы, меланоцитстимулирующий гормон гипофиза, АКТГ, половые гормоны, а тормозят мелатонин и медиаторы парасимпатической части вегетативной нервной системы. Синтез меланина значительно усиливается под влиянием ультрафиолетового облучения.

Основным гистохимическим методом для идентификации меланина является **аргентаффинная реакция**, основанная на способности меланина восстанавливать аммиачный раствор азотнокислого серебра до металлического серебра (**метод Масона-Фонтаны**).

Адренохром – пигмент темно-коричневого цвета, располагается в виде мелких зерен в клетках мозгового вещества надпочечников. Он является продуктом окисления адреналина и накапливается в большом количестве в клетках феохромоцитомы (опухоль мозгового вещества надпочечников). Пигмент обладает способностью восстанавливать соли серебра, а также дает хромаффинную реакцию (**метод Фалька**) – окрашивается хромовой кислотой и восстанавливает бихромат.

Пигмент гранул энтерохромаффинных клеток является производным триптофана и тесно связан с синтезом таких биогенных аминов, как серотонин и мелатонин. На этом основании энтерохромаффинные клетки, расположенные, как видно из названия, в желудочно-кишечном тракте (реже в бронхах), относят к клеткам APUD-системы. Гранулы пигмента обладают аргирофильными и аргентаффинными свойствами, флюоресцируют желтым цветом при обработке срезов формальдегидом и специфической антисывороткой. Особенно много пигмента обнаруживают в опухолях из энтерохромаффинных клеток, которые называются карциноидами или апудомами.

Пигмент охроноза образуется только в условиях патологии при окислении гомогентизиновой кислоты в результате наследственно обусловленного нарушения катаболизма фенилаланина и тирозина. Пигмент имеет черно-коричневый цвет, накапливается в моче и откладывается в тканях.

Нарушения обмена меланина

Интенсивность этих нарушений колеблется в широких пределах – от значительного увеличения (гипермеланоз) до уменьшения или полного исчезновения меланина (гипомеланоз). Нарушения носят распространенный характер или ограничиваются небольшим участком (местные), могут быть врожденными или приобретенными.

Распространенный гипермеланоз (меланодермия). Чаще всего бывает приобретенным и развивается при поражении надпочечников. Особенно ярко меланодермия выглядит при **аддисоновой (бронзовой болезни)**. Это заболевание характеризуется двусторонним поражением коры надпочечников и прекращением или уменьшением продукции гормонов коры надпочечников.

Наиболее частой его причиной является туберкулез (до 85 %) в результате гематогенной диссеминации, двусторонние опухоли (обычно метастазы рака), амилоидоз или аутоиммунное поражение. Гиперпигментация обусловлена усилением синтеза АКТГ, который, как известно, обладает меланостимулирующим действием, и меланоцитостимулирующего гормона (содержание этих двух гормонов гипофиза в крови больных аддисоновой болезнью повышено). Не исключено, что при снижении синтеза адреналина, который имеет с меланином общие промежуточные продукты обмена (в частности, ДОФА), усиливается секреция А-оксидазы и соответственно меланина. Однако этому механизму придается второстепенное значение.

При аддисоновой болезни (рис.29) кожа приобретает бронзовую окраску, становится сухой, шелушащейся, плотной на ощупь. В меланоцитах, расположенных в базальном слое эпидермиса и в дерме, накапливается большое количество меланина; при электронной микроскопии в них обнаруживают многочисленные меланосомы; в дерме видны меланофаги.

Помимо аддисоновой болезни, меланодермия встречается при других эндокринных расстройствах (гипогонадизм, гипопитуитаризм, болезнь Иценко-Кушинга, обусловленная двусторонней адреналэктомией), авитаминозах (цинга, пеллагра), кахексии, некоторых интоксикациях (углеводороды). Выраженная гиперпигментация возникает при гемохроматозе, который сопровождается генерализованным поражением эндокринных желез.

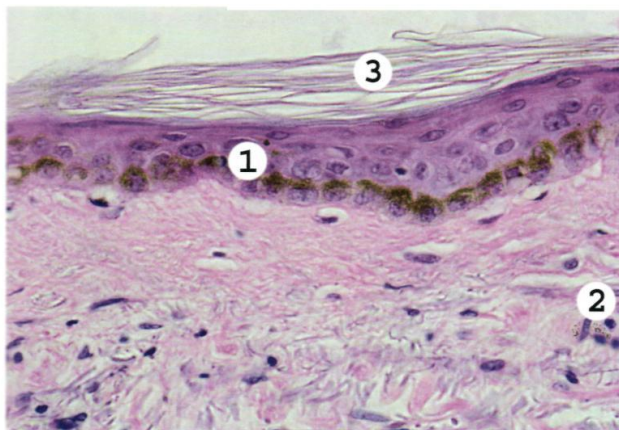


Рис. 29. Меланоз кожи при аддисоновой болезни

Меланин в виде зерен бурого цвета определяется в меланоцитах базального слоя эпидермиса и некоторых кератиноцитах (1). В дерме меланин виден в меланофагах – клетках, фагоцитирующих пигмент при гибели меланоцитов (2). Эпидермис атрофичен, выражено избыточное образование кератина (гиперкератоз) (3).

Распространенный врожденный гипермеланоз наблюдается при **пигментной ксеродерме** (от греч. херох – сухой + derma – кожа). Это редкое ауто-сомно-рецессивное заболевание, при котором отсутствует или резко снижена секреция эндонуклеазы – фермента, участвующего в устранении повреждений при ультрафиолетовом облучении.

Заболевание характеризуется повышенной чувствительностью к ультрафиолетовым лучам и начинается с воспалительной реакции по типу солнечной эритемы на открытых участках тела с последующей пигментацией в виде веснушек. При микроскопии в этой стадии видны истончение мальпигиева слоя эпидермиса с атрофией одних эпителиоцитов и увеличением объема других, сопровождающимся неравномерным накоплением меланина в клетках базального слоя и увеличением числа меланоцитов. В дерме виден небольшой лимфоцитарный инфильтрат. В стадии гиперпигментации и атрофических изменений гиперкератоз и пигментация более выражены. Эпидермис атрофичен в одних участках и утолщен в других (рис. 30).

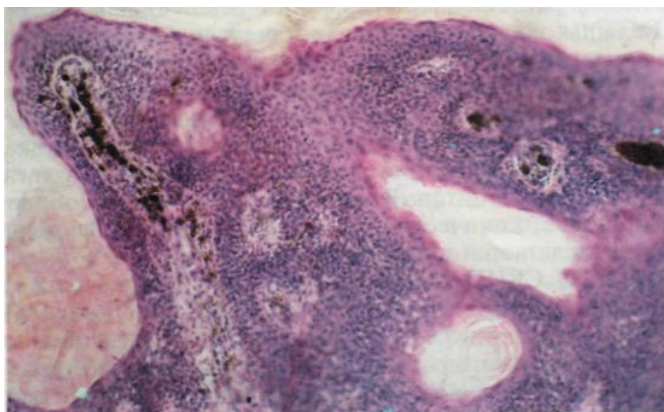


Рис. 30. Пигментная ксеродерма
Атипичные разрастания эпидермиса. В воспалительном инфильтрате дермы много меланофагов.

Отмечаются нарушения расположения ядер эпителиоцитов, увеличение их объема, появляются атипичные формы, в результате чего картина напоминает солнечный кератоз. В дерме – дистрофические изменения, сходные с таковыми при солнечном дерматите, характеризующиеся базофилией коллагеновых волокон и эластозом. В поздних стадиях болезни к описанным выше изменениям присоединяются атипичные разрастания эпидермиса, а в некоторых очагах развивается плоскоклеточный, а иногда базально-клеточный рак. На поздних стадиях в коже видны многочисленные телеангиэктазии, очаги атрофически разнообразных очертаний и величины, бородавчатые разрастания, трещины и язвы; выявляются выраженная атрофия эпидермиса, акантоз, резчайший гиперкератоз и отложение меланина. Атрофический процесс на коже может сочетаться с истончением кончика носа, ушных раковин, сужением отверстий носа и рта. Одновременно наблюдается фотофобия, слезотечение, потемнение и изъязвление роговицы. Очаги пигментной ксеродермы, особенно бородавчатой ее формы, склонны к малигнизации – развитию в них злокачественной опухоли (меланомы), поэтому заболевание относят к группе предмеланомных.

Acanthosis nigricans (от греч. *akantha* – шип и лат. *nigrisco* – иметь темную окраску) – пигментная и сосочковая дистрофия кожи. Эта гиперпигментация кожи неизвестной этиологии протекает в двух формах – доброкачественной и злокачественной. Последнюю относят к группе параонкологических дерматозов, так как она предшествует или сочетается со злокачественными опухолями других локализаций. Проявляется симметрично расположенными ворсинчатыми и бородавчатыми ороговевающими разрастаниями аспидно-черного цвета в области подмышечных впадин, шеи, наружных половых органов, пахово-бедренных складок, заднего прохода. Возможны вегетации и на слизистых оболочках. Микроскопически выявляют гиперкератоз, акантоз, увеличение меланина в базальном слое эпидермиса и в дерме, папилломатоз, в шиловидном слое – митозы.

Местный гипермеланоз. Чаще является приобретенным и также чаще развивается на коже при эндокринных расстройствах – при аденомах гипофиза, гипертиреозе, опухолях яичника, при беременности и в случаях применения оральных контрацептивов. Изолированный характер носит **меланоз толстой кишки** (рис. 31), который развивается у пожилых и старых людей (в основном у женщин) с хроническими заболеваниями, сопровождающимися запорами.

При меланозе толстой кишки наблюдается очаговое или диффузное окрашивание слизистой оболочки толстой кишки в коричневый, а в части случаев в черный цвет. При этом групповые фолликулы сохраняют обычную окраску. Микроскопически в

собственной пластинке слизистой оболочки находят многочисленные макрофаги с включениями меланина от светло-желтого до черного цвета.



Рис. 31. Меланоз толстой кишки

Веснушки представляют собой небольшие (2-4 мм), пигментированные пятна цвета загара с нечеткими очертаниями. Появляются в любом возрасте на открытых участках кожи, особенно у светловолосых и белокожих людей, под воздействием солнечных лучей темнеют, зимой – исчезают.

Микроскопически пределяется гиперпигментация клеток эпидермиса, особенно базального слоя. Пролиферации меланоцитов нет. Под воздействием ультрафиолетового облучения происходит увеличение синтеза меланина в эпидермисе и его накопление в меланоцитах и в кератиноцитах.

Хлоазма – более крупные пигментированные пятна, возникающие при нарушении функции печени, эндокринопатиях, беременности и болезнях придатков у женщин. Микроскопически отмечается увеличенное содержание меланина в клетках эпидермиса.

Меланоз Дюбрея представлен гладкими темными пигментированными образованиями с нечеткими контурами, размерами от 2 до 6 см, которые появляются у лиц пожилого возраста на коже туловища и лица. Пятна неравномерно окрашены – коричневые, серые, с участками синего и черного цвета. В них обнаруживают значительное утолщение эпителия за счет акантотических разрастаний, в базальном слое которых множество гиперпигментированных меланоцитов. Кроме кожи, встречается на слизистых оболочках носа, влагалища, прямой кишки, мочевого пузыря, бронхов. В 40 % случаев завершается малигнизацией с развитием меланомы.

Лентиго – одиночные обычно эллипсовидной формы пятна угольно-черного цвета, диаметром от 1 до 3 мм, четко отграниченные от окружающей ткани – также относятся к группе очаговых (местных) гипермеланозов приобретенного характера. Возникают на коже в любой области и характеризуются увеличенным количеством меланоцитов в эпидермисе и в меньшей степени в дерме. Появляется в любом, в том числе детском, возрасте на открытых участках тела. Микроскопически в базальном слое эпидермиса увеличено количество меланоцитов, но они в отличие от пограничного невуса не формируют «гнезд». При этом меланоциты обычно увеличиваются в размерах. Одновременно происходит увеличение количества и удлинение эпидермальных выростов (лентигозная гиперплазия эпидермиса). Содержание меланина в базальном слое повышено. В дерме – небольшие лимфоцитарные инфильтраты и

единичные меланофаги. В основе гиперпигментации кожи лежит локальная пролиферация меланоцитов.

К местным гипермеланозам еще относят **невус** – порок развития, возникновение которого связывают с миграцией в эмбриональном периоде меланобластов из нейроэктодермальной трубки в базальный слой эпидермиса, дерму и подкожную основу. Состоит из так называемых невусных клеток.

Пигментные пятна имеют различные размеры – от микроскопических до гигантских (20-25 см), различно и их число – от единичных до нескольких десятков (рис. 32). Они могут быть уже при рождении или возникают в течение жизни (рис. 33).



Рис. 32. Пигментный невус кожи

На коже видно незначительно возвышающееся над ее поверхностью образование до 0,8 см в диаметре, коричневого цвета, с четкими границами.

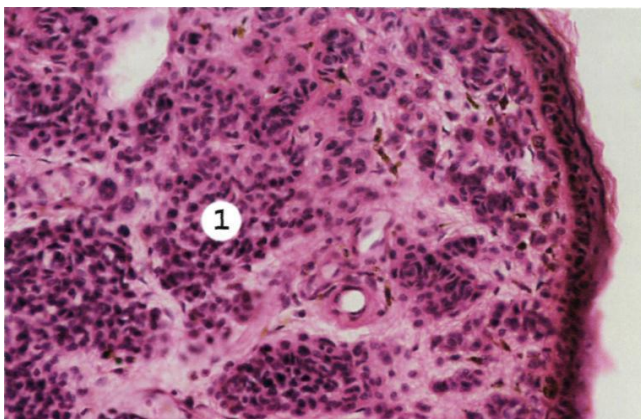


Рис. 33. Невоклеточный невус

В дерме и вблизи эпидермо-дермального соединения – скопления мелких мonomорфных невусных клеток с темными ядрами, формирующие гнезда или розетки (1). В цитоплазме некоторых клеток содержится пигмент меланин. Между группами клеток – тонкие фиброзные прослойки.

Гигантский невус обычно бывает врожденным, при этом пигментные пятна занимают большую часть кожи туловища, их сравнивают с воротником, купальником или жилеткой. Этот невус относят к предмеланомным процессам, так как он крайне часто малигнизируется, при этом развивается злокачественная опухоль – меланома.

Врожденные меланоцитарные невусы (син.: родимые пятна, гигантские пигментированные невусы) – меланоцитарные невусы, существующие с рождения. Малые врожденные невусы не превышают 1,5 см в диаметре. Большими врожденными невусами считаются невусы более 1,5 см в диаметре. Гигантские врожденные невусы занимают целый сегмент поверхности тела.

Врожденные меланоцитарные невусы возвышаются над уровнем кожи, иногда настолько незначительно, что это заметно только при осмотре в проходящем свете. Они часто неравномерно пигментированы, нередко имеют неровный рельеф, в них могут пальпаторно определяться более уплотненные, нередко гиперпигментированные, узловатые участки и участки более мягкой консистенции. Обычно такие невусы покрыты:

жесткими волосами. С возрастом они могут увеличиваться в размерах, их окраска иногда бледнеет; возможно развитие периневусного витилиго.

Микроскопически врожденные невусы обычно смешанные характерна глубокая локализация невусных клеток, вплоть до нижней трети сетчатого слоя дермы, и вовлечение в процесс эпителия придатков кожи – волосяных фолликулов, потовых желез, а также мышц, поднимающих волос. Возможно обнаружение гнезд клеток невуса внутри или вокруг сосудов. Некоторые врожденные невусы небольших размеров могут гистологически не отличаться от обычных приобретенных невусов

В гигантских врожденных невусах определяется проникновение меланоцитов в подкожную клетчатку и даже фасцию. Возможны очаговые разрастания шванновских клеток по типу нейрофибромы, очаговая хрящевая метаплазия.

Диспластические невусы (син. невусы Кларка) – вариант приобретенных меланоцитарных невусов, которые характеризуются повышенным риском малигнизации вследствие сохранения пролиферативной активности незрелых меланоцитов в эпидермисе и атипизмом клеток различной степени выраженности. Клинически напоминают обычные пигментные невусы, отличаясь более крупными размерами (в среднем 6-12 мм), неправильными, нередко причудливыми, звездчатыми очертаниями, неравномерной окраской, варьирующей от светло-коричневой до черной.

Диспластические невусы плоские или слегка возвышаются в центре над уровнем кожи, они всегда имеют пятнистый компонент. При наличии центрального папулезного компонента диспластические меланоцитарные невусы сравнивают по виду с «яичницей-глазуньей». Количество их различно: от единичных до ста и более, рассеянных по всему кожному покрову, с предпочтительной локализацией на верхней половине туловища.

Меланома – это относительно широко распространенное заболевание, которое не так давно рассматривалось почти исключительно как смертельное. У подавляющего числа больных меланомой возникает в коже. При других локализациях этой опухоли поражаются слизистые оболочки: полости рта, половых органов, зоны заднего прохода и пищевода. Особенно часто эта опухоль развивается в сосудистой оболочке глаза. Изредка ее обнаруживают в оболочках головного мозга и слизистых оболочках мочевых и желчевыводящих путей.

Важную роль в возникновении злокачественной меланомы кожи играет солнечный свет. Например, у мужчин она часто развивается на верхней части спины, а у женщин – на спине и ногах. Люди с более светлой кожей больше подвержены риску развития меланомы, чем лица с темной кожей. К меланомогенным факторам относится не только солнечный свет.

Наличие предсуществующего невуса (особенно диспластического), наследственные факторы или даже воздействие определенных канцерогенов – все это имеет важное значение в происхождении новообразований.

Наиболее ранним клиническим проявлением злокачественной меланомы кожи является зуд, а самым важным симптомом – изменение цвета пигментного поражения. В отличие от окраски доброкачественного (недиспластического) невуса пигментация меланомой значительно варьирует и проявляется во всевозможных оттенках черного, коричневого, красного и серого цвета (рис. 34). Иногда бывают зоны гипопигментации белого или телесного цвета. Границы меланомы нечеткие, а форма неокруглая, как при невоклеточном невусе. Они имеют вид неправильной, извитой и не везде четко определяемой линии.



Рис. 34. Меланома кожи

Опухоль имеет вид возвышающейся над поверхностью кожи бляшки с неровными краями широким основанием, с неровной, изъязвленной поверхностью. В разных участках образование имеет разный цвет – серо-красный, буро-коричневый, черный.

Течение меланомы крайне злокачественное (рис. 35). Для нее характерны ранние гематогенные метастазы во все внутренние органы, головной мозг, надпочечники, а также лимфогенные метастазы (рис. 36).

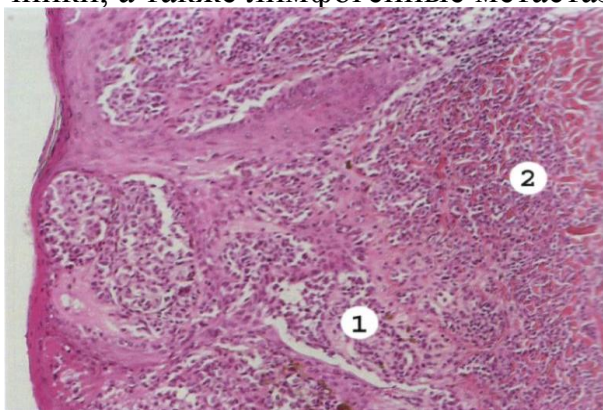


Рис. 35. Меланома кожи

Опухоль построена из атипичных полиморфных эпителиоподобных, веретенообразных округлых и вытянутых клеток, а также крупных атипичных меланоцитов со светлой цитоплазмой (1). Клетки проникают в ретикулярный слой дермы и подкожную жировую клетчатку цитоплазме некоторых из них виден пигмент меланин. В участке врастания в подлежащие ткани – умеренный лимфомакрофагальный инфильтрат (2)



Рис. 36. Метастаз меланомы в лимфатический узел

Паренхима лимфатического узла замещена опухолевой тканью черного цвета.

Распространенный гипомеланоз. Изредка развивается при эндокринных расстройствах (гипогонадизм, гипопитуитаризм), когда угнетена гормональная регуляция синтеза меланина.

Первичный распространенный гипомеланоз называется **альбинизмом** (от лат. albus – белый). Это заболевание обусловлено генетически наследуемым отсутствием (полный альбинизм) или уменьшением (частичный альбинизм) фермента тирозиназы. Меланин отсутствует в волосах, луковицах, эпидермисе и дерме, в сетчатке и радужной оболочке глаз. Поэтому у лиц с этой патологией белая кожа, бесцветные волосы, красная радужная оболочка глаз, а также выраженная фотобоязнь (фотофобия), блефароспазм, ожоги кожи при инсоляции.

Местные гипомеланозы. К ним относят очаговые депигментированные участки на коже, которые называются **витилиго**, или **лейкодерма** (от греч. Leukos –

белый, derma – кожа). Они возникают на коже в результате действия некоторых лекарственных (фурацилин) и химических (синтетические смолы) веществ, нервно-трофических (лепра, сифилис), нейроэндокринных (сахарный диабет, гипопаратиреоз) и аутоиммунных (зоб Хасимото) факторов меланогенеза, а также после воспалительных и некротических процессов на коже. Количество, размеры и форма очагов бывают разные. При вторичном рецидивном сифилисе, например, описывают «ожерелье Венеры» – на коже задних, боковых и передних поверхностей шеи многочисленные округло-овальные депигментированные участки размером до копеечной монеты каждое.

Полагают, что существует врожденный местный гипомеланоз, т.е. наследственное отсутствие меланоцитов в отдельных участках.

4.4. Липидогенные пигменты

Группу липидогенных пигментов составляют липофусцин, пигмент недостаточности витамина Е, гемофусцин, цероид и липохромы. Все они сходны по физическим и химическим (гистохимическим) свойствам. Разница заключается в их локализации: липофусцин и пигмент недостаточности витамина Е находят в паренхиматозных клетках органов (липофусцин находят еще в нервных клетках), а гемофусцин и цероид – в мезенхимальных. На этом основании термином «липофусцин» в широком смысле слова пользуются для обозначения всего класса этих пигментов. Однако термины «липопигменты» и «липофусцин» не отражают природы этих пигментов, так как, помимо липидов, они содержат белки и каротиноиды.

Липофусцин – гликолипопротеид, в состав которого входят жиры (фосфолипиды, холестерин, нейтральные жиры, продукты окисления жирных кислот), аминокислоты, многочисленные ферменты, флавиновые соединения и каротиноиды. На ультраструктурном уровне имеет вид электронно-плотных гранул, окруженных двойной мембраной, содержащей миелиноподобные структуры. В своем развитии проходят две стадии – стадии «раннего» и «позднего» пигмента. Незрелый, или «ранний», липофусцин имеет вид расположенных перинуклеарно (в области активно протекающих обменных процессов) пылевидных частиц светло-желтого цвета. Он содержит много окислительно-восстановительных ферментов, дает положительные реакции на железо, медь, жир, ШИК-реакцию, активность лизосомальных ферментов крайне низка. Пигмент располагается вблизи или непосредственно внутри митохондрий.

По мере созревания гранулы увеличиваются, становятся коричневыми, количество жира и железа уменьшается, липофусцин перемещается на периферию клетки, в нем выявляется высокая активность лизосомальных ферментов, располагается этот зрелый, или «поздний», липофусцин в области лизосом.

Большое количество липофусцина находят в клетках различных органов и тканей при старении, кахексии, гипоксии, недостаточности в организме белков, витаминов, а также в клетках злокачественных опухолей. На протяжении многих лет считали, что липофусцин – это «пигмент старения», «свидетель старения клеточных мембран», поскольку он представляет агрегат метаболитов, которые должны быть выделены из клетки. Открытие в нем флавопротеидов и каротиноидов – веществ, активно участвующих в метаболизме клеток, выявление двух форм-стадий созревания позволило по-другому оценить его роль и значение. В настоящее время липофусцин относят к нормальным компонентам клетки, точнее – к разряду клеточных органоидов, гранулы его называют цитосома-

ми, функцией его считают депонирование кислорода. В условиях дефицита кислорода (при гипоксии) он обеспечивает процессы окисления. Полагают, что увеличение количества липофусцина в клетке является адаптивным процессом, позволяющим ей нормально функционировать в условиях нарушения окислительных процессов.

Липохромы – пигменты, окрашивающие в желтый цвет сыворотку крови, транссудат, жировую клетчатку, желтое тело яичников, кору надпочечников. По химическому строению являются окисленными каротиноидами. Жировыми красителями не окрашиваются. Выявление их основано на свечении каротиноидов (цветные реакции с кислотами, зеленая флюоресценция в ультрафиолетовом свете). Биологическое значение изучено недостаточно.

4.5. Нарушения обмена липидогенных пигментов

Нарушения обмена липофусцина выражается обычно в избыточном его накоплении – липофусцинозе, который может быть первичным (наследственным) и вторичным.

Первичный (наследственный) липофусциноз. Характеризуется избирательным накоплением липофусцина в клетках одного органа или системы. Чаще других встречаются наследственные заболевания с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Накопление липофусцина в клетках ЦНС наблюдают *при нейрональных липофусцинозах*. Заболевания относятся к болезням накопления (тезауризмам) с аутосомно-рецессивным типом наследования. При невротической идиотии Тея-Сакса, например, нарушение метаболизма ганглиозидов связывают с отсутствием или резким снижением содержания фермента гексозаминидазы А.

Морфологически в различных отделах и клетках нервной системы – ганглиозных, глиальных, в эндотелиальных и перицитах, обнаруживают избыточное скопление липофусцина, баллонную дистрофию, генерализованный распад нервных клеток, в тяжелых случаях – демиелинизацию и разрушение аксонов, что носит вторичный характер в связи с накоплением липофусцина.

Эти тяжелейшие морфологические изменения клинически проявляются нарастающим снижением интеллекта вплоть до идиотии, двигательными расстройствами (судороги, параличи, обездвиженность), расстройствами зрения вплоть до полной слепоты. Если заболевание проявляется в раннем детском возрасте (болезнь Бильшовского-Янского) или в возрасте 6-10 лет (юношеская форма Баттена-Шпильмейера-Фогта), то процесс быстро прогрессирует и заканчивается смертью на фоне выраженной идиотии. У взрослых (поздняя амавротическая идиотия Куфса) процесс затягивается на 10-15 лет, развиваются параличи, эпилептиформные припадки и органические изменения психики; слепота не возникает, но прогноз тоже фатальный.

Накопление липофусцина возможно в печени. В этих случаях развивается *пигментный гепатоз* или *доброкачественная гипербилирубинемия*. Эти заболевания связывают с генетически обусловленной недостаточностью ферментов, обеспечивающих захват и глюкуронизацию билирубина в гепатоцитах. Нарушение пигментного обмена выражается в преходящей желтухе. В то же время все остальные функции печеночной клетки не страдают. Различают пигментные гепатозы с конъюгированной и неконъюгированной гипербилирубинемией. Они проявляются рядом клинических синдромов – Жильбера, Дабина-Джонсона, Криглера-Найяра, Ротора и др. Причиной некоторых явля-

ется недостаточность ферментов, например глюкуронилтрансферазы; при других механизмах не изучен.

Вторичный липофусциноз. Развивается при гипоксии, когда увеличивается потребность в кислороде, в старости и при истощающих заболеваниях, когда выражены нарушения окислительных процессов и отсутствуют антиоксиданты, снижающие потребность тканей в кислороде. В этих случаях паренхиматозные органы уменьшаются в размерах, в них прогрессирует склероз, который усугубляется гипоксией, и липофусциноз – развивается бурая атрофия печени, миокарда, поперечно-полосатой мускулатуры.

При кахексии (алиментарной, церебральной и др.) нарушается синтез окислительно-восстановительных ферментов в цепи цитохромов, метаболизм клеток переключается на более «экономный» липофусциновый путь – развивается бурая атрофия органов. Насущной потребностью в окислительно-восстановительных ферментах, поставляемых липофусцином, можно объяснить накопление пигмента в клетках злокачественных опухолей, в которых, как известно, анаэробный гликолиз преобладает над тканевым дыханием.

5. МИНЕРАЛЬНЫЕ ДИСТРОФИИ

Минералы имеют большое значение в организме: они участвуют в построении структур элементов клеток и тканей, входят в состав ферментов, гормонов, витаминов, белковых комплексов, пигментов. В качестве биокатализаторов принимают участие в обменных процессах, определяют кислотно-основное равновесие. Их отсутствие вызывает в организме различные заболевания, которыми приходится заниматься врачам различных профилей (терапевты, эндокринологи, хирурги, урологи, нефрологи и др.).

В последние годы сформировалось учение о микроэлементозах как заболеваниях, синдромах и патологических состояниях, вызванных избытком, дефицитом или дисбалансом микроэлементов в организме человека. Заболевания как проявления микроэлементозов известны клинической медицине давно (эпидемический зоб, железодефицитные анемии, отравления свинцом, марганцем и т.д.), но под общим названием никогда не выделялись и фигурировали в разных рубриках классификации болезней человека.

В настоящее время хорошо известно, что микроэлементозы широко распространены в патологии растений, животных и человека. При этом принципиальные положения учения о микроэлементозах человека в равной степени приложимы к патологии любых представителей животного мира. Особенность современного развития учения о микроэлементозах обусловлена проблемой загрязнения окружающей среды промышленными выбросами, вследствие чего возникают новые формы микроэлементозов, которые в значительной мере теснят природные формы патологии.

Существует несколько способов выявления минералов в организме: гистохимический, люминесцентный, электронно-химический, микросжигание в сочетании с гистоспектрографией, радиоавтография и др. В патологоанатомической практике наиболее часто используют гистохимические методы, например, для выявления кальция, фосфора, меди, железа.

Наиболее часто встречаются нарушения обмена кальция, фосфора, меди, калия и железа.

5.1. Нарушение обмена кальция

Кальций является очень важным элементом для человеческого организма. Он входит в состав костей, зубов, ферментов, ионы Ca^{2+} участвуют в свертывании крови, синаптической передаче возбуждения, сокращении мышц, регуляции проницаемости клеточных мембран, в механизмах секреции.

Кальций поступает в организм с пищей (продукты моря, яйца, творог). В начальном отделе тонкой кишки в условиях кислой реакции под контролем витамина D и желчных кислот образуется растворимый фосфат кальция, который адсорбируется и накапливается в костях в виде гидроксиапатита. В крови концентрация кальция 0,25-0,3 ммоль/л. Утилизация его из костей (депо кальция) происходит из области губчатого вещества эпифизов и метафизов (лабильный кальций). Освобождение кальция из костей происходит в одних случаях лакунарным рассасыванием (с помощью остеокластов), в других – при помощи пазушного рассасывания, как и при гладкой резорбции (без участия клеток), в результате чего образуется «жидкая кость». Органами выделения кальция являются толстая кишка (65 %), почки (30 %) и печень (с желчью 5 %).

Обмен кальция находится под нейрогуморальным контролем. Наибольшее значение имеют околощитовидные железы (паратгормон) и щитовидная железа (кальцитонин). При гипофункции околощитовидных желез паратгормон способствует вымыванию кальция из костей, при гиперфункции – накоплению его в организме. Гиперпродукция кальцитонина щитовидной железой ведет к утилизации кальция организмом, а при гипофункции – к вымыванию его из костей и гиперкальциемии.

Способами выявления кальция в организме являются **реакция серебрения Косса** и микросжигание с последующей гистоспектрографией.

Синдромы нарушения обмена кальция. Одним из таких синдромов является **гипокальциемия**. Она развивается при недостаточном поступлении кальция в организм с пищей или блокаде адсорбции кальция солями марганца или фосфора, при повышении функции С-клеток щитовидной железы, вырабатывающих кальцитонин (например, аденома щитовидной железы), при понижении функции околощитовидных желез – уменьшение выработки паратгормона (например, при удалении железы или при операциях на щитовидной железе, заболеваниях желудочно-кишечного тракта и почек).

Гипокальциемия развивается при различных ферментных тубулопатиях, сопровождающихся усиленным выделением почками фосфора, что в свою очередь влечет выделение кальция. В качестве примера можно привести почечную карликовость (ренальный нанизм). Развитие гипокальциемии возможно также при повышенном потреблении кальция организмом, которое наблюдается при беременности. У таких больных определяются тетания (нарушение мышечных сокращения), остеопороз и остеомаляция.

Классическим примером недостаточного поступления кальция в организм человека является **болезнь Кашина-Бека** (уровская болезнь). Это эндемическое заболевание распространено в бассейне рек Урову, Шилки, Аргуни, Зеи, в КНР и КНДР. Считается, что причиной является недостаточное количество кальция, поступающего с пищей, недостаток витаминов А, С, D, повышенное содержание железа, марганца, цинка, которые блокируют поступление кальция в организм. У таких больных развивается деформирующий остеоартроз за счет нарушения образования хряща. Он резко истончается, сустав-

ная поверхность становится шероховатой, местами хрящ полностью отсутствует. Развивается деформация суставов и нарушается рост трубчатых костей. Поэтому заболевание называют еще эндемическим деформирующим остеоартрозом. Для этих больных характерны низкий рост, деформация суставов рук и ног. Кисти рук напоминают медвежью лапу.

Гиперкальциемия возникает при эндокринных заболеваниях: аденоме околощитовидных желез, угнетении С-клеток щитовидной железы, гипервитаминозе D, нарушениях выделения кальция из организма, например, при заболеваниях толстой кишки, почек, печени. Она может наблюдаться также при заболеваниях, сопровождающихся процессами деструкции костей (первичные опухоли костей, метастазы в кости, миеломная болезнь).

Гиперкальциемия проявляется остеопорозом, отложением кальция в различных органах, образованием камней. В качестве примера можно привести паратиреоидную остеодистрофию, или фиброзную остеодистрофию, развивающуюся у больных при аденоме околощитовидных желез.

Нарушения обмена кальция называют **обызвествлением**. В его основе лежит выпадение солей кальция из растворимого состояния и отложение их в клетках и межклеточном веществе. Матрицами для отложения солей кальция являются митохондрии, лизосомы, гликозаминогликаны основного вещества, коллагеновые и эластические волокна. В связи с этим различают внутриклеточное и внеклеточное обызвествление.

Классификация обызвествления:

- 1) **по механизму развития** в зависимости от преобладания местных или общих факторов: метастатическое, дистрофическое и метаболическое;
- 2) **по локализации:** внутриклеточное, внеклеточное и смешанное;
- 3) **по распространенности:** системное (общее) и местное.

Метастатическое обызвествление (известковые метастазы) имеет системный (распространенный) характер и сопровождается отложением солей кальция в различных органах и тканях.

Причиной его развития является гиперкальциемия, обусловленная повышенным вымыванием кальция из депо (костей), пониженным выделением из организма, нарушением эндокринной регуляции обмена кальция, например, при гиперпродукции паратгормона или недостатке кальцитонина, гипервитаминозе D. Поэтому метастатическое обызвествление встречается при повышенном разрушении костей, например, при миеломной болезни, множественных метастазах в кости различных опухолей, множественных переломах, остеомиелите, при фиброзной остеодистрофии, аденомах околощитовидных желез, поражениях толстой кишки (дизентерия, хронические колиты другой этиологии), почек (хронический гломерулонефрит, пиелонефрит, поликистоз, дисплазия почек), гипервитаминозе D и др.

Соли кальция откладываются в различных органах и тканях организма, но наиболее часто они локализуются в почках (рис. 37), слизистой оболочке желудка, легких, миокарде (рис. 38) и стенках артерий.

Это обусловлено тем, что в почках, слизистой оболочке желудка и легких в результате особенностей их функции происходит ощелачивание среды (тканей), поэтому эти органы менее способны удерживать соли кальция в растворенном состоянии. В миокарде и стенках артерий отложение солей кальция обусловлено тем, что

эти ткани относительно бедны веществом, препятствующим выпадению солей кальция в условиях смывания артериальной кровью.

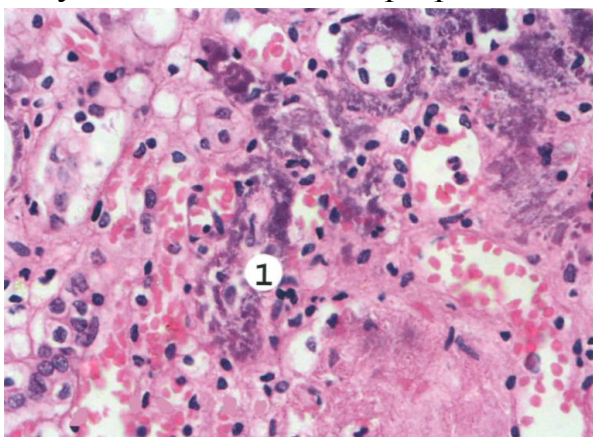


**Рис. 37. Известковые метастазы
в почке**

Отложения солей кальция обнаруживаются на базальных мембранах и в клетках эпителия почечных канальцев (1).

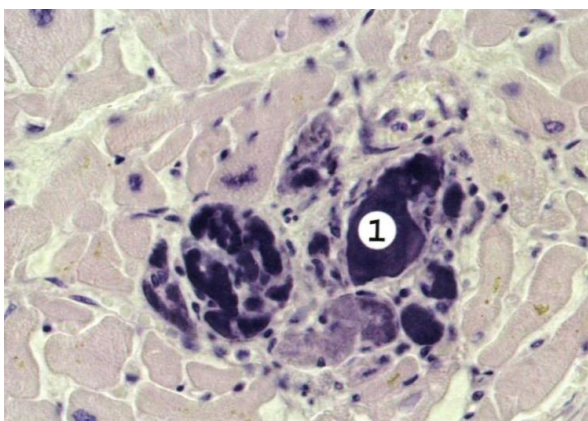


**Рис. 38. Известковые метастазы
в миокарде**

Соли кальция фиолетового цвета инкрустируют отдельные кардиомиоциты или группы кардиомиоцитов (1). Клеточная реакция на отложения солей кальция не выражена.

Макроскопически органы изменяются мало. Микроскопически соли кальция интенсивно окрашиваются гематоксилином в синий цвет. Кальций откладывается в митохондриях, фаголизосомах и по ходу мембран, а также в коллагеновых и эластических волокнах. Вокруг отложения солей кальция возникает воспалительная реакция, представленная скоплением макрофагов, гигантских клеток, фибробластов и фиброцитов. Иногда образуются гранулемы инородных тел.

Дистрофическое обызвествление, или **петрификация**, характеризуется местным отложением солей кальция в омертвевшие или находящиеся в состоянии глубокой дистрофии ткани или ткани со сниженным обменом (брадитрофные ткани), к которым относятся хрящ, сухожилия, апоневрозы. Гиперкальциемия отсутствует. Основной причиной петрификации является физико-химическое изменение подвергающихся некрозу или дистрофии тканей. Это изменение определяет адсорбцию солей кальция из крови и тканевой жидкости. Наибольшее значение имеют ощелачивание среды и усиление активности фосфатаз, освобождающихся из некротизированных тканей.

Петрификаты встречаются в различных органах и тканях, имеют белый цвет, каменистую плотность, иногда подвергаются оссификации. Наиболее часто петрификаты находят в очагах казеозного некроза при туберкулезе (рис. 39), сифилисе, в участках хронического воспаления, инфарктах, стенках артерий при атеросклерозе, в рубцовой ткани, например клапанах сердца при пороке, хрящах, погибших паразитах (эхинококкоз, трихинеллез), в венозных тромбах (флеболиты) и др. Петрификации подвергается и мертвый плод при внематочной беременности (литопедион).

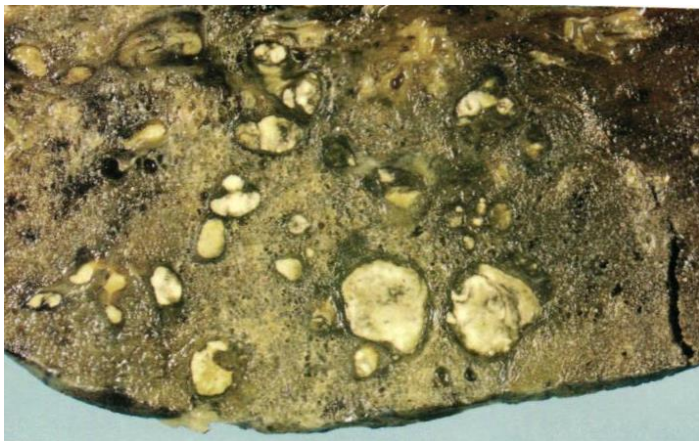


Рис. 37. Петрификация в легком (очаги Ашоффа-Пуля)

В верхушке правого легкого несколько округлых очагов сероватого цвета, каменной плотности.

Метаболическое обызвествление (известковая подагра, интерстициальный кальциноз) может быть *системным* (универсальным), когда известь откладывается по ходу сухожилий, фасций, апоневрозов, в мышцах, коже, подкожной основе, нервах, сосудах, периартикулярной ткани, и *местным* (ограниченным), для которого характерно отложение солей кальция в виде известковых сростков в коже или подкожной основе ног или рук. Механизм развития метаболического обызвествления неясен. Главное значение придают нестойкости буферных систем (рН и белковые коллоиды), в связи с чем соли кальция не удерживаются в крови и тканевой жидкости даже при невысокой концентрации. Значительную роль имеет наследственная чувствительность тканей к кальцию – кальцергия, или кальцифилаксия.

Исходы отложения извести в органах и тканях неблагоприятны, так как известь не рассасывается, инкапсулируется, иногда в результате нагноения выделяется из организма.

Рахит. Хроническое заболевание, характеризующееся изменением фосфорно-кальциевого обмена с нарушением минерализации костей и процесса костеобразования с развитием костных деформаций.

Этиология. Недостаточность витамина D, обусловленная различными причинами:

а) Неадекватный эндогенный синтез витамина D в коже (при недостаточной дозе ультрафиолетового облучения) или недостаточный прием экзогенного витамина с пищей.

б) Нарушение всасывания витамина D в тонкой кишке (при всех заболеваниях с синдромом мальабсорбции).

в) Нарушение метаболизма витамина D:

1) при хронических заболеваниях почек (нарушается образование активных метаболитов витамина);

2) при диффузных поражениях печени (нарушается образование активных метаболитов, а также синтез транспортного белка);

3) при приеме некоторых лекарственных препаратов, усиливающих распад витамина;

4.) при генетических дефектах-ферментопатиях, нарушающих образование активных метаболитов витамина D.

Патогенез рахита:

1. D-гиповитаминоз приводит к нарушению абсорбции кальция и фосфора в тонкой кишке со значительным понижением их уровня в крови.

2. Гипокальциемия стимулирует выработку паратгормона.

3. Паратгормон, а также сам по себе дефицит витамина D стимулируют мобилизацию кальция и фосфора из костей.

4. Одновременно паратгормон усиливает выведение фосфата с мочой.

5. В результате уровень кальция несколько повышается (обычно не достигая нормы), а уровень фосфора еще больше снижается: резко увеличивается соотношение кальция и фосфора, что является решающим фактором в нарушении минерализации костей.

Дефицит витамина D у взрослых приводит к снижению или прекращению минерализации остеоида, образующегося при физиологической регенерации костей, приводят к остеомаляции.

У растущих детей имеет место не только неадекватная минерализация остеоида, но также неадекватная минерализация эпифизарного хряща.

Изменения костей и скелетные деформации зависят от тяжести рахита, его длительности, возраста больных и нагрузок на кости.

Классификация рахита:

1. Ранний рахит (у детей в возрасте от 3 мес. до 1 года).

2. Поздний рахит (3-6 лет).

3. Остеомаляция (рахит взрослых).

4. Витаминно-резистентный рахит (наследственные ферментопатии, нарушающие всасывание ионов кальция и фосфата энтероцитами, нефроцитами).

1. При раннем рахите:

а) Нарушается энхондральное окостенение в области эпифизов костей: расширяется ростковая зона за счет избыточного образования хряща и остеоида, нарушаются их созревание и минерализация, что приводит к появлению рахитических четок (утолщения на ребрах в участках костно-хрящевых соединений), рахитических браслетов на запястьях; замедляется рост,

б) Нарушается эндостальное окостенение с избыточным образованием остеоида и нарушением его минерализации.

Проявления:

1) краниотабес (размягчение и истончение затылочных и теменных костей);

2) квадратная голова (избыточное образование остеоида в области лобно-теменных бугров);

3) позднее закрытие родничков;

4) рахитические четки (утолщение в области грудино-реберных остеохондральных сочленений);

5) рахитические браслетки (утолщения в области эпифизов длинных трубчатых костей).

2. **При позднем рахите** нарушается преимущественно эндостальное окостенение, в связи с чем развиваются деформации:

Проявления:

1) куриная грудь, борозда Харрисона (вдавление на грудной клетке в месте прикрепления диафрагмы);

2) искривление длинных трубчатых костей (ног);

3) искривление позвоночника, таза – поясничный лордоз, кифосколиоз;

4) замедление роста.

3. *Рахит у взрослых* проявляется остеомалацией, хорошо выявляющейся при рентгенологическом исследовании:

Проявления:

- 1) остеопороз за счет истончения костных балок;
- 2) истончение кортикального слоя диафизов (лакунарное рассасывание);
- 3) микропереломы отдельных костных балок, которые вместе с образованной костной мозолью определяются в виде зон просветления (лоозеровские зоны);
- 4) скелетные деформации отсутствуют.

Гипервитаминоз D возникает при бесконтрольном приеме витамина D.

Проявления:

- 1) задержка роста (у детей);
- 2) гиперкальциемия и гиперкальциурия с развитием нефрокальциноза (метастатическое обызвествление) и почечных камней.

5.2. Камнеобразование

Нарушение минерального обмена может лежать в основе камнеобразования.

Камни желчного пузыря (холелитиаз, рис. 40). Желчные камни желчные конкременты формируются из составных частей желчи – холестерина, желчных пигментов и солей кальция. Наряду с другим органическим материалом эти составные части представлены в камнях в различных пропорциях. Камни обычно формируются в желчном пузыре, но часто также во внепеченочных, а изредка и во внутрипеченочных желчных протоках. Холестериновые камни – редкость в развивающихся странах, но очень часто встречаются у североамериканских индейцев.

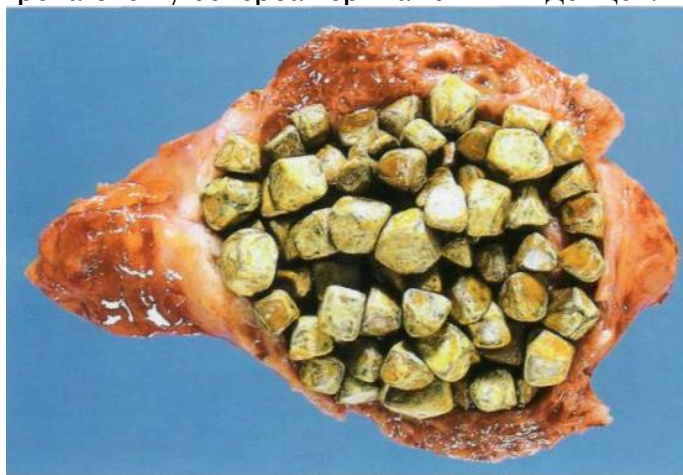


Рис. 40. Хронический калькулёзный холецистит

Жёлчный пузырь имеет признаки хронического воспаления. Стенка его уплотнена, в его просвете содержатся мелкие, многогранные, смешанные камни.

Камни чаще обнаруживаются у пожилых лиц, в частности у женщин, особенно повторно рожавших. Среди заболеваний, при которых отмечается формирование камней, следует назвать диабет, ожирение. Кроме того, камни образуются при длительном использовании оральных контрацептивов и после перенесенной резекции подвздошной кишки (из-за снижения фонда желчных кислот).

Механизмы камнеобразования по-прежнему активно обсуждаются. В качестве основных предрасполагающих факторов рассматривают состав желчи, местные факторы в желчном пузыре и инфекции (холециститы). Остановимся на этих факторах. **Состав желчи.** Желчь – секреторный продукт, вырабатываемый гепатоцитами и играющий важную роль в переваривании и всасывании липидов в кишечнике. В течение 1 сут. у здорового человека образуется 500-1000 мл желчи (по 10 мл на 1 кг массы тела).

Важной составной частью большинства желчных камней является *холестерин* (холестерол). Он синтезируется в печени и выделяется в желчь. Несмотря на абсолютную нерастворимость в воде, холестерин переходит в растворимое состояние под действием фосфолипидов и желчных солей. Эти субстанции, действуя вместе, формируют молекулярные агрегаты (смешанные скопления), сохраняющие стабильность в жидкой части желчи. *Фосфолипиды* представлены главным образом лецитинами (96%) и небольшими количествами лизолецитина и фосфатидилэтаноламина. В водной среде фосфолипиды распределены в виде жидких кристаллов. В качестве вторичной растворяющей системы они тоже взаимодействуют с холестерином. Отношение содержания холестерина к концентрации конъюгатов желчных кислот и фосфолипидов в желчи обуславливает формирование смешанных скоплений либо фосфолипидно-холестериновых агрегатов. А это в свою очередь определяет общую растворимость холестерина в желчи.

Первичные желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина. Наиболее важные из них холевая и хенодезоксихолевая (антроподезоксихолевая) кислоты (первая – монокарбоновая триоксикислота, находится в желчи в виде натриевых солей гликохолевой и таурохолевой кислот; вторая является производным холановой кислоты). Они секретируются в желчь в качестве конъюгатов с аминокислотами – глицином и таурином, соотношение которых в конъюгате равно 3:1. В толстой кишке первичные желчные кислоты подвергаются бактериальному дегидроксилированию, в результате чего формируются *вторичные желчные кислоты* – дезоксихолевая и литохолевая. Вот они-то и есть главные желчные кислоты, которые вместе с другими формами, имеющими меньшее значение, составляют фонд желчных кислот. Более 85% этого фонда подлежит обратному всасыванию в дистальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке и снова попадает в кровоток через так называемую кишечно-печеночную циркуляцию. Эта часть оказывает детергентоподобное (очищающее) действие, способствующее формированию смешанных скоплений.

Тенденция к формированию желчных камней возникает тогда, когда имеется относительное преобладание холестерина над желчными кислотами и фосфолипидами – *литогенная желчь* (способствующая камнеобразованию). Она появляется в результате или возрастания концентрации холестерина в желчи, или снижения объема фонда желчных кислот. Такие изменения обычно свойственны больным с желчными камнями, однако теоретического объяснения пока не получили. Наличие одной только литогенной желчи признано недостаточным для объяснения формирования желчных камней. Известно, что она может быть у лиц, обладающих и не обладающих такими камнями. Показано, что при одной и той же степени литогенности желчи холестерин способен к гораздо более быстрому образованию микрокристаллов в желчи больных, имеющих камни, чем не имеющих. Таким образом, можно предполагать наличие каких-то других факторов, способствующих кристаллизации холестерина.

Значение, которое в камнеобразовании имеет слизистая оболочка желчного пузыря и вырабатываемые ею слизь и гликопротеин, неизвестно. Малопонятна и роль местного застоя желчи.

Участие инфекции в формировании холестериновых или пигментных камней подвергается сомнению. У большинства людей желчь стерильна и сохраняется таковой у многих больных с камнями. Однако инфекция способна усилить воз-

действие местных факторов и таким образом содействовать увеличению камней и образованию новых или смешанных камней.

Типы камней. Самыми распространенными являются камни, состоящие преимущественно из холестерина. Кроме этого, все камни содержат соли кальция и слизистый скелет. Что касается камней, состоящих только из пигментов или углекислого кальция, то это редкость.

Факторы, способствующие камнеобразованию:

- 1) изменения качества желчи;
- 2) избыток пигментов;
- 3) избыток холестерина по сравнению с желчными солями и лецитином;
- 4) воспаление;
- 5) холестаз.

Осложнения желчнокаменной болезни:

- 1) воспаление (острый и хронический холецистит, рис. 41);
- 2) обструкция:
 - а) пузырного протока (эмпиема, мукоцеле);
 - б) общего желчного протока (подпеченочная желтуха);
 - в) фатерова соска (подпеченочная желтуха, панкреатит);
- 3) пролежни и перфорация – желчный перитонит;
- 4) обтурация камнем просвета тонкой кишки.



Рис. 41. Обострение хронического калькулёзного холецистита

Жёлчный пузырь расширен. Поверхности серозной и слизистой оболочек гиперемированы, воспалены. Стенка пузыря утолщена, в его просвете содержится несколько смешанных камней.

Камни мочевых путей (уролитиаз, рис. 42).

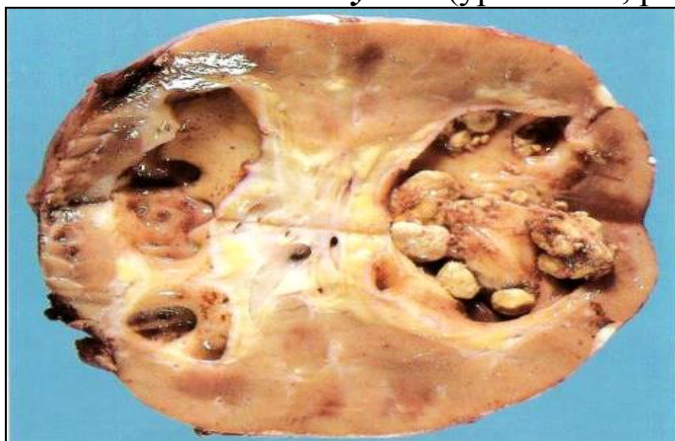


Рис. 42. Камни почечной лоханки

Камни могут образовываться на любом уровне мочевыводящих путей, но в основном они встречаются в почках. Уролитиаз поражает 5-10 % населения, чаще всего мужчин. Заболевание начинается в возрасте 20-30 лет. Известна генетическая предрасположенность к образованию камней. Многие больные страдают врожден-

ными нарушениями метаболизма, такими как подагра, цистинурия, первичная гипероксалурия, представляющими собой состояния, которые сопровождаются избыточным выделением камнеобразующих веществ.

Различают 4 основных типа камней. Большинство камней (около 75 %) содержит кальций, главным образом оксалат кальция или оксалат кальция, смешанный с фосфатом кальция. Другие 15% камней состоят из фосфата магния; 6% камней построены из солей мочевой кислоты, 1-2 % содержат цистин. Органический матрикс камней состоит из мукопротеина. Хотя существует много причин для образования камней, наиболее важной из них является повышение концентрации в моче солей, входящих в состав камней.

Камни из оксалата кальция находят приблизительно у 5 % больных как с гиперкальциемией, так и гиперкальциурией, развивающимися при гиперпаратиреоидизме, диффузных заболеваниях костей, саркоидозе и других кальциемических состояниях. Примерно у 55 % больных гиперкальциурия протекает без гиперкальциемии, связана с повышенным всасыванием кальция в тонкой кишке (абсорбтивная гиперкальциурия), нарушением канальцевой реабсорбции кальция (почечная гиперкальциурия) или идиопатической гиперкальциурией при нормальной функции околощитовидных желез.

Приблизительно у 20 % населения повышена секреция мочевой кислоты (гиперурикозурический кальциевый нефролитиаз) с гиперкальциурией или без нее. Механизм образования камней заключается в обволакивании оксалата кальция кристаллами мочевой кислоты в собирательных трубках. У 5 % больных образование камней связано с гипероксалурией, а также врожденным (первичная оксалурия) или (чаще) приобретенным повышенным всасыванием кальция в тонкой кишке у больных, страдающих болезнями тонкой кишки. У последних развивается так называемая энтеральная гипероксалурия. Она встречается также у вегетарианцев, так как их диета богата оксалатами. Гипоцитратурия, связанная с ацидозом и хронической диареей неизвестного происхождения, также может привести к образованию камней. У большой группы больных с кальциевыми камнями причины их формирования остаются неизвестными.

Камни из фосфата магния образуются после инфекций, возбудители которых расщепляют мочевины (*Proteus* и некоторые разновидности стафилококков), превращая ее в аммоний. В результате щелочная моча вызывает преципитацию фосфата магния. Затем формируются крупные камни.

Мочекислые камни встречаются у больных с гиперурикемией, в том числе при подагре и лейкозах. Более чем у 50 % больных с уратными камнями нет гиперурикемии. Полагают, что предрасположенность к выделению мочи с рН 5,5 может обусловить образование мочекислых камней, так как мочевая кислота не растворяется в относительно кислой моче. В отличие от рентгенпозитивных кальциевых камней мочекислые камни рентггеннегативны. Образование *цистиновых камней* связано с генетически детерминированным дефектом транспорта через почки некоторых аминокислот, в том числе цистина.

Таким образом, повышенная в моче концентрация веществ, из которых образуются камни, изменение рН мочи, уменьшение объема мочи и наличие бактерий влияют на образование камней. Однако многие камни появляются и без воздействия этих факторов и, наоборот, у больных с гиперкальциурией, гипероксалурией и гиперурикозурией камни часто не образуются. Показано также, что

формирование камней усиливается при дефиците ингибиторов кристаллообразования в моче. К этим ингибиторам относят множество веществ, в том числе пирофосфат, дифосфат, цитрат, гликозаминогликаны и гликопротеин, который называют нефрокальцином.

У 80 % больных встречаются *односторонние камни*. В основном они формируются в чашечках и лоханках почек, а также мочевом пузыре. Камни, образованные в почечных лоханках, остаются мелкими, их средний диаметр 2-3 мм. Они могут иметь гладкие контуры или неправильную форму с массой шипов. Часто много камней находят в одной почке. Обычно прогрессирующее выделение солей ведет к развитию ветвящихся структур, известных как камни в виде оленьих рогов. Они повторяют форму чашечно-лоханочной системы.

Факторы, способствующие камнеобразованию:

- 1) увеличение концентрации солей в моче:
 - а) при уменьшении объема мочи;
 - б) при увеличении экскреции солей почками;
- 2) нарушение оттока мочи;
- 3) воспаление;
- 4) дефицит стабилизирующих факторов (цитратов, аминокислот и др.).

5.3. Нарушение обмена меди

1. **Приобретенный дефицит меди** встречается редко преимущественно у детей и у взрослых, длительное время находящихся на парентеральном питании. У таких больных возникают анемия и лейкопения.

2. **Врожденное нарушение метаболизма меди** развивается при болезни Вильсона-Коновалова – гепатоцеребральной дистрофии. Аутосомно-рецессивное заболевание. Характеризуется уменьшением сывороточного церулоплазмينا (медьсвязывающий протеин).

Проявляется значительными отложениями меди в клетках печени, почек, головного мозга и роговице. В печени выявляются изменения различного типа – хронический активный гепатит, крупно- или мелкоузловой цирроз. В головном мозге обычно выявляется симметричное поражение базальных ядер, преимущественно чечевичных с наиболее тяжелыми изменениями в скорлупе.

Изменения в скорлупе:

- а) ангиотоксические изменения: паралич мелких сосудов, стазы, кровоизлияния, отек, фокусы некроза, кисты;
- б) цитотоксические изменения: дистрофия и некроз нервных клеток и астроглии; характерно появление уродливых ядер, голых ядер, хроматолиз.

В периферических отделах роговицы появляется зеленоватое кольцо Кайзера-Флейшера, представленное накоплениями медьсодержащего пигмента. Повреждение эпителия канальцев почек может приводить к глюкозурии и аминокислотурии. В клинике ведущими являются печеночные, нервно-психические (двигательные нарушения: амимия, неритмичные гиперкинезы, дизартрия, эпилептиформные припадки; интеллектуальная деградация различной степени) расстройства и гемолитическая анемия.

6. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА НУКЛЕОПРОТЕИДОВ

Нуклеопротеиды построены из белка и нуклеиновых кислот. Их эндогенная продукция и поступление с пищей (пуриновый обмен) уравниваются распадом и выведением (в основном почками) конечных продуктов обмена – мочевой кислоты и ее солей (уратов).

При нарушении обмена нуклеопротеидов и избыточном образовании мочевой кислоты повышается ее содержание в крови (гиперурикемия), в моче (гиперурикурия) и происходит выпадение в тканях уратов.

Подагра – это хроническое заболевание, в большинстве случаев связанное с наследственным дефектом пуринового обмена (первичная, идиопатическая подагра), реже оно осложняет другие болезни – нефроцирроз, болезни крови (вторичная подагра). Возникает преимущественно у мужчин после 40-50 лет. Подагрой страдает 0,1-3,5% населения.

Характеризуется периодическим выпадением уратов в мелких суставах рук и ног (наиболее типично поражение первого метатарзофалангового сустава большого пальца ног), в сухожилиях, околосуставных тканях. В ответ возникают некроз и воспаление (артриты, бурситы) с развитием соединительной ткани и образованием подагрических шишек, деформирующих суставы.

Как правило, дебютной локализацией артрита является первый плюснефаланговый сустав (рис. 43, 44).

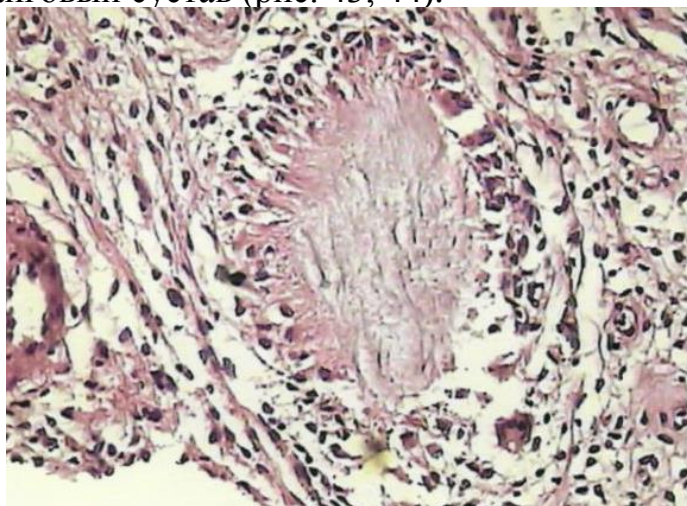


Рис. 43. Подагрический артрит.
Микрофокус в синовиальной оболочке

Депозит кристаллов моноурата натрия окружен валом из макрофагов и гигантских клеток инородных тел.

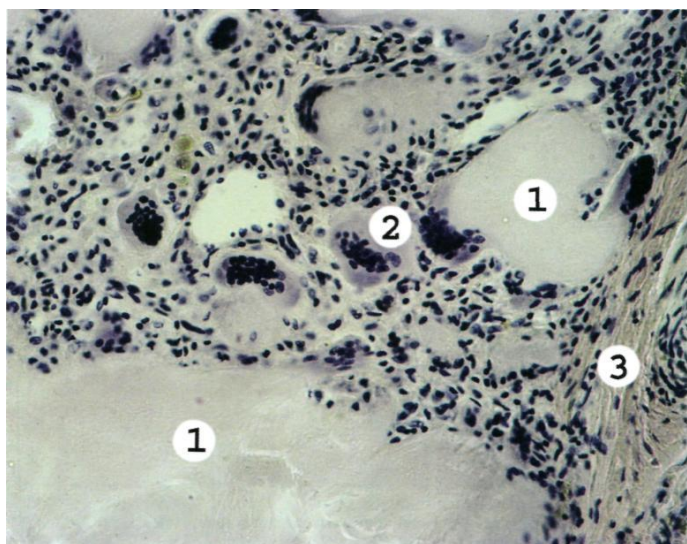


Рис. 44. Подагрический тофус
Видны зоны некроза околосуставной ткани, аморфные массы и кристаллы мочекуслого натрия (1). Вокруг участков некроза – воспалительный инфильтрат с гигантскими много-ядерными клетками инородных тел (2). В околосуставной ткани – склероз (3).

Нередко артрит возникает в суставах первого пальца стопы, предплюсны, в голеностопных и коленных суставах, возможен локтевой бурсит. Воспаление других суставов менее типично для подагры, однако известно, что подагрический артрит может возникнуть в любом суставе. Прогноз подагры в целом благоприятный. Летальность у 18-25% больных подагрой обусловлена почечной недостаточностью.

Микроскопическая картина: в подагрической шишке выявляются участки некроза с аморфными массами и кристаллами мочекислового натрия, вокруг которых видны воспалительный инфильтрат с гигантскими многоядерными клетками инородных тел и разрастание соединительной ткани. Вследствие избыточного выделения мочевой кислоты (гиперурикурия) она выпадает в почках, что ведет к развитию вторичных воспалительных, атрофических и склеротических изменений – подагрическая почка.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Лекции по патологической анатомии болезней (частный курс). /Под ред. В.В.Серова, М.А. Пальцева. - М.: Медицина, 1996.
2. Лекции по общей патологической анатомии (общий курс). /Под ред. В.В.Серова, М.А. Пальцева. - М.: Медицина, 1996.
3. Общая патология человека. Руководство, Т.1, 2. /Под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова. Д.С. Саркисова. - М.: Медицина, 1990.
4. Пальцев. М.А. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии. М.: Медицина, 2002.
5. Пальцев М.А., Аничков Н.М.. Патологическая анатомия. М., Медицина, 2001.
6. Саркисов Д.С, Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. - М.: Медицина, 1995.
7. Серов В.В., Ярыгин Н.Е., Пауков В.С. Патологическая анатомия. Атлас. - М.: Медицина, 1986.
8. Серов В.В., Дрозд Т.Н., Варшавский В.А., Татевосянц Г.О. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии. - М.: Медицина, 1987.
9. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. - Изд. 4-е. - М.: Медицина. 1995.
10. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н.. Патоморфология болезней кожи. - М.: Медицина, 2003.
11. Цинзерлинг А.В. Цинзерлинг В.А. Патологическая анатомия.- СПб, СО-ТИС, 1996.
12. Эдвард К. Клатт, MD. Атлас патологии Роббинса и Котрана. М.: Логосфера, 2010.
13. Cellural Pathobiology of Human Disease. /Ed. B.F.Tramp, A.Laufer, R.T.Jones.: Gustav Fischer.-New-York-Stuttgart, 1983.
14. Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.W. Pathologic Basis of Disease, 5ht Ed.: W.B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney, 1994.

СОДЕРЖАНИЕ

1. ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О ДИСТРОФИЯХ	3
2. ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ДИСТРОФИИ	4
2.1. Белковые дистрофии	4
2.2. Жировая дистрофия	9
2.3. Углеводные дистрофии	14
3. СТРОМАЛЬНО-СОСУДИСТЫЕ ДИСТРОФИИ	17
3.1. Белковые дистрофии	17
3.2. Стромально-сосудистые липидозы	26
3.3. Стромально-сосудистые углеводные дистрофии	28
4. СМЕШАННЫЕ ДИСТРОФИИ	28
4.1. Нарушения обмена гемоглобиногенных пигментов	31
4.2. Порфирии	36
4.3. Протеиногенные и тирозиногенные пигменты	36
4.4. Липидогенные пигменты	44
4.5. Нарушения обмена липидогенных пигментов	45
5. МИНЕРАЛЬНЫЕ ДИСТРОФИИ	46
5.1. Нарушение обмена кальция	47
5.2. Камнеобразование	52
5.3. Нарушение обмена меди	56
6. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА НУКЛЕОПРОТЕИДОВ	57
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	58

Малова Инна Юрьевна

ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О ДИСТРОФИЯХ

**Учебно-методическое пособие
для студентов медицинских вузов, ординаторов и врачей**

Подписано в печать 28.08.2014 г.
Бумага офсетная. Формат бумаги 60х84¹/₁₆.
Усл. печ. л. 3,75. Заказ 042. Тираж 100 экз.

Издательство МГТУ
385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, 191