

**Дрогобицький державний педагогічний університет
імені Івана Франка**

Олена Волошин

Ірина Копко

ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ

(КУРС ЛЕКЦІЙ)

Дрогобич – 2018

УДК 616-091 (075,8)

ББК 52.51.73

Рекомендовано Вченою радою Дрогобицького державного
педагогічного університету імені Івана Франка
(протокол № _____ від _____ 2018 р.)

Рецензенти:

Закаляк Н. Р. – канд. мед. наук, доцент кафедри здоров'я людини та фізичної реабілітації ДДПУ ім. Івана Франка.

Матрошилін О. Г. – канд. мед. наук, доцент кафедри анатомії, фізіології та валеології ДДПУ ім. Івана Франка.

Відповідальний за випуск:

Філь В. М. – кандидат біологічних наук, доцент, завідувач кафедри анатомії, фізіології та валеології Дрогобицького державного педагогічного університету імені Івана Франка

Волошин О. Р., Копко І. Є. Патологічна анатомія. Курс лекцій / Олена Романівна Волошин, Ірина Євгенівна Копко. – Дрогобич : Редакційно-видавничий відділ ДДПУ імені Івана Франка, 2018. – 172 с.

Запропонований навчальний посібник відповідає вимогам робочої навчальної програми «Патологічна анатомія». Він допомагає студентам краще зрозуміти основні положення вчення про зміни структури клітин, тканин, органів і систем, які виникають під дією екзогенних і ендогенних факторів, загальні закономірності розвитку та значення для здоров'я людини, а також значно полегшує у цілому засвоєння лабораторних занять з цього предмету. Посібник рекомендований студентам вищих навчальних закладів для підготовки фахівців спеціальності «Фізична терапія, ерготерапія».

ЗМІСТ

Передмова	4
Лекція №1 Предмет і задачі патоморфології. Методи патоморфологічних досліджень.....	5
Лекція №2 Пошкодження. Дистрофія. Загальні відомості. Елементи ультраструктурної патології клітини.....	7
Лекція №3 Пошкодження і загибель клітин та тканин. Некроз і апоптоз.....	31
Лекція №4 Розлади кровообігу: гіперемія, ішемія, інфаркт, кровотеча, крововилив, стаз, плазморагія. Шок. Порушення лімфообігу.....	37
Лекція №5 Порушення гемостазу. Тромбоз. ДВЗ-синдром. Емболія.....	46
Лекція №6 Загальне вчення про запалення. Ексудативне запалення Морфологія ексудативного запалення. Сепсис. Карантинні інфекції.....	59
Лекція №7 Проліферативне запалення. Специфічне запалення. Сифіліс.....	68
Лекція №8 Гранульоматоз.....	79
Лекція №9 Патоморфологія імунної системи. Реакції та механізми гіперчутливості.....	89
Лекція №10 Аутоімунні хвороби. Імунодефіцитні стани. Синдром надбаного імунодефіциту (СНІД).....	99
Лекція №11 Процеси адаптації та компенсації. Регенерація і репарація. Склероз.....	119
Лекція №12 Загальне вчення про пухлини.....	133
Лекція №13 Морфологічні особливості пухлин з тканин, що походять з мезенхіми.....	142
Лекція №14 Номенклатура і морфологічні особливості пухлин нервової тканини.....	148
Лекція №15 Номенклатура і морфологічні особливості пухлин з епітелію.....	151
Лекція №16 Номенклатура та особливості пухлин, що походять із меланінутворюючої тканини.....	156
Предметний покажчик	163
Список літератури	172

ПЕРЕДМОВА

Запропонований посібник є курсом лекцій із загальної патологічної анатомії для студентів вищих навчальних закладів. Він укладений авторами канд. пед. наук, доцентом Волошин О. Р., канд. біол. наук, доцентом Копко І. Є. з метою доповнення матеріалу посібника Алексєєва О.І., Шимонка І.Т. "Загальна патологічна анатомія" (Дрогобич: Коло, 2002).

Патологічна анатомія належить до фундаментальних медичних наук, яка вивчає основні причини і механізми виникнення й розвитку патологічних процесів; морфологічні зміни, що їх супроводжують. Навчальний посібник охоплює основні положення сучасної патологічної анатомії.

Зміст посібника і послідовність матеріалу викладені таким чином, щоб показати взаємозв'язок і взаємозумовленість структурних основ хвороб з етіологією, патогенезом та морфогенезом.

Необхідність у створенні даного навчального посібника продиктована складністю досліджуваної дисципліни, великим обсягом навчального матеріалу і особливостями викладання патологічної анатомії, де особлива увага приділяється питанням клінічного аналізу морфологічних основ патологічних процесів.

Цей навчальний посібник складено відповідно до робочої навчальної програми. Він покликаний допомогти студентам у вивченні патологічної анатомії, шляхом систематизації пропонованого навчального матеріалу з коротким викладом теоретичних основ досліджуваної теми, що дозволяє визначити загальні і конкретні цілі заняття. Посібник включає в себе докладний опис мікро- і макропрепаратів, із зазначенням патоморфологічних змін в органі чи тканині.

При створенні даного посібника автори мають на меті формування у студентів клініко-морфологічного мислення в процесі вивчення патологічної анатомії, тому пропонований теоретичний матеріал розглядається в тісному зв'язку з основними клінічними і теоретичними дисциплінами, що вивчаються студентами.

Маємо надію, що наша праця буде корисна не тільки студентам, а й фахівцям зі спортивної медицини, кінезотерапевтам, ерготерапевтам.

Автори будуть вдячні за критичні зауваження, одержані як від студентів, так і від викладачів.

Лекція №1

ПРЕДМЕТ І ЗАДАЧІ ПАТОМОРФОЛОГІЇ. МЕТОДИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

ПЛАН.

1. Предмет та його значення в системі охорони здоров'я.
2. Рівні і методи досліджень.
3. Історичний нарис розвитку.

Патологічна анатомія є однією із важливих дисциплін в системі медичної освіти. Вона вивчає структурні, тобто матеріальні, основи хвороби. Без знання того, які морфологічні зміни в організмі людини викликає хвороба, неможливе правильне уявлення про її сутність і механізм розвитку. Вивчення структурних основ хвороби проводиться на різних рівнях: організменний, системний, органний, тканинний, клітинний, субклітинний, молекулярний.

Організменний рівень дозволяє бачити хворобу цілісного організму в її різноманітних проявах. З організменного рівня починається вивчення хворого в клініці і тіла померлого в секційному залі. Системний рівень – вивчення будь-якої системи органів чи тканин, які об'єднані спільністю функцій (наприклад, системи сполучної тканини, системи крові, системи травлення та ін.). Органний рівень дозволяє виявляти зміни органів і тканин. Тканинний і клітинний рівні – це рівні вивчення змінених тканин, клітин і міжклітинної речовини за допомогою мікроскопічного дослідження. Субклітинний рівень дозволяє спостерігати за допомогою електронного мікроскопа зміни ультраструктури клітини, які є першими морфологічними проявами хвороби. Молекулярний рівень – вивчення морфології хвороби за допомогою електронного мікроскопа, цитохімічних і імуногістохімічних методів дослідження.

Патологічна анатомія вивчає структурні порушення на початку хвороби, в ході її розвитку і одужання, тобто вивчає морфогенез хвороби. Вивчаючи структурні основи хвороби, патологічна анатомія торкається її причини – етіології і механізмів розвитку хвороби, тобто її патогенезу.

Здоровий організм людини володіє здатністю зберігати постійність внутрішнього середовища у відповідь на різні дії зовнішніх факторів, тобто зберігати гомеостаз. При хворобі гомеостаз порушується, життєдіяльність перебігає по іншому, що проявляється характерними для кожної хвороби структурними і функціональними змінами. Отже, хвороба – це життя організму у змінених умовах як зовнішнього, так і внутрішнього його середовища.

Об'єкти досліджень і методи патанатомії.

Патологічна анатомія отримує матеріали про структурні порушення при хворобах за допомогою розтину трупів, хірургічної операції, біопсії і

експерименту. При розтині трупів (аутопсії) померлих від різних хвороб підтверджується правильність клінічного діагнозу чи виявляється діагностична помилка, встановлюється причина смерті хворого. Органи і тканини, взяті на аутопсії вивчаються як макро- так і мікроскопічно. Операційний матеріал дозволяє вивчати морфологію хвороби у різні стадії її розвитку. Біопсія – прижиттєве взяття кусочка тканини і мікроскопічне її дослідження з діагностичною метою. Взяття біопатів (матеріалу біопсії) проводиться спеціальними голками. Експеримент використовується для того, щоб прослідкувати усі фази розвитку хвороби, визначити ефективність фармакологічного засобу.

Короткі історичні дані.

Як самостійна дисципліна патоанатомія розвивалась дуже повільно у зв'язку з тим, що вскриття тіл померлих багато століть заборонялись з релігійних переконань. Тільки в XVI столітті почали накопичуватися матеріали з патологічної анатомії хвороб, отримані при вскритті трупів. У 1761р опубліковано працю італійського анатома Морганьї “Про місце знаходження і причини хвороб, виявлених анатомом”, яка базується на результатах 700 розтинів. Він намагався встановити зв'язок описаних морфологічних змін з клінічними проявами хвороб. У 1771 р французький морфолог Крювельє видав перший у світі кольоровий патоанатомічний атлас. На початку XIX століття англійський морфолог Бейлі створює перший найбільш повний підручник з патологічної анатомії, який був перекладений на російську мову у 1826 році.

В XIX столітті патологічна анатомія вже завоювала міцне становище в медицині. Відкривались кафедри патологічної анатомії в Петербурзі, Москві, Берліні, Вені, Парижі. У 1855 році Вірхов доказав, що матеріальним субстратом хвороби є клітина. Створена ним теорія клітинної патології мала велике значення для розвитку патологічної анатомії.

Бурхливого розвитку набула патоанатомія у XX столітті. З'явилися праці таких відомих вчених-патоанатомів як А.І.Абрикосов, Н.Н.Анічков, І.В.Давидовський, М.Н.Нікіфоров та ін.

Загальна патоанатомія вивчає загально-патологічні процеси, які є загальними для багатьох хвороб, закономірності розвитку патологічних процесів і є теоретичною основою медицини. Вивчення цієї частини патологічної анатомії корисне студентами відділення “Фізична реабілітація”, оскільки почерпнуті знання матимуть велику практичну значущість.

Питання для самоперевірки.

1. Загальна патологічна анатомія – теоретична основа медицини. Відповідь обґрунтуйте.
2. Значення біопсії в рішенні задач клініки.

3. Кому із вчених належить теорія клітинної патології? Обґрунтуйте її значення для розвитку патологічної анатомії.

Лекція №2

ПОШКОДЖЕННЯ. ДИСТРОФІЯ. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ. ЕЛЕМЕНТИ УЛЬТРАСТРУКТУРНОЇ ПАТОЛОГІЇ КЛІТИНИ.

ПЛАН.

1. Сутність, види, механізми ушкоджень.
2. Морфологічні механізми дистрофій та класифікація дистрофій.
3. Мукоїдний та фібриноїдний набряк.
4. Характеристика гіалінозу та амілоїдозу.
5. Порухи пігментного обміну та обміну речовин.

УШКОДЖЕННЯ (альтерація).

В патології під ушкодженням розуміють зміни структури клітини, міжклітинної речовини, тканин і органів, які супроводжуються порушенням їх життєдіяльності. Альтерацію можуть викликати різноманітні причини. Вони можуть діяти на клітинні і тканинні структури безпосередньо або опосередковано (через рефлекторні і гуморальні впливи). Ступінь ушкодження залежить від сили і природи ушкоджуючого (патогенного) чинника, структурно-функціональних особливостей органу чи тканини, а також реактивності організму. В одних випадках виникають поверхневі і зворотні зміни, які торкаються звичайно лише ультраструктури; в інших – глибокі і незворотні, які можуть завершуватися загибеллю не тільки клітин і тканини, а й цілих органів.

Ушкодження може бути представлено двома патологічними процесами – дистрофією і некрозом, які нерідко є послідовними стадіями.

ДИСТРОФІЯ – від грец. *dys-* порушення і *trophe* – живлю.

Загальні відомості. Дистрофія – складний патологічний процес, в основі якого лежить порушення тканинного (клітинного) метаболізму, яке веде до структурних змін. Тому дистрофії розглядаються як один із видів ушкодження.

Під трофікою розуміють сукупність механізмів, які обумовлюють метаболізм і структурну організацію тканини (клітини), які необхідні для виконання спеціалізованої функції. Серед цих механізмів виділяють клітинні і позаклітинні (рис.1). Клітинні механізми забезпечуються структурною організацією клітини і її ауторегуляцією (саморегуляцією), а позаклітинні – транспортними (кров, лімфа, мікроциркуляторне русло), нейроендокринними і нейрогуморальними системами. Таким чином, безпосередньою причиною розвитку дистрофій служать порушення як

клітинних, так і позаклітинних механізмів, що забезпечують трофіку. Серед них виділяють:

1. Розлади ауторегуляції клітини, які можуть бути викликаними різними причинами (гіперфункція, токсичні речовини, радіація, спадкова недостатність або відсутність ферменту та ін.), призводять до її енергетичного дефіциту і до порушення ферментивних процесів в клітині. Ферментопатія (набута або спадкова) стає основною патогенетичною ланкою і вираженням дистрофій при порушеннях клітинних механізмів трофіки.
2. Порушення роботи транспортних систем трофіки (кров, лімфа, мікроциркуляторне русло) викликає гіпоксію, яка стає ведучою в патогенезі дисциркуляторних дистрофій.
3. При розладах ендокринної регуляції трофіки (тиреотоксикоз, діабет) говорять про ендокринні дистрофії, а при порушеннях нервової регуляції трофіки (порушена іннервація, пухлина головного мозку) – про нервові, або церебральні, дистрофії.

При дистрофіях в клітинах і (або) міжклітинній речовині нагромаджуються різні продукти обміну (білки, жири, вуглеводи, мінерали, вода), які характеризуються кількісними або якісними змінами в результаті порушення ферментативних процесів.

Серед морфогенетичних механізмів дистрофій розрізняють інфільтрацію, декомпозицію, спотворений синтез і трансформацію. Інфільтрація – надмірне проникнення продуктів обміну із крові і лімфи в клітини або міжклітинну речовину з наступним їх нагромадженням у зв'язку з недостатністю ферментних систем, які метаболізують ці продукти. Наприклад, інфільтрація холестерином і ліпопротеїдами інтими аорти і великих артерій при атеросклерозі.

Декомпозиція – розпад ультраструктур клітин і міжклітинної речовини з накопиченням продуктів розпаду в тканині (клітині). Наприклад, жирова дистрофія кардіоміоцитів при дифтерійній інтоксикації.

Спотворений синтез – синтез в клітинах речовин, які не зустрічаються у них в нормі. Наприклад, синтез глікогену в епітелії каналців нефрона при цукровому діабеті.

Трансформація – утворення продуктів одного виду обміну із загальних вихідних продуктів. Наприклад, трансформація компонентів жирів і вуглеводів в білки, посилена полімеризація глюкози в глікоген.

Класифікація дистрофій:

I. В залежності від переважання морфологічних змін в паренхімі або стромі і судинах: 1) паренхіматозні; 2) мезенхімальні (стромально-судинні); 3) змішані.

II. За переважанням порушень того чи іншого виду обміну: 1) білкові; 2) жирові; 3) вуглеводні; 4) мінеральні.

III. В залежності від впливу генетичних чинників: 1) набуті; 2) спадкові.

IV. За розповсюдженістю процесу: 1) загальні; 2) місцеві.

ПАРЕНХІМАТОЗНІ ДИСТРОФІЇ.

Паренхіматозні дистрофії – прояви порушень обміну у високоспеціалізованих у функціональному відношенні клітинах. В залежності від порушень того чи іншого виду обміну паренхіматозні дистрофії ділять на білкові (диспротеїнози), жирові (ліпідози) і вуглеводні.

Паренхіматозні білкові дистрофії (диспротеїнози).

Сутність паренхіматозних диспротеїнозів полягає у зміні фізико-хімічних і морфологічних властивостей білків клітини – вони підлягають денатурації і коагуляції або, навпаки, коліквації, що веде до гідратації цитоплазми і деструкції мембранних структур клітини.

Зерниста дистрофія. Характеризується появою в цитоплазмі великого числа зерен білкової природи. Процес буває найбільш яскраво виражений в печінці, нирках і серці. Клітини печінки, епітелію звивистих каналців нирок, м'язові волокна серця збільшуються, набрякають, цитоплазма їх стає багатою білковими гранулами, відмічається деструкція мембран (рис. 2).

Зовнішній вигляд органів: вони дещо збільшені, на розрізі тканина вибухає, тьмяна. На основі цих ознак говорять про тьмяне набухання органів.

Причини дистрофій: порушення кровообігу (застійне повнокрів'я, стази) і лімфообігу, інфекції (дифтерія), інтоксикації, які ведуть до зниження інтенсивності окисних процесів і денатурації білків цитоплазми.

Накопичення гранул білків в клітині може бути зв'язане з механізмами інфільтрації, декомпозиції і трансформації. Наслідки зернистої дистрофії: у більшості випадків вона зворотна, однак, можливий її перехід в гіаліново-крапельну, гідропічну або жирову.

Гіаліново-крапельна дистрофія . При ній в цитоплазмі з'являється великі гіаліноподібні білкові каплі, які зливаються між собою і заповнюють тіло клітини; при цьому відбувається деструкція ультраструктур, що може завершуватися коагуляційним некрозом клітини.

Цей вид диспротеїнозів найбільш часто зустрічається в епітелії каналців нирок, при різних нефропатіях (гломерулонефрит), які ускладнені нефротичним синдромом (рис.3).

Механізм розвитку гіаліново-крапельної дистрофії зв'язаний з резорбцією грубодисперсних білків і інфільтрацією ними клітини або спотвореним синтезом білків клітиною з подальшою руйнацією її ультраструктур.

Наслідки несприятливі - це незворотний процес, який часто веде до некрозу клітини. З гіаліново-крапельною дистрофією епітелію ниркових каналців зв'язана поява в сечі білка (протеїнурія), циліндрів (циліндрурія).

До паренхіматозних диспротейнозів відносять зернисту, гіаліново-крапельну, гідропічну і рогову дистрофії. Внаслідок цих порушень може розвиватися коагуляційний (сухий) або колікваційний (вологий) некроз (схема 1).

СХЕМА 1. Морфогенез паренхіматозних диспротейнозів



Гідропічна (водянкава) дистрофія. Характеризується появою в клітині вакуоль, заповнених цитоплазматичною рідиною і спостерігається в епітелії шкіри і ниркових каналців, гепатоцитах, м'язових і нервових волокнах.

Мікроскопічно – клітини збільшені, їх цитоплазма заповнена вакуолями, ядро зсувається до периферії. Прогресування процесу веде до

розпаду ультраструктур і переповнення клітини водою. Клітини перетворюються у заповнені рідиною балони – балонна дистрофія.

Причинами гідропічної дистрофії є інфекційно-токсичні дії, гіпопротеїнемія і порушення водно-електролітного балансу. Наприклад, гідропічна дистрофія печінкових клітин при вірусному і токсичних гепатитах.

В механізмі розвитку дистрофії велику роль відіграє порушення проникності клітинних мембран, яке супроводжується їх розпадом. Наслідки гідропічної дистрофії, як правило, не сприятливі, оскільки вона нерідко переходить в балонну, для якої характерна уявна життєво важливих структур клітини. Функція органів і тканин при гідропічній дистрофії різко знижена.

Рогова дистрофія або патологічне зроговіння. Характеризується надмірним утворенням рогової речовини в зроговілому епітелії (гіперкератоз, іхтіоз) або утворенням рогової речовини там, де в нормі її не буває (патологічне зроговіння на слизових оболонках - лейкоплакія). Процес може бути місцевим або розповсюдженим.

Причини: порушення розвитку шкіри, хронічні запалення, авітамінози. При усуненні причини на початку процесу може відновитися тканина, інакше може наступити загибель клітини.

Значення: Лейкоплакія може бути джерелом розвитку ракової пухлини, а вроджений іхтіоз різкого ступеня несумісний з життям.

Паренхіматозні жирові дистрофії (ліпідози)

В цитоплазмі клітин містяться, в основному, ліпіди, які утворюють з білками жиробілкові (ліпопротеїдні) комплекси. Ліпопротеїди становлять основу мембран клітини. Ліпіди разом з білками є складовою частиною і клітинних ультраструктур. Крім ліпопротеїдів, в цитоплазмі зустрічаються і нейтральні жири.

При порушенні обміну цитоплазматичних жирів у клітинах скупчуються в основному нейтральні жири. Паренхіматозні ліпідози зустрічаються найбільш часто – у міокарді, печінці, нирках.

У **міокарді** жирова дистрофія характеризується появою в м'язових клітинах найдрібніших жирових крапель (пилевидне ожиріння). При наростанні змін краплі (дрібнокрапельне ожиріння) повністю заповнюють цитоплазму. Більшість мітохондрій при цьому розпадається. Процес має вогнищевий характер і спостерігається в групах м'язових клітин.

Зовнішній вигляд серця залежить від ступеня жирової дистрофії. Якщо він виражений сильно - серце збільшене, камери його розтягнуті, міокард на розрізі тьмяний, глинисто-жовтий. З боку ендокарду видно жовто-білу посмугованість - “тигрове серце.”

У **печінці** при жировій дистрофії в гепатоцитах спочатку з'являється пілєвидне, потім дрібнокрапельне, крупнокапельне ожиріння. В результаті великі жирові краплі заповнюють всю цитоплазму і відсувають ядро на периферію.

Зовнішній вигляд печінки: вона збільшена, в'яла, жовто-коричневого кольору. При розрізі на лезі ножа і поверхні розрізу видно наліт жиру.

У **нирках** жири з'являються в епітелії каналців. Нирки при цьому збільшені, кіркова речовина набрякла, сіра з жовтим крапом, який видно на поверхні і розрізі.

Причини жирової дистрофії зв'язані з кисневим голодуванням (тканинною гіпоксією), що зустрічається при серцево-судинних захворюваннях. Жирова дистрофія розвивається при багатьох інфекціях (туберкульоз, сепсис), інтоксикаціях (фосфор, миш'як), вітамінозах.

Механізм появи жиру у клітині зв'язаний з декомпозицією, інфільтрацією або трансформацією і спотвореним синтезом. Розвиток жирової дистрофії міокарду зв'язують з трьома механізмами: підвищенням надходження жирних кислот в кардіоміоцити, порушенням обміну жирів в цих клітинах і розпадом ліпопротеїдних комплексів внутрішньоклітинних структур. В розвитку жирової дистрофії печінки можуть брати участь всі морфогенетичні механізми. Жирова дистрофія печінки розвивається при ліпопротеїдемії (алкоголізм, цукровий діабет, загальне ожиріння), гепатотропних інтоксикаціях (етанол, фосфор), порушеннях харчування (авітамінози, захворювання травної системи). Жирова дистрофія нирок зв'язана з інфільтрацією епітелію каналців жиром при ліпемії (нефротичний синдром), що веде до загибелі нефроцитів.

Наслідки жирової дистрофії: при неглибоких порушеннях обміну клітинних жирів вона є зворотною; при значних змінах – закінчується загибеллю клітини.

Системні ліпідози – група спадкових ліпідозів, яка виникає внаслідок спадкового дефіциту ферментів, які беруть участь в метаболізмі певних ліпідів. Тому системні ліпідози належать до спадкових ферментопатій, або хвороб нагромадження, оскільки дефіцит ферменту зумовлює нагромадження ліпідів в клітинах.

Парехіматозні вуглеводні дистрофії.

Вуглеводи, які знаходяться в клітинах і тканинах ділять на полісахариди (глікоген), мукополісахариди (глікозаміноглікани) і глікопротеїди. Головними представниками глікопротеїдів є муцини і мукоїди. Муцини становлять основу слизу, який продукується епітелієм

слизових оболонок і залозами. Мукоїди містяться в клапанах серця, стінці артерій, сухожиллях, хрящі.

Паренхіматозна вуглеводна дистрофія може бути зв'язана з порушенням обміну глікогену або глікопротеїдів.

Вуглеводні дистрофії, зв'язані з порушенням обміну глікогену.

Надійшовши з харчами, глікоген під дією ферментів гідролізується з утворенням глюкози, згорання якої дає організму необхідну енергію. Циркуюючи в крові, глюкоза переноситься в тканини, де полімеризується з утворенням глікогену, основні запаси якого знаходяться в печінці і скелетних м'язах. Глікоген печінки і м'язів витрачається в залежності від потреб організму (лабільний глікоген). Глікоген нервових клітин, провідної системи серця, сполучної тканини, аорти, ендотелію, лейкоцитів є необхідним компонентом клітин і його вміст не підлягає помітним коливанням (стабільний глікоген).

Регуляція обміну вуглеводів відбувається нейроендокринним шляхом. Основна роль належить гіпоталамусу, гіпофізу (АКТГ, тиреотропний гормон), підшлунковій залозі (інсулін, глюкагон), наднирникам (глюкокортикоїди, адреналін) і щитоподібній залозі.

При порушеннях обміну кількість глікогену в тканинах зменшується або збільшується і появляється там, де в нормі не знаходиться. Ці порушення найбільш яскраво виражені при цукровому діабеті і спадкових вуглеводних дистрофіях – глікогенозах.

При **цукровому діабеті**, внаслідок недостатнього вироблення інсуліну В-клітинами острівців підшлункової залози, відбувається недостатнє використання глюкози тканинами, збільшується вміст глюкози в крові (гіперглікемія) і глюкоза виводиться з сечею (глюкозурія). Тканинні запаси глікогену різко зменшуються. Це в першу чергу стосується печінки, в якій порушується синтез глікогену, що призводить до інфільтрації її жирами – розвивається жирова дистрофія печінки.

З глюкозурією пов'язані характерні зміни нирок при цукровому діабеті. Вони виражаються в глікогенній інфільтрації епітелію каналців, який виповнюється зернами глікогену. Ці зміни відображають стан синтезу глікогену (полімеризація глюкози) в каналцевому епітелії при резорбції багатого глюкозою ультрафільтрату плазми.

При діабеті страждають не тільки ниркові каналці, але й клубочки, їх капілярні петлі, базальні мембрани яких стають більш проникливими для цукрів і білків плазми. Виникає один з проявів діабетичної мікроангіопатії - діабетичний гломерулосклероз.

Спадкові вуглеводні дистрофії, в основі яких лежать порушення обміну глікогену, називаються **глікогенозами**. Вони зумовлені відсутністю або недостатністю ферменту, який бере участь в розщепленні

депонованого глікогену, і тому відносяться до спадкових ферментопатій, або хвороб нагромадження.

Вуглеводні дистрофії пов'язані з порушенням обміну глікопротеїдів. При порушенні обміну глікопротеїдів в клітинах, як і в міжклітинній речовині, відбувається скупчення муцинів і мукоїдів, які називаються слизистими або слизоподібними речовинами. Тому при порушенні обміну глікопротеїдів говорять – слизова дистрофія.

Мікроскопічна картина: внаслідок посилення слизеутворення, багато клітин, які секрктують, гинуть і десквамуються, вивідні протоки залоз обтуруються слизом, що веде до розвитку кіст. Нерідко в таких випадках приєднується запалення. Слиз може закривати просвіти бронхів, наслідком чого є виникнення ателектазів і вогнищ пневмонії. Іноді в залозистих структурах нагромаджується не істинна слизь, а слизоподібні речовини (псевдомуцини). Ці речовини можуть ущільнюватися і приймати характер колоїду – колоїдна дистрофія, яка спостерігається при колоїдному зобі.

Причини слизової дистрофії різноманітні, але частіше всього це запалення слизових оболонок в результаті дії різних патогенних подразників (див. “Катаральне запалення”).

Наслідки: в одних випадках настає повна регенерація епітелію, а в інших – слизова оболонка атрофується і склерозується.

Стромально-судинні (мезенхімальні) дистрофії розвиваються внаслідок порушень обміну в сполучній тканині і виявляються в стромі органів і стінках судин.

В залежності від виду порушеного обміну мезенхімальні дистрофії поділяють на білкові (диспротейнози), жирові (ліпідози) і вуглеводні.

Мезенхімальні білкові дистрофії (диспротейнози).

Серед білків сполучної тканини основне значення має фібрилярний білок – колаген, із якого будуються колагенові і ретикулярні волокна. Колаген є невід'ємною складовою частиною базальних мембран (ендотелію, епітелію) і еластичних волокон. Колаген синтезується клітинами сполучної тканини, серед яких головну роль відіграють фібробласти. Крім колагену, ці клітини синтезують також глікозаміноглікани основної речовини сполучної тканини. Волокна сполучної тканини цементуються її основною речовиною, яка крім глікозаміногліканів, містить білки і полісахариди плазми крові.

До мезенхімальних диспротейнозів відносять мукоїдний набряк, фібриноїдний набряк (фібриноїд), гіаліноз, амілоїдоз (схема 2).

СХЕМА 2. Морфогенез мезенхімальних диспротейнозів



Мукоїдний набряк – поверхнева і зворотна дезорганізація сполучної тканини. При цьому нагромаджуються в основній речовині глікозаміноглікани, перш за все гіалуронова кислота, яка володіє гідрофільними властивостями, і нагромадження її викликає підвищення тканинної і судинної проникності. В результаті цього до глікозаміногліканів домішуються білки плазми (головним чином глобуліни) і глікопротейди. Розвивається гідратація і набряк основної речовини. Колагенові волокна звичайно зберігають пучкову будову, але набрякають.

Мукоїдний набряк зустрічається найбільш часто в стінках артерій, клапанах серця, ендокарді і епікарді. Зовнішній вигляд органів при мукоїдному набряку не змінений.

Причини мукоїдного набряку: велике значення в його розвитку має гіпоксія. Мукоїдний набряк зустрічається при інфекційних і алергічних захворюваннях, ревматичних хворобах, атеросклерозі.

Наслідки: повне відновлення тканини або перехід у фібриноїдний набряк, з порушенням функції органу.

Значення мукоїдного набряку полягає в порушенні функції органу, в якому він розвивається (наприклад, порушення функції серця у зв'язку з розвитком ревматичного ендокардиту-вальвуліту).

Фібриноїдний набряк (фібриноїд). Глибока і незворотна дезорганізація сполучної тканини, в основі якої лежить деструкція її основної речовини і волокон, яка супроводжується різким підвищенням судинної проникності, виходом білків плазми, в першу чергу фібриногену з наступним перетворенням у фібрин, і утворенням фібриноїду.

Фібриноїд є складною речовиною, до складу якої входять білки і полісахариди колагенових волокон, що розпалися, основної речовини і плазми крові. Хімічний склад фібриноїду при різних захворюваннях є неоднаковим, але обов'язковим його компонентом є фібрин (звідси і термін “фібриноїдний набряк”, “фібриноїд”).

Мікроскопічна картина: пучки колагенових волокон, просякнуті білками плазми крові, стають гомогенними, утворюють з фібрином нерозчинні комплекси.

Внаслідок фібриноїдного набряку іноді розвивається фібриноїдний некроз, який характеризується повною деструкцією сполучної тканини.

Причини фібриноїдних змін: інфекційно-алергічні (наприклад, фібриноїд судин при туберкульозі) і аутоімунні (фібриноїдні зміни сполучної тканини при ревматичних захворюваннях), ангіоневротичні (фібриноїд артеріол при гіпертонічній хворобі). У таких випадках фібриноїдний набряк має розповсюджений (системний) характер. При хронічному запаленні (хронічна виразка шлунка) фібриноїдний набряк виникає місцево – на дні виразки.

Внаслідок фібриноїдних змін розвивається некроз, заміна вогнища деструкції сполучною тканиною (склероз) або гіаліноз.

Значення фібриноїдного набряку дуже велике. Він призводить до порушення функції органу (наприклад, при гострій нирковій недостатності при зловжитій гіпертонії, яка характеризується фібриноїдним некрозом артеріол клубочків).

Гіаліноз. При гіалінозі в сполучній тканині утворюються однорідні напівпрозорі щільні маси (гіалін), які нагадують гіаліновий хрящ. Гіалін – це фібрилярний білок, в утворенні якого велика роль належить білкам плазми, зокрема фібрину.

Механізм гіалінозу: ведучим в його розвитку є деструкція волокнистих структур і підвищення тканинно-судинної проникності (плазморагія). З плазморагією пов'язані просякання тканини білками плазми і адсорбція їх на змінених волокнистих структурах з наступним осадженням і утворенням білка – гіаліну.

Гіаліноз може розвиватися внаслідок різних процесів: плазматичного просякнення, фібриноїдного набряку, запалення, некрозу, склерозу.

Класифікація гіалінозу. Розрізняють гіаліноз судин і гіаліноз власне сполучної тканини. Кожний із них може бути розповсюдженим (системним) і місцевим.

Гіаліноз судин. Гіалінозу підлягають переважно дрібні артерії і артеріоли. Йому передують ушкодження ендотелію і гладенько-м'язових клітин стінки і просякнення її плазмою крові.

Мікроскопічна картина: гіалін випадає в субендотеліальному просторі, гіалінові маси витискають назвні і руйнують еластичну пластинку, призводять до стоншення середньої оболонки, внаслідок чого артеріоли перетворюються в потовщені щільні склоподібні трубочки з різко звуженим або повністю закритим просвітом.

Гіаліноз дрібних артерій і артеріол має системний характер, але найбільш виражений в нирках, головному мозку, сітківці ока, шкірі. Він особливо характерний для гіпертонічної хвороби, діабетичної мікрангіопатії, ревматичних захворювань.

Судинний гіалін – речовина гематогенної природи. Виділяють три види судинного гіаліну: 1) простий, який утворюється із компонентів плазми крові – зустрічається при атеросклерозі, гіпертонічній хворобі; 2) ліпогіалін, який містить ліпіди і β -ліпопротеїди – зустрічається частіше при цукровому діабеті; 3) складний гіалін, який складається з імунних комплексів, фібрину і зруйнованих структур судинної стінки – характерний для ревматичних хвороб.

Гіаліноз власне сполучної тканини розвивається внаслідок фібриноїдного набряку, що веде до деструкції колагену і просякнення тканини білками плазми і полісахаридами.

Мікроскопія: сполучнотканинні пучки набрякають, втрачають фібрилярність і зливаються в однорідну щільну хрящоподібну масу; клітинні елементи стискаються і атрофуються.

Прикладом місцевого гіалінозу власне сполучної тканини, який розвинувся внаслідок мукоїдного набряку і фібриноїдних змін, є гіаліноз стулок клапанів серця при ревматизмі (ревматична вада серця). В якості своєрідного наслідку склерозу гіаліноз має також місцевий характер: він розвивається в рубцях, фіброзних спайках серозних порожнин, судинній стінці при атеросклерозі, при організації тромбу тощо.

Наслідки гіалінозу: у більшості випадків несприятливі, але можливе розсмоктування гіалінових мас (в келоїдах). Розповсюджений гіаліноз призводить до значних функціональних порушень і може мати важкі наслідки, які спостерігаються, наприклад, при ревматизмі, гіпертонічній хворобі, цукровому діабеті.

Амілоїдоз або амілоїдна дистрофія – мезенхімальний диспротеїноз, супроводжується глибоким порушенням білкового обміну, появою аномального білка і утворенням в проміжній тканині складної речовини – амілоїду.

Амілоїд – глікопротеїд, складається із фібрилярного білка (F-компонент), який зв'язаний з глікопротеїдами плазми (Р-компонент).

Морфогенез амілоїдозу. Перша, передамілоїдна, стадія характеризується трансформацією синтезуючих білок мезенхімальних елементів (плазматичні клітини, ретикулярні клітини, фіброblastи та ін.) в клітини – амілоїдобласти (рис.10). Друга стадія – синтез амілоїдобластами фібрилярного білка (білка фібрил). Третя стадія – агрегація фібрил амілоїду з утворенням “каркасу” амілоїдної речовини. Четверта стадія – з'єднання фібрил амілоїду з глікопротеїдами плазми з утворенням складного глікопротеїду – амілоїду.

Амілоїд відкладається в стінках кровоносних і лімфатичних судин, в стромі органів. Він може випадати як дифузно (розповсюджений амілоїдоз), так і місцево, на обмежених ділянках (місцевий амілоїдоз).

Зовнішній вигляд органів при амілоїдозі. При вираженому амілоїдозі орган збільшується, стає дуже щільним, на розрізі має сальний вигляд.

В селезінці амілоїд відкладається в лімфатичних фолікулах, в наслідок чого амілоїдно змінені фолікули збільшеної і щільної селезінки на розрізі мають вигляд напівпрозорих зерен, які нагадують зерна саго (сагова селезінка). Якщо амілоїд відкладається по всій пульпі, то на розрізі вона має сальний блиск (сальна селезінка).

В нирках амілоїд відкладається в клубочках, каналцях і в стромі. Нирки стають збільшеними, щільними і “сальними”. В подальшому розвивається амілоїдне зморщування нирок.

В печінці амілоїд відкладається в стінках судин, протоків, в стромі часточок. Печінка збільшена, щільна, виглядає “сальною”. З часом, внаслідок нагромадження амілоїду, печінкові клітини атрофуються і гинуть.

В серці амілоїд виявляється під ендокардом, в стромі і судинах міокарда, а також в епікарді по ходу вен. Серце різко збільшується, стає дуже щільним, міокард набуває “сального” вигляду.

Амілоїдоз надниркових залоз, як правило, двосторонній, відкладення амілоїду зустрічається в кірковій речовині по ходу судин. Виразений амілоїдоз надниркових залоз призводить до їх недостатності (розвитку Аддісонової хвороби).

В скелетних м'язах амілоїд відкладається по ходу міжм'язової сполучної тканини, в стінках судин і в нервах. М'язи стають щільними і напівпрозорими.

Класифікація. Розрізняють п'ять форм амілоїдозу: 1) первинний (ідіопатичний), причина і механізм розвитку невідомі; 2) спадковий (генетичний, сімейний), який виникає внаслідок генетичного дефекту синтезу фібрилярних білків; 3) набутий (вторинний) – амілоїдоз як ускладнення хронічних інфекцій (туберкульоз), ревматичних хвороб (ревматоїдний артрит) і злоякісних пухлин; 4) старечий, в основі розвитку

якого лежать інволютивні порушення обміну білків; 5) локальний пухлиноподібний, природа якого невідома.

В залежності від переважання ураження амілоїдозом тих чи інших органів, функціональна недостатність яких стає ведучою, розрізняють нефропатичний, кардіопатичний, нейропатичний, гепатопатичний, епінефропатичний, змішаний і генералізований типи амілоїдозу.

Патогенез. Існують три теорії патогенезу амілоїдозу: імунологічна, клітинної локальної секреції і мутаційна.

Імунологічна теорія висвітлює роль порушень гуморального і клітинного імунітету в розвитку амілоїдозу. Але таке пояснення патогенезу можна застосувати тільки для вторинного амілоїдозу.

За теорією клітинного локального синтезу амілоїд розглядається як продукт секреції клітин мезенхімального походження, а амілоїдоз – як “мезенхімальна хвороба”. Проте, ця теорія пояснює механізм розвитку лише вторинного амілоїдозу.

Мутаційна теорія може бути універсальною у поясненні патогенезу всіх відомих форм амілоїдозу. У цій теорії мова йде про мутацію гену, яка може відбутись в різних локусах, чим зумовлюються відмінності в складі амілоїдного білка у різних людей.

Наслідки амілоїдозу несприятливі, але можливе розсмоктування амілоїду гігантськими клітинами. Виражений амілоїдоз веде до атрофії паренхіми і склерозу органу, виключення його функції.

Мезенхімальні жирові дистрофії (ліпідози). Виникають при порушеннях обміну нейтральних жирів або холестерину.

Порушення обміну нейтральних жирів проявляються у збільшенні їх запасів в жировій тканині, яке може мати загальний або місцевий характер.

Загальне ожиріння, або опасистість – збільшення кількості нейтральних жирів в жирових депо – підшкірній клітковині, середостінні, епікарді, чепці, брижі. Жирова тканина з’являється також там, де вона в нормі відсутня або є лише у невеликій кількості, наприклад у підшлунковій залозі, стромі міокарду.

Велике клінічне значення має ожиріння серця при опасистості. Жирова тканина розростається під епікардом, закутує серце, як футляром. Вона проростає строму міокарду, що призводить до атрофії м’язових клітин. Ожиріння звичайно сильніше виражене в правій половині серця. Іноді вся товща міокарду правого шлуночка заміщається жировою тканиною, внаслідок чого може виникнути розрив серця. Загрозливий характер ожиріння серця полягає і в тому, що при ньому порушується діяльність органу: розвивається задуха, застій крові в нижче розташованих ділянках тіла, набряки нижніх кінцівок.

Класифікація. За етіологічним принципом виділяють первинну і

вторинну форми ожиріння. Причина первинного ожиріння невідома. Вторинне ожиріння є симптоматичним і зустрічається при церебральних, ендокринних і спадкових захворюваннях.

За зовнішніми проявами розрізняють симетричний, верхній, середній і нижній типи ожиріння. При симетричному типі жири відносно рівномірно відкладаються в різних частинах тіла. Верхній тип характеризується нагромадженням жиру переважно в ділянці підшкірної клітковини обличчя, потилиці, шиї, плечового поясу, молочних залоз. При середньому типі жир відкладається в підшкірній клітковині живота у вигляді фартуха, при нижньому типі – в ділянці стегон і гомілок.

За перевищенням маси тіла хворого виділяють декілька ступенів ожиріння. При 1 ступені ожиріння надлишкова маса тіла становить 20 – 29%, при 2 – 30 – 49%, при 3 – 50 – 99% і при 4 – 100% і більше.

При морфологічній класифікації враховується кількість жирових клітин (адипозоцитів) та їхні розміри. Зважаючи на це розрізняють: 1) гіпертрофічний тип – в основі лежить збільшення не кількості жирових клітин, а їх розмірів (у два рази) та вмісту тригліцеридів у цитоплазмі (у вісім разів). 2) гіперпластичний тип – характеризується збільшенням кількості адипозоцитів (відомо, що кількість жирових клітин досягає максимуму в пубертатному періоді і в подальшому не змінюється).

Механізми розвитку. Аліментарне ожиріння виникає при харчуванні, яке перевищує енергетичні затрати організму. Велике значення в розвитку ожиріння має надлишкове перетворення вуглеводів в жири, особливо при зловживанні багатой вуглеводами їжі (метаболічне ожиріння). Ожиріння може бути пов'язане з рядом факторів, які призводять до зниженої мобілізації жиру із жирових депо і недостатнього його використання як джерела енергії при нормальному харчуванні. Серед цих факторів велике значення має зниження м'язової активності (гіподинамія), хронічна алкогольна інтоксикація. Церебральне ожиріння виникає при патологічних процесах в підкіркових вузлах, проміжному мозку (пухлина, енцефаліт, травма). Ендокринне ожиріння виникає при гіперкортицизмі (синдром Іценко-Кушинга), клімаксі і євнухїдизмі. В розвитку ожиріння велика роль спадкових (сімейно-конституційних) чинників.

Значення загального ожиріння – надмірна маса тіла є одним із ризик-чинників ішемічної хвороби серця.

При збільшенні кількості жирової клітковини, яке має місцевий характер, говорять про ліпоматози. Серед них клінічне значення має хвороба Деркума, при якій в підшкірній клітковині кінцівок і тулуба з'являються відкладення жиру у вигляді вузликів, які є болючими. В основі захворювання лежить полігландулярна ендокринопатія.

Місцеве збільшення кількості жирової тканини є вакатного ожиріння (жирового заміщення) при атрофії органу чи тканини (наприклад, жирове заміщення нирки при її атрофії).

Порушення обміну холестерину і його ефірів лежить в основі важкого захворювання – атеросклерозу. В розвитку атеросклерозу велике значення має гіперхолестеринемія, порушення співвідношення холестерину з фосфоліпідами і білками (надмірне утворення β -ліпопротеїдів). При цьому в інтимі артерій вогнищево нагромаджується не тільки холестерин, а і β -ліпопротеїди і білки плазми крові, чому сприяє підвищення судинної проникності. Високомолекулярні речовини, які нагромаджуються, призводять до деструкції інтими, розпадаються і омилюються. В результаті цього в інтимі утворюється кашкоподібний жиробілковий детрит (athere – кашка), розростається сполучна тканина (sclerosis – ущільнення) і формується фіброзна бляшка, яка звужує просвіт судини. Звичайно уражаються артерії еластичного і м'язово-еластичного типу, тобто артерії великого і середнього калібру; значно рідше в процес втягуються дрібні артерії м'язового типу.

Морфогенез атеросклерозу. При макроскопічному дослідженні розрізняють наступні види атеросклеротичних змін, які відображають динаміку процесу: 1) жирові плями або смужки; 2) фіброзні бляшки; 3) ускладнені пошкодження, представлені фіброзними бляшками з звирозкуванням, крововиливами і нашаруваннями тромботичних мас; 4) кальциноз, або атерокальциноз.

Жирові плями або смужки – це ділянки жовтого або жовто-сірого кольору (плями), які іноді зливаються і утворюють смужки, але не здіймаються над поверхнею інтими. Найраніше жирові плями і смужки, які містять ліпіди, з'являються в аорті на задній стінці і в місці відходження її гілок, пізніше – у великих артеріях.

Фіброзні бляшки – щільні, овальні або круглі, білі або біло-жовті утворення, які містять ліпіди і здіймаються над поверхнею інтими. Часто вони зливаються між собою, надають внутрішній поверхні судини горбистий вигляд і різко звужують її прсвіт (стенозуючий атеросклероз). Найбільш часто фіброзні бляшки спостерігаються в черевній аорті, в гілках аорти, в артеріях серця, мозку, нирок, нижніх кінцівок, сонних артеріях та ін.

Ускладнені пошкодження виникають в тих випадках, коли у товщі бляшки переважає розпад жиробілкових комплексів і утворюється детрит. Ці зміни називаються атероматозними. Прогресування цих змін призводить до деструкції покривки бляшки, її звирозкування (атероматозна виразка), крововиливів у товщу бляшки (інтрамуральна гематома) і утворення тромботичних нашарувань на місці звирозкування бляшки. З ускладненими пошкодженнями пов'язані: гостра закупорка артерії тромбом і розвиток інфаркту, емболія як тромботичними масами, утворення аневризми судини в місці її звирозкування, а також артеріальна кровотеча при роз'їданні стінки судини атероматозною виразкою.

Кальциноз, або атерокальциноз, - завершальна фаза атеросклерозу,

яка характеризується відкладанням у фіброзні бляшки солей кальцію, тобто звапненням. Бляшки набувають кам'янисту щільність (петрифікація бляшок), стінка судини в місці петрифікації різко деформується.

Різні види атеросклеротичних змін нерідко поєднуються: в одній і тій самій судині, наприклад в аорті, можна побачити одночасно жирові плями і смужки, фіброзні бляшки, атероматозні виразки з тромбами і ділянки атерокальцинозу, що свідчить про хвилеподібний перебіг атеросклерозу.

Мезенхімальні вуглеводні дистрофії. Можуть бути пов'язані з порушенням балансу глікопротеїдів і глікозаміногліканів. Мезенхімальну дистрофію, яка пов'язана з порушенням обміну глікопротеїдів, називають **мезенхімальною слизовою дистрофією**. На відміну від мукоїдного набряку при цьому відбувається заміщення колагенових волокон слизоподібною масою. Власне сполучна тканина, строма органів, жирова тканина, хрящ стають набряклими, напівпрозорими, слизоподібними (ослиз тканин).

Причина ослизу тканин полягає в дисфункції ендокринних залоз (наприклад, слизовий набряк, або мікседема, при недостатності щитовидної залози - гіпотиреозі).

Наслідок: дистрофія може бути зворотною, але прогресування її призводить до коліквації і некрозу тканини з утворенням порожнин, заповнених слизом.

Змішані дистрофії. При них морфологічні прояви порушеного метаболізму виявляються як в паренхімі, так і в стромі органів і тканин. Вони виникають при порушеннях обміну складних білків – хромопротеїдів, нуклеопротейдів, а також мінералів.

Порушення обміну хромопротеїдів.

Хромопротеїди – забарвлені білки, або ендогенні пігменти, відіграють важливу роль у житті організму. За допомогою хромопротеїдів здійснюється дихання (гемоглобін), вироблення секретів (жовч), захист органів від впливу ультрафіолетового випромінювання (меланін), поповнення запасів заліза (феритин), баланс вітамінів (ліпохромі). Обмін пігментів регулюється вегетативною нервовою системою і ендокринними залозами.

Класифікація. Ендогенні пігменти поділяються на 3 групи: 1) гемоглобіногенні, які є різними похідними гемоглобіну, 2) протеїногенні, або тирозиногенні, пов'язані з обміном тирозину, і ліпідогенні, які утворюються при обміні жирів.

Гемоглобіногенні пігменти. Гемоглобін складається із білка – глобіну і пігментної частини – гему, що містить залізо. В нормі гемоглобін

проходить ряд циклічних перетворень, які забезпечують його ресинтез і утворення необхідних для організму продуктів. Ці перетворення пов'язані з старінням і руйнуванням еритроцитів (гемоліз). В результаті фізіологічного розпаду еритроцитів і гемоглобіну в ретикулоендотеліальній системі утворюються пігменти: феритин, гемосидерин і білірубін. В патологічних умовах (інфекції, інтоксикації, переливання несумісної крові, анемії та ін.) гемоліз може бути різко посиленим і здійснюватись як в циркулюючій крові, так і у вогнищах крововиливів. В цих умовах, крім збільшення кількості гемоглобіногенних пігментів, які утворюються в нормі, може з'являтися ряд нових пігментів – гематоїдин, гематини і порфірин.

Феритин – залізопротеїд, який містить до 23% заліза. В залежності від походження розрізняють: анаболічний феритин – утворюється із заліза, яке всмоктується в кишківнику і катаболічний – із заліза гемолізованих еритроцитів. Велика кількість феритину міститься в печінці (депо феритину), селезінці, кістковому мозку, де його обмін пов'язаний з синтезом гемосидерину, гемоглобіну і цитохромів. При патології кількість феритину може збільшуватися як в тканинах, так і в крові. Підвищений вміст феритину в тканинах спостерігається при гемосидерозі, оскільки полімеризація феритину призводить до утворення гемосидерину.

Гемосидерин утворюється при розщепленні гему і є полімером феритину. Він являє собою колоїдну гідроокис заліза, зв'язану з білками, глікозаміногліканами і ліпідами клітини. В нормі гемосидерин утворюється в клітинах ретикулоендотеліальної системи - ретикулярних і ендотеліальних клітинах селезінки, печінки, кісткового мозку, лімфатичних вузлів. В патологічних умовах (при підвищеному гемолізі) спостерігається надмірне утворення гемосидерину - гемосидероз, який може мати як загальний, так і місцевий характер.

Загальний, або розповсюджений, гемосидероз спостерігається при внутрішньо-судинному руйнуванні еритроцитів і зустрічається при захворюваннях системи кровотворення (анемії, лейкози), переливаннях несумісної крові та ін. Зруйновані еритроцити, їх уламки, гемоглобін йдуть на утворення гемосидерину, який завантажує міжклітинну речовину. В результаті цього колагенові і еластичні волокна просочуються залізом. При цьому селезінка, печінка, кістковий мозок і лімфатичні вузли стають іржаво-коричневими.

Місцевий гемосидероз розвивається при позасудинному руйнуванні еритроцитів, тобто у вогнищах крововиливів. Еритроцити, які опинились поза судиною, розпадаються, вільний гемоглобін і уламки еритроцитів йдуть на побудову гемосидерину. В залежності від умов розвитку місцевий гемосидероз може виникати в межах ділянки тканини (область гематоми) або цілого органу. Велике клінічне значення має гемосидероз легень, який спостерігається при ревматичній ваді мітрального клапану (зрощення країв фіброзно-потовщених стулок клапану і утворення

діафрагми з щілоноподібним отвором). Прогресуюче звуження отвору мітрального клапану (мітральний стеноз) призводить до підвищення тиску в лівому передсерді і легеневих венах. В легенях виникає хронічний венозний застій, який супроводжується гіпоксією, що призводить до підвищення судинної проникності і появи численних діapedезних крововиливів, у зв'язку з чим в легенях появляється велика кількість навантажених гемосидерином клітин. Легені стають збільшеними, щільними і бурими (бура індурація легень).

Білірубін – важливий жовчний пігмент. Його утворення починається в ретикулоендотеліальній системі кісткового мозку, селезінки, печінки при руйнуванні гемоглобіну і від'єднанні від нього гема. Гем губить залізо і перетворюється в білівердин. При його відновленні утворюється білірубін, який з'єднується з альбуміном і з течією крові потрапляє в печінку. Гепатоцити захоплюють пігмент, здійснюють кон'югацію його з глюкуроновою кислотою і екскретують в жовчні капіляри. З жовцю білірубін потрапляє в кишківник, де частина його всмоктується і по ворітній вені знову потрапляє в печінку. Частина білірубину виводиться з калом у вигляді стеркобіліну, а частина - з сечею у вигляді уробіліну. В нормі білірубін зустрічається в розчиненому стані в жовчі і в невеликій кількості в плазмі крові.

Порушення обміну білірубину пов'язані з його утворенням і виділенням. При підвищенні його вмісту в плазмі крові з'являється жовтяниця - жовте забарвлення білірубіном шкіри, склер, слизових і серозних оболонок, а також внутрішніх органів.

За механізмом розвитку розрізняють три види жовтяниці: надпечінкову (гемолітичну), печінкову (паренхіматозну) і підпечінкову (механічну).

Надпечінкова жовтяниця характеризується підвищенням утворенням білірубину у зв'язку із збільшеним розпадом еритроцитів (гемолітична жовтяниця). Вона зустрічається при інфекціях (сепсис, малярія) та інтоксикаціях (гемолітичні отрути), переливанні несумісної крові, деяких захворюваннях крові (анемії, гемобластози), може розвиватися і при масивних крововиливах у зв'язку з надлишковим надходженням білірубину в кров із вогнища розпаду еритроцитів.

Печінкова жовтяниця виникає при ураженні гепатоцитів (паренхіматозна жовтяниця), в результаті чого порушується захоплення ними білірубину, його кон'югація з глюкуроновою кислотою і екскреція в жовчні капіляри. Така жовтяниця спостерігається при гострому і хронічних гепатитах, цирозах печінки, її медикаментозних пошкодженнях.

Підпечінкова жовтяниця пов'язана з порушенням прохідності жовчних протоків, яке утруднює екскрекцію жовчі, і кон'югований білірубін потрапляє в кров (механічна жовтяниця). Ця жовтяниця розвивається при наявності перешкод відтоку жовчі із печінки, які розташовані всередині жовчних проток (камінець при жовчнокам'яній

хворобі, рак жовчних шляхів) або поза ними (стискання жовчних шляхів при раку головки підшлункової залози, великого сосочка дванадцятипалої кишки, метастазах раку у ворітні лімфатичні вузли і печінку).

При тривалому застої жовчі в печінці виникають вогнища некрозу гепатоцитів з наступним заміщенням їх сполучною тканиною і розвитком цирозу (біліарний холестатичний цироз). Застій жовчі призводить до розширення жовчних проток і розриву жовчних капілярів. Розвивається холемія, яка викликає не тільки інтенсивне забарвлення шкіри, але і загальну інтоксикацію організму циркулюючими в крові жовчними кислотами.

Гематоїдин – пігмент, який не містить заліза. За хімічною структурою близький до білірубіну. Гематоїдин формує яскраво-оранжеві кристали. Він виникає при розпаді еритроцитів і гемоглобіну внутрішньоклітинно, але в клітинах не залишається і при їх загибелі вільно лежить серед некротичних мас. Утворюється в старих гематомах.

Гематини являють собою окислену форму гема і утворюються при гідролізі оксигемоглобіну. До виявлених в тканинах гематинам відносять: малярійний пігмент (гемомеланін), солянокислий гематин (гемін) і формаліновий пігмент.

Малярійний пігмент (гемомеланін) утворюється із гему в тілі малярійного плазмодія, який паразитує в еритроцитах. Пігмент має вигляд чорно бурих зерен. При руйнуванні еритроцитів гемомеланін потрапляє в плазму крові і підлягає фагоцитозу клітинами ретикулоендотеліальної системи селезінки, печінки, лімфовузлів, в наслідок чого ці органи набувають аспідо-сіре забарвлення.

Солянокислий гематин (гемін) утворюється в ерозіях і виразках шлунка під дією на гемоглобін ферментів шлункового соку і соляної кислоти. Тому дно дефекту слизової оболонки шлунка набуває бурочорного кольору.

Порфірини – попередники гему, позбавлені заліза. В нормі невелика їх кількість виявляється в крові, тканинах і сечі. Вони володіють властивістю підвищувати чутливість організму, насамперед шкіри, до ультрафіолетових променів і тому є антагоністами меланіну.

При порушеннях обміну порфіринів виникають порфірії, для яких характерне збільшення вмісту пігментів в крові (порфіринемія), сечі (порфіринурія) і тканинах. При цьому різко підвищується чутливість тканин до ультрафіолетових променів і виникає світлобоязнь, а на шкірі з'являються еритема, дерматит, звирозкування, депігментовані рубці. Розрізняють набуту і вроджену порфірію.

Набута порфірія спостерігається при інтоксикаціях (свинець, барбітурати, зловживання алкоголем), авітамінозах (пелагра), деяких захворюваннях печінки.

Вроджена порфірія – рідкісне спадкове захворювання.

Протеїногенні (тирозиногенні) пігменти.

До них належить меланін, який є широко розповсюдженим бурочорним пігментом, з яким у людини зв'язаний колір волосся, шкіри, очей. Синтез меланіну відбувається із тирозину в клітинах меланінутворюючої тканини - меланоцитах. Стимулюють синтез меланіну маланотропний гормон гіпофізу, АКТГ, гормони щитовидної залози, статеві гормони. Утворення пігменту стимулюється ультрафіолетовими променями, що пояснює виникнення загару як адаптивної захисної реакції.

Порушення обміну меланіну виражаються в посиленому його утворенні або зникненні. Ці порушення мають розповсюджений або місцевий характер і можуть бути набутими або вродженими. Розповсюджена набута гіперпігментація шкіри з надлишковим нагромадженням меланіну, або меланодермія, спостерігається при кахексії на ґрунті виснажливих хвороб, патології ендокринних залоз. Особливо яскраво меланодермія виражена при Аддісоновій хворобі, яка зумовлена ураженням надниркових залоз, частіше туберкульозної і пухлиної природи.

Розповсюджений вроджений меланоз (пігментна ксеродерма) характеризується підвищеною чутливістю шкіри до ультрафіолетових променів і в плямистій пігментації шкіри з явищами гіперкератозу і набряку дерми.

Первинний розповсюджений гіпомеланоз називається альбінізмом (від лат. albus – білий). Це захворювання зумовлене генетично успадкованою відсутністю (повний альбінізм) або зменшенням (частковий альбінізм) ферменту (тирозинази), який бере участь в утворенні меланіну. Альбінізм проявляється відсутністю меланіну у волосяних фолікулах, епідермісі та дермі, в сітківці і райдужці очей. Тому у осіб з цією патологією біла шкіра, безколірне волосся, червона райдужка очей, а також виражена світлобоязнь, опіки шкіри при інсоляції.

Ліпідогенні пігменти (ліпопігменти).

У цю групу входять жирो-білкові пігмент – ліпофусцин і ліпохроми.

Ліпофусцин є гліколіпопротеїдом, в якому переважають жири, а з них фосфоліпіди. Мікроскопічно він має вигляд зерен золотистого або коричневого кольору в цитоплазмі клітин всіх органів і тканин. В умвоах патології вміст ліпофусцину в клітинах може різко збільшуватись. Ці порушення обміну називаються ліпофусцинозом. Він може бути первинним (спадковим) і вторинним. Вторинний ліпофусциноз розвивається при атрофії в старості, при виснажливих захворюваннях, які призводять до кахексії (бура атрофія міокарду, печінки), при підвищенні функціонального навантаження (ліпофусциноз міокарду при ваді серця).

Ліпохроми – це ліпіди, в яких розчинені забарвлені вуглеводні-каротиноїди, які являються джерелом утворення вітаміну А. Ліпохроми

надають жовте забарвлення жировій клітковині, сироватці крові, жовтому тілу яєчника. В умовах патології може спостерігатись надмірне нагромадження ліпохромів. Наприклад, при цукровому діабеті пігмент нагромаджується не тільки в жировій клітковині, але й у шкірі, кістках, що пов'язано з різким порушенням ліпідно-вітамінного обміну.

Порушення обміну нуклеопротейдів.

Нуклеопротейди побудовані з білка і нуклеїнових кислот - дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) і рибонуклеїнової кислоти (РНК). ДНК становить основу хромосом ядра, РНК – рибосомних гранул ендоплазматичної сітки цитоплазми і ядерця.

Ендогенна продукція і надходження нуклеопротейдів з їжею (пуриновий обмін) врівноважуються їх розпадом і виведенням через нирки кінцевих продуктів нуклеїнового обміну - сечової кислоти і її солей (уратів). При порушенні обміну нуклеопротейдів спостерігається надмірне утворення сечової кислоти і її солі можуть випадати в тканинах, що спостерігається при подагрі, сечокам'яній хворобі та сечокиислому інфаркті.

Подагра (від грец. *podos* – нога, *agra* – полювання, буквально – нога в капкані) характеризується періодичним випаданням в суглобах сечокиислового натрію, що супроводжується приступом надзвичайно різкого болю. У хворих виявляється підвищений вміст сечової кислоти у крові (гіперурикемія) і сечі (гіперурикурія). Солі відкладаються в синовії та хрящах суглобів ніг, рідше – рук (найбільш типове пошкодження плесно-фалангового суглобу великого пальця стопи), в сухожиллях і суглобових сумках, в хрящі вушних раковин. Тканини, в яких випадують солі, некротизуються. Навколо відкладень солей, як і вогнищ некрозу, розвивається запалення. В наслідок збільшення відкладень солей і розростання навколо них сполучної тканини утворюються специфічні для подагри вузли, або тофуси, які локалізуються в ділянці уражених суглобів, у вушних раковинах, суглоби деформуються.

Внаслідок надмірного виділення сечової кислоти з сечею (гіперкрікурія) при подагрі виникають зміни нирок, які полягають в нагромадженнях сечової кислоти і солей сечокиислового натрію (уратів) в каналцях і збірних трубочках з обтурацією їх прсвітів, розвиткові вторинних запальних, атрофічних і склеротичних змін (подагрична нирка). Крім того, однією з характерних ознак подагри є розвиток нирковокам'яної уратної хвороби.

В більшості випадків розвиток подагри зумовлений спадковим порушенням пуринового обміну (первинна подагра). При цьому велику роль відіграють особливості харчування – вживання великої кількості тваринних білків. Рідше подагра є ускладненням інших захворювань (вторинна подагра), при яких спостерігається гіперурикемія (нефроцироз,

лейкози).

Сечокам'яна хвороба може бути пов'язаною з порушенням пуринового обміну. При цьому в нирках і сечовивідних шляхах утворюються камінці-урати.

Сечокислий інфаркт зустрічається у новонароджених, які прожили не менше 2 діб, і проявляється випадінням в каналцях і збірних трубочках сечокислих натрію і амонію. Відкладення солей сечової кислоти мають вигляд на розрізі нирки жовто-червоних смуг, які сходяться в сосочках пірамід. Виникнення сечокислового інфаркту пов'язане з інтенсивним обміном в перші дні життя новонародженого і відображає реакцію адаптації нирок до нових умов існування.

Порушення мінерального обміну (мінеральні дистрофії).

Мінерали беруть участь в побудові структурних елементів клітин і тканин, входять до складу ферментів, гормонів, вітамінів, пігментів. Найбільше практичне значення мають порушення обміну кальцію, калію, міді і заліза.

Порушення обміну кальцію.

Кальцій зв'язаний з процесами проникності клітинних мембран, згортання крові., формування скелету, синаптичної передачі збудження, скорочення м'язів і т.д.

Кальцій потрапляє в організм з їжею (продукти моря, яйця, сир) і всмоктується у вигляді фосфатів у верхньому відділі тонкої кишки. Велике значення для абсорбції кальцію в кишці має вітамін D, який каталізує утворення розчинних фосфорних солей кальцію. Основна маса кальцію знаходиться в кістках (депо кальцію). Надходження кальцію з їжею та із депо врівноважується виведенням його товстою кишкою, нирками і печінкою (з жовчю).

Обмін кальцію регулюється прищитовидною залозою (паратгормон) і щитовидною залозою (кальцитонін). При гіперфункції прищитовидних залоз (паратгормон стимулює вимивання кальцію із кісток), як і при недостатній продукції кальцитоніну (кальцитонін сприяє переходу кальцію із крові в кісткову тканину) відбувається вимивання кальцію із кісток і його вміст крові підвищується – виникає гіперкальціємія.

Порушення обміну кальцію, **кальцинози**, або **зwapнення**, характеризуються випаданням солей кальцію в тканинах. Процес може бути системним (розповсюдженим) або місцевим. В залежності від механізму виникнення розрізняють три форми зwapнення: метастатичне, дистрофічне і метаболічне.

Метастатичне зwapнення (wapняні метастази) має розповсюджений характер. Основна причина – гіперкальціємія, яка пов'язана з посиленням виходом wapна із депо, зниженням його виведенням із організму, порушенням ендокринної регуляції обміну кальцію

(гіперпродукція паратгормону, недостача кальцитоніну). Тому виникнення вапняних метастазів спостерігається при руйнації кісток (множинні переломи, метастази пухлин), ураженнях товстої кишки (хронічна дизентерія, хронічні коліти іншої етіології), гіперпаратиреоз (аденома прищитовидних залоз), надлишковому введенні вітаміну D.

Вапно найбільш часто випадає в легенях, нирках, міокарді (рис.16) і стінках судин, слизовій оболонці шлунка. В міокарді і нирках первинні відкладення вапна виявляють в мітохондріях і фаголізосомах. У стінці артерій солі кальцію випадають по ходу мембран і волокнистих структур. Навколо відкладень вапна спостерігається запальна реакція.

При **дистрофічному звапненні**, або **петрифікації**, відкладення вапна мають місцевий характер і виявляються в омертвілих або дистрофічно змінених тканинах; гіперкальціємія відсутня. При дистрофічному звапненні в тканинах утворюються різних розмірів скам'янілі ділянки, інкрустовані солями кальцію (петрифікати). Петрифікати утворюються у вогнищах казеозного некрозу при туберкульозі. Дистрофічному звапненню підлягають також клапани серця при їх вадах, атеросклеротичні бляшки, хрящі, загиблі паразити (ехінокок).

В розвитку **метаболічного звапнення** (інтерстиціальний кальциноз) головне значення належить нестійкості буферних систем, у зв'язку з чим кальцій не втримується в крові і тканинній рідині навіть при невисокій його концентрації. Певну роль відіграє підвищена чутливість тканин до кальцію – кальцифілаксія.

Інтерстиціальний кальциноз може бути системним і обмеженим. При системному кальцинозі вапно випадає в шкірі, підшкірній клітковині, по ходу сухожилів, фасцій, в м'язах, нервах і судинах. Обмежений (місцевий) кальциноз характеризується відкладанням вапна у вигляді пластинок в шкірі пальців рук, рідше ніг.

Наслідки кальцинозів несприятливі: вапно, яке випало, не розсмоктується.

Порушення обміну калію. Калій приймає участь у побудові клітинної цитоплазми. Збільшення його кількості в крові (гіперкаліємія) і в тканинах спостерігається при Аддісоновій хворобі, яка виникає внаслідок ураження кори наднирників, гормони якої регулюють контролюють баланс електролітів. Гіперкаліємія супроводжується брадикардією, м'зовими парезами, можливі зупинки серця. Дефіцитом калію пояснюють виникнення періодичного паралічу – спадкового захворювання, яке проявляється приступами слабості і розвитком рухового паралічу.

Порушення обміну міді. Мідь – обов'язковий компонент цитоплазми, де вона бере участь у ферментативних реакціях.

Спадковою хворобою, в основі якої лежить порушення обміну міді, є гепатоцеребральна дистрофія. При цьому захворюванні мідь депонується в печінці, мозку, нирках, рогівці (патогномонічний симптом –зеленувато-коричнєве кільце по периферії рогівки, яке містить мідь) та інших органах. Надлишок міді пригнічує активність окисних процесів і призводить до загибелі клітин. Розвиваються цироз печінки і дистрофічні симетричні зміни тканини мозку в ділянці смугастого тіла та кори. Вміст міді в крові знижений, а в сечі - підвищений.

Депонування міді зумовлене зниженням утворенням в печінці церулоплазміну, який належить до α -глобулінів і здатний зв'язувати у крові мідь. В результаті вона вивільняється із неміцних зв'язків з білками плазми і випадає в тканини.

Утворення каменів.

Камені, або конкременти, - це дуже щільні утворення, які вільно лежать в тих чи інших порожнинних органах чи у вивідних протоках залоз. Утворюються камені внаслідок випадання солей з рідин, які знаходяться в цих порожнинах чи протоках.

Вигляд каменів. Зустрічаються великі камені і мікроліти. Камені можуть бути поодинокими і множинними. Поверхня каменів буває не тільки гладкою, але і шорсткою (оксалати), що травмує слизову оболонку, викликає її запалення. Колір каменів різноманітний: білі (фосфати), жовті (урати), темно-зелені (пігментні). Хімічний склад каменів також різний. Жовчні камені за можуть бути холестериновими, пігментними, вапняними і змішаними. Сечові камені можуть складатись із сечової кислоти і її солей (уратні), фосфату кальцію (фосфатні), оксалату кальцію (оксалатні), солей вугільної кислоти (карбонатні), цистину (цистинові) і ксантину (ксантинові).

Найбільш часто камені утворюються в жовчних і сечових шляхах. Вони зустрічаються також і в інших порожнинах та протоках: камені вивідних проток підшлункової залоза і слинних залоз, камені в бронхах (інкрустований вапном слиз). Особливим видом каменів є так звані венні камені (флеболіти), які являють собою петрифіковані тромби, що відділились від стінки вени.

До загальних чинників, які мають основне значення для утворення каменів, належать порушення обміну речовин набутого чи спадкового характеру. Велике значення в розвитку жовчнокам'яної хвороби має порушення холестеринового обміну з гіперхолестеринемією, яка спостерігається при атеросклерозі, цукровому діабеті, загальному ожирінні, оскільки в складі більшості каменів присутній холестерин. Утворення пігментних каменів спостерігається при перенасиченні жовчі білірубіном в результаті посилення гемолітичних процесів в організмі. Особливу роль у виникненні нирковокам'яної хвороби відіграють порушення пуринового обміну (подагра), щавлевокислого обміну

(вживання великих доз аскорбінової кислоти), фосфорно-кальцієвого обміну (гіперпаратиреоз, тривале вживання солей кальцію).

Серед місцевих чинників велике значення має порушення відтоку, застій секрету і запальні процеси в органах, де утворюються камені. Порушення відтоку і застій секрету виникають при вроджених і набутих анатомічних змінах вивідних шляхів (гіпоплазія, перегин, рубці, спайки), порушеннях нервово-гуморальної регуляції скоротливої функції жовчного міхура і проток (дискенезії). Порушення відтоку, як і застій секрету призводять до збільшення концентрації речовин, із яких утворюються камені, і осадження їх з розчину. При запаленні (холецистит, пієлонефрит) в секреті з'являються білкові речовини, які стають органічною матрицею (ядром), в яку відкладаються солі і на якій будується камінь. Згодом камінь і запалення нерідко стають факторами, які доповнюють один одного і зумовлюють прогресування каменеутворення.

Безпосередній механізм утворення каменя складається із двох процесів: утворення органічної матриці і кристалізації солей, до того ж кожний із цих процесів в певних ситуаціях може бути первинним.

Значення і наслідки утворення каменів: внаслідок тиску каменів на тканину органа, в якому вони виникають, може виникнути її змертвіння, що приводить до утворення пролежнів і перфорації (при перфорації стінки жовчного міхура виникає жовчний перитоніт). Камені часто бувають причиною запалення порожнинних органів (холецистит, пієлонефрит, цистит). При обструкції каменями вивідних шляхів виникають важкі ускладнення. Так при закупорці загальної жовчної протоки виникає підпечінкова (механічна) жовтяниця, а обструкція сечоводу призводить до розвитку гідронефрозу.

Питання для самоперевірки:

- 1.Морфологія порушень обміну нуклепротейдів.
- 2.Дати характеристику і визначення мінеральних дистрофій.
- 3.Види порушень обміну кальцію в організмі.
4. Механізм виникнення гіалінозу.
- 5.Класифікація гіалінозу.
- 6.Морфогенез амілоїдозу.
- 7.Класифікація амілоїдозу.
- 8.Дайте визначення поняття трофіки.

Лекція №3

ПОШКОДЖЕННЯ І ЗАГИБЕЛЬ КЛІТИН ТА ТКАНИН. НЕКРОЗ І АПОПТОЗ.

ПЛАН.

1. Стадії некрозу.
2. Мікроскопічні зміни при некрозі.
3. Види некрозу.
4. Клініко-морфологічні форми некрозу.
5. Смерть.

НЕКРОЗ – змертвіння, загибель клітин і тканин в живому організмі. Некротичний процес проходить ряд стадій: 1) паранекроз – подібні некротичним, але зворотні зміни (в основі лежать початкові стадії денатурації клітинних білків); 2) некробіоз – незворотні дистрофічні зміни, які характеризуються переважанням катаболічних реакцій над анаболічними; 3) смерть клітини; 4) аутоліз – розклад мертвого субстрату під дією гідролітичних ферментів клітин, які загинули, і макрофагів.

Некробіотичні і некротичні процеси походять постійно як прояв нормальної життєдіяльності організму. Так, покривний епітелій шкіри, епітелій респіраторного, травного, сечового трактів постійно відмирає і регенерує. При хворобах некрозу можуть підлягати клітина, група клітин, ділянка тканини, органу, цілий орган або частина тіла.

До мікроскопічних ознак некрозу належать характерні зміни клітини і міжклітинної речовини. Зміни клітини стосуються як ядра, так і цитоплазми. Ядро зморщується, розпадається і розчиняється. В цитоплазмі відбувається денатурація і коагуляція білків, її ультраструктури гинуть. На заключному етапі руйнація мембранних структур клітини призводить до її гідратації, виникає гідролітичне розплавлення цитоплазми (плазмоліз). Зміни цитоплазми (коагуляція, плазмоліз), як і ядра клітини виникають під дією гідролітичних ферментів лізосом.

Зміни міжклітинної речовини при некрозі охоплюють як основну речовину, так і волокнисті структури. Основна речовина набрякає і розплавляється. Колагенові волокна також набрякають, розпадаються або лізуються. Отже, в динаміці некротичних змін, особливо клітини, існує зміна процесів коагуляції і коліквації, але нерідко спостерігається переважання одного з них, що залежить як від причини, яка викликала накрроз, і механізму його розвитку, так і від структурних особливостей органу чи тканини, в яких некрроз виникає. Цим і пояснюється розвиток сухого (коагуляційного) або вологого (колікваційного) некрозу (рис.19).

При розпаді клітин у вогнищі некрозу утворюється тканинний детрит. Навколо вогнища некрозу розвивається демаркаційне запалення. В одних випадках мертва тканина розплавляється (міомаляція), в інших – стає щільною і сухою (муміфікація).

Некроз частіше і раніше виникає в функціонально-активних паренхіматозних структурах (функціонально-обтяжені відділи міокарду, нефрони нирок, нейрони головного мозку).

В залежності від механізму дії патогенного агента розрізняють прямий некроз, зумовлений безпосередньою дією, і непрямий некроз, який виникає опосередковано через судинну і нервово-ендокринну системи.

В залежності від причини некрозу розрізняють наступні його види: 1) травматичний; 2) токсичний; 3) трофоневротичний; 4) алергічний; 5) судинний.

1. *Травматичний некроз* є результатом прямої дії на тканину фізичних чи хімічних агентів (прямий некроз). Такий некроз виникає при дії низьких (відмороження) і високих (опік) температур, в краях рани, при електротравмі. Він розвивається при безпосередній дії концентрованих кислот і лугів.

2. *Токсичний некроз* розвивається в результаті дії на тканини токсинів як небактеріального, так і бактеріального походження (прямий некроз). Такий некроз епітелію проксимального відділу нефрона при отруєнні сулемою, вогнища некрозу при туберкульозі.

3. *Трофоневротичний некроз* виникає при порушенні нервової трофіки (іннервації) тканин (непрямий некроз). В результаті цих порушень розвиваються розлади циркуляції крові, дистрофічні зміни, які закінчуються некрозом. Такі некрози при захворюваннях і травмах центральної і периферичної нервової системи (виразки, що не загоюються, при пошкодженні периферичних нервів).

4. *Алергічний некроз* тканини виникає в сенсibiliзованому організмі і є, як правило, проявом підвищеної чутливості негайного типу. Звичайно це фібриноїдний некроз, який зустрічається при алергічних і аутоімунних захворюваннях.

5. *Судинний некроз* виникає при порушенні або припиненні кровообігу в артеріях внаслідок тромбозу, емболії, тривалого спазму. Недостатній приплив крові викликає ішемію, гіпоксію і загибель тканини внаслідок припинення окисно-відновних процесів. Отже, виникає ішемічний некроз, який називають інфарктом.

В розвитку судинного некрозу велике значення має і функціональне перенапруження органа в умовах гіпоксії, яка виникає при звуженні просвіту артерії, що кровопостачає орган. Такими є ішемічні некрози (інфаркти) міокарда в умовах функціонального навантаження при станозуючому атеросклерозі вінцевих (коронарних) артерій серця.

Судинний некроз - найбільш розповсюджений вид некрозу і зустрічається при атеросклерозі, гіпертонічній хворобі, при тромбоемболічних ускладненнях ревматизму, затяжного септичного ендокардиту.

В залежності від структурно-функціональних особливостей органів і тканин, в яких виникає некроз, а також від причини його виникнення і

умов розвитку виділяють наступні клініко-морфологічні форми некрозу: 1) коагуляційний; 2) колікваційний; 3) гангрену; 4) секвестр; 5) інфаркт.

1. *Коагуляційний (сухий) некроз* – характеризується тим, що мертві ділянки тканини, які виникають при ньому, сухі, щільні, сіро-жовтого кольору. Сухий некроз розвивається в тканинах, які багаті білками і бідні рідинами. Прикладом може бути: казеозний (сирнистий) некроз при туберкульозі, фібриноідний некроз при алергічних і аутоімунних захворюваннях.

2. *Колікваційний (вологий) некроз* – характеризується розплавленням мертвої тканини з утворенням кіст. Розвивається в тканинах відносно бідних білками і багатих рідинами (в головному чи спинному мозку). Класичним прикладом є вогнище сірого розм'якшення (ішемічний інфаркт) головного мозку.

3. *Гангрена* (від грец. gangraina – пожежа) – некроз тканин, які контактують з зовнішнім середовищем (повітря, бактерії). Тканини стають сіро-бурими або чорними в результаті утворення сульфиду заліза із заліза гемоглобіну. Розрізняють суху і вологу гангрену.

При сухій гангрені мертва тканина під дією повітря висихає, ущільнюється, зморщується і стає подібною на тканину мумій. На межі зі збереженою живою тканиною виникає чітко виражена зона демаркаційного запалення. Суха гангрена кінцівки зустрічається при атеросклерозі і тромбозі її артерій (атеросклеротична гангрена), при відмороженні або опіку, пальців – при вібраційній хворобі, шкіри – при інфекціях (висипний тиф).

Волога гангрена виникає в мертвих тканинах при дії гнильних мікроорганізмів (*Cl. perfringens*, *Cl. histolyticus*, *Bac. proteus*). Тканина стає набряклого, набухає, із сморідним запахом, демаркаційна зона не визначається. Волога гангрена спостерігається в легенях, ускладнюючи запальні процеси (пневмонії), в кишці при закупорці брижових артерій (тромбоз, емболія). У ослаблених інфекційним захворюванням (частіше кір) дітей може виникнути волога гангрена шкіри щік, промежини, яку називають номою (від грец. noma – водяний рак).

Як різновидність гангрену виділяють пролежні – омертвіння поверхневих ділянок тіла (шкіра, м'які тканини), які підлягли тиску. Некроз тканин виникає внаслідок ішемії, спричиненої тривалим механічним стисканням судин. Пролежні звичайно виникають в нерухомих хворих, наприклад, при інсульті, в ділянці крижів, остистих відростків хребців, великого вертлюга стегнової кістки.

4. *Секвестр* – ділянка мертвої тканини, яка не підлягає аутолізу, не замінюється сполучною тканиною і вільно розміщується серед живих тканин. Секвестри виникають в кістках при остеомієліті (рис.22).

5. *Інфаркт* – некроз тканини, який виникає в наслідок припинення кровопостачання, тобто ішемії.

Наслідки. При сприятливому перебігу навколо змертвілих тканин

виникає реактивне запалення, яке відмежовує мертву тканину. Таке запалення називається демаркаційним, а зона відмежування – демаркаційною зоною. В цій розширюються кровоносні судини, виникає повнокрів'я, набряк, з'являється велика кількість лейкоцитів, які розплавляють і розсмоктують некротичні маси. Потім розмножуються клітини сполучної тканини, яка заміщає або обростає ділянку некрозу.

При заміщенні мертвих мас сполучною тканиною говорять про організацію, або рубцювання, а при обростанні їх і формуванні капсули – про інкапсуляцію. В мертві маси при сухому некрозі і у вогнище змертвіння, яке підлягло організації, можуть відкладатись солі кальцію – в такому випадку розвивається звапнення (петрифікація) вогнища некрозу.

Несприятливий перебіг некрозу – гнійне розплавлення вогнища змертвіння, при якому можливий розвиток сепсису. Некроз життєво важливих органів нерідко призводить до смерті (інфаркти міокарда чи головного мозку). Нерідко відмерлі тканини є причиною тяжких ускладнень (розрив серця при міомаляції, паралічі при гіпертонічному інсульті, інфекції при масивних пролежнях).

СМЕРТЬ. ОЗНАКИ СМЕРТІ. ПОСМЕРТНІ ЗМІНИ.

Смерть є вираженням незворотного припинення життєдіяльності організму, що є неминучою кінцевою стадією його існування. Настає смерть внаслідок прогресування початого а старості зворотного розвитку тканин, органів і систем, припинення їхньої діяльності та взаємозв'язку організму з навколишнім середовищем. Організм, який припинив свою життєдіяльність, нерухомий, не реагує на зовнішні подразнення, у нього відсутні дихання, серцебиття тощо, тобто організм перетворюється в мертво тіло - труп.

Розрізняються декілька етапів смерті: преагонію, термінальну паузу, агонію, клінічну та біологічну смерть.

Преагональний стан характеризується розвитком гальмування у вищих відділах центральної нервової системи. Життєдіяльність організму на цьому етапі вмирання має дезорганізований, хаотичний характер – різко порушується обмін речовин, процеси розпаду переважають над процесами синтезу, знижується артеріальний тиск, втрачається свідомість, тахікардія змінюється брадикардією. Преагональний стан може продовжуватися годинами, після чого настає термінальна пауза.

Термінальна пауза характеризується повною арефлексією, тимчасовим припиненням дихання та серцевої діяльності (0,5-1,5 хв.). У цей час згасають рогівкові рефлексії, зіниці максимально розширені. Зовні хворий має вигляд трупа. Термінальна пауза продовжується одну, рідше 2-4 хв. За нею настає агонія.

Агонія – це останній спалах боротьби організму за життя, що триває від декількох хвилин до півгодини та більше. В цей час знову з'являється дихання, нерідко відновлюється діяльність серця, в окремих випадках –

рогівкові рефлексі і короткочасно – свідомість. Після агонії з моменту припинення діяльності серця і дихання настає клінічна смерть.

Клінічна смерть – термінальний зворотний стан організму, що настає після припинення серцевої діяльності та дихання, продовжується до появи незворотних змін у нейронах головного мозку. У звичайних умовах клінічна смерть триває 5-6 хв.

Клінічна смерть – це кінцева стадія життя, пограничний, або термінальний стан між життям і смертю. Організм, що перебуває в стані клінічної смерті, можна повернути до життя негайним застосуванням сучасних методів серцево-легеневої реанімації (оживлення). Зворотність цього стану залежить в основному від ступеня гіпоксичних змін в нейронах головного мозку, які дуже чутливі до припинення кровообігу. У зв'язку з цим успіх реанімаційних заходів залежить головним чином від відновлення мозкового кровообігу і забезпечення клітин головного мозку кров'ю, добре насиченою киснем.

Проблемами термінальних станів займається реаніматологія – наука про оживлення організму. Вона вивчає методи захисту організму від надзвичайних впливів зовнішнього середовища. Ці методи спрямовані на тимчасову заміну втрачених або ослаблених функцій життєво важливих органів. У першу чергу органів кровообігу та дихання.

Незворотній стан, при якому припиняються фізіологічні процеси в клітинах і тканинах і реанімаційні заходи залишаються безрезультатними, називається біологічною смертю. Біологічна смерть – незворотні зміни життєдіяльності організму, це початок аутолітичних процесів. Проте загибель клітин і тканин не одночасна. Першою гине центральна нервова система: вже через 5 – 6 хв. після зупинки дихання і кровообігу відбувається руйнування ультраструктурних елементів нейронів головного і спинного мозку. В інших органах і тканинах (шкіра, нирки, серце, легені) цей процес розтягується на декілька годин і навіть діб. Тому після смерті (після насильницької смерті, а не після природної чи смерті від хвороб), матеріал, взятий від трупа, використовують для трансплантації (пересадки) органів і тканин.

Після настання біологічної смерті з'являється ряд ознак смерті і посмертних змін: 1) охолодження трупа; 2) трупне залякання; 3) трупне висихання; 4) перерозподіл крові; 5) трупні плями; 6) трупний розклад.

Питання для самоперевірки:

1. Чому при повільному порушенні живлення виникає атрофія, а при швидкому – некроз?
2. Визначення понять: гангрена, інфаркт.
3. В яких органах розвивається волога гангрена і чим вона зумовлена?
4. Значення понять клінічна і біологічна смерть.

**РОЗЛАДИ КРОВООБІГУ: ГІПЕРЕМІЯ, ІШЕМІЯ, ІНФАРКТ,
КРОВОТЕЧА, КРОВОВИЛИВ, СТАЗ. ШОК. ПОРУШЕННЯ
ЛІМФООБІГУ.**

ПЛАН.

1. Координуюча роль кровоносної системи гомеостазу.
2. Види порушення кровообігу.
3. Види артеріального повнокрів'я.
4. Венозне повнокрів'я.

ПОРУШЕННЯ КРОВООБІГУ І ЛІМФООБІГУ. Кровоносна система координує і об'єднує функціонально різні органи і системи. Завдяки чому організм функціонує як одне ціле. Цю координуючу, по відношенню до гомеостазу, функцію кровоносна система виконує за допомогою лімфатичної системи. Функція цих систем забезпечується механізмами нейрогуморальної регуляції (провідна система серця, судиноруховий центр, рецептори судин і т.д.).

Порушення нормального крово- і лімфообігу призводять до порушення тканинного (клітинного) метаболізму, а тому – до розвитку дистрофій чи некрозу. При розвитку патологічного процесу в серці виникають загальні порушення крово- і лімфообігу, а при розладах регуляції функції судинного русла чи структурних його пошкодженнях – місцеві порушення крово- і лімфообігу.

Порушення кровообігу. Розрізняють наступні види порушень кровообігу: повнокрів'я (артеріальне і венозне), малокрів'я (ішемія), інфаркт, застій (стаз), тромбоз, емболія, кровотеча (геморагія), плазморагія.

Повнокрів'я (гіперемія).

Розрізняють повнокрів'я артеріальне і венозне.

Артеріальне повнокрів'я (гіперемія) – підвищене кровонаповнення органа, тканини внаслідок збільшеного припливу артеріальної крові. Воно може мати загальний характер, що спостерігається при збільшенні об'єму циркулюючої крові (плетора) або кількості еритроцитів (еритремія). В таких випадках спостерігається червоне забарвлення шкіри та слизових оболонок і підвищення артеріального тиску. Частіше артеріальне повнокрів'я має місцевий характер.

Розрізняють наступні види місцевої патологічної артеріальної гіперемії: 1) ангіоневротичну (нейропаралітичну); 2) колатеральну; 3) гіперемію після ішемії (постішемічну); 4) вакатну; 5) запальну; 6) гіперемію на ґрунті артеріовенозної нориці.

1. *Ангіоневротична (нейропаралітична)* гіперемія спостерігається як наслідок подразнення судиннорозширюючих нервів або паралічу судиннозвужуючих нервів. Шкіра, слизові оболонки стають червоними, дещо підпухлими, на дотик теплими або гарячими. Звичайно ця гіперемія швидко проходить і не залишає слідів.

2. *Колатеральна гіперемія* виникає в зв'язку з перешкодою рухові крові по магістральному артеріальному стовбуру, закритому тромбом або емболом. В цих випадках кров спрямовується по колатеральних (обхідних) судинах. Їх просвіт рефлекторно розширюється, приплив артеріальної крові посилюється і тканина отримує необхідну кількість крові. При недостатньому розвитку колатералей в подібних випадках розвивається малокрів'я (ішемія) або інфаркт.

3. *Гіперемія після ішемії (постішемічна)* розвивається у тих випадках, коли чинник, який натиснув на артерію (пухлина, нагромадження рідини в порожнині, лігатура) і викликав малокрів'я тканини, швидко ліквідовується. У таких випадках судини раніше знекровленої тканини різко розширюються і переповнюються кров'ю, що може привести не тільки до їх розриву і крововиливу, але і до малокрів'я інших органів, наприклад головного мозку. У зв'язку з різким переросподілом крові (можливий розвиток непритомного стану). Тому знімання еластичного джгута, вилучення рідини з порожнини тіла необхідно здійснювати повільно.

4. *Вакатна гіперемія* розвивається у зв'язку із зменшенням барометричного тиску. Вона може бути загальною, наприклад у водолазів при швидкому підніманні з області підвищеного тиску. Гіперемія, яка виникає при цьому, поєднується з газовою емболією, тромбозом судин і крововиливами. Місцева вакатна гіперемія з'являється на шкірі під дією медичних банок, які створюють над певною її ділянкою розріджений простір.

5. *Запальна гіперемія* – постійний супутник запалення.

6. *Гіперемія на тунті артеріовенозної норичі* виникає в тих випадках, коли при вогнепальному пораненні утворюється співустя між артерією і веною і артеріальна кров спрямовується у вену.

Венозне повнокрів'я – це підвищене кровонаповнення органу або тканини у зв'язку із зменшенням (утрудненням) відпливу крові; приплив крові при цьому не змінений або зменшений. Застій венозної крові (застійна гіперемія) призводить до розширення вен і капілярів, сповільнення в них руху крові, з чим пов'язаний розвиток гіпоксії, підвищення проникності базальних мембран капілярів і виникнення набряку.

Венозне повнокрів'я можн бути загальним і місцевим.

Загальне венозне повнокрів'я розвивається при патології серця, яка призводить до гострої і хронічної серцевої (серцево-судинної)

недостатності. При гострій серцевій недостатності (великовогнищевий інфаркт міокарда, гострий міокардит) розвивається гостре венозне повнокрів'я, а при хронічній серцевій (серцево-судинній) недостатності (стеноз мітрального клапану, дифузний кардіосклероз, хронічний міокардит) – хронічне венозне повнокрів'я.

При гострому загальному венозному повнокрів'ї внаслідок гіпоксичного ураження гістогематичних бар'єрів і різкого підвищення капілярної проникності в тканинах спостерігається плазматичне просякання (плазморагія) і набряк, стази в капілярах і множинні діapedезні крововиливи, в паренхіматозних клітинах з'являються дистрофічні і некротичні зміни.

Хронічне загальне венозне повнокрів'я призводить до тяжких, нерідко незворотних, змін. Тривало підтримуючи стан тканинної гіпоксії, воно зумовлює розвиток не тільки плазморагії, набряку, крововиливів, дистрофії і некрозу, але і виникнення атрофічних і склеротичних змін.

Склероз органів, тобто розростання в них сполучної тканини, пов'язаний з тим, що стан хронічної гіпоксії стимулює проліферацію фібробластів і синтез ними колагену. Сполучна тканина витісняє паренхіматозні елементи, розвивається застійне ущільнення (індурація) органів і тканини.

Зміни органів при хронічному венозному застої, крім загальних рис (застійна індурація), мають ряд особливостей.

Шкіра, особливо нижніх кінцівок, при загальному венозному застої стає холодною і набуває синюшного забарвлення (ціаноз). Виражений набряк дерми і підшкірної клітковини, розростання в шкірі сполучної тканини. В шкірі легко виникають запалені процеси та виразки, які довго не загоюються.

Печінка при хронічному венозному застої збільшена, щільна, її краї закруглені, поверхня розрізу сіро-жовта з темно-червоним крапом і нагадує мускатний горіх, тому таку печінку називають мускатною. При мікроскопічному дослідженні видно, що повнокровні лише центральні відділи часточок, де гепатоцити зруйновані (ці відділи на розрізі печінки і виглядають темно-червоними). На периферії часточок клітини печінки перебувають в стані дистрофії, нерідко жирової (цим пояснюється сіро-жовтий колір печінкової тканини).

Морфогенез змін печінки при тривалому венозному застої. Оскільки вплив венозної крові з печінки при хронічній серцево-судинній недостатності зменшений, то венозне повнокрів'я, яке виникає при цьому, охоплює печінкові і збірні вени, а потім – центральні вени і синусоїди часточок. Синусоїди розширюються, але тільки в центральних відділах часточки. Розповсюдженню венозного повнокрів'я із центру часточки на периферію перешкоджає вищий тиск в синусоїдах периферії часточки, в які впадають капіляри навколочасточкових артерій. В міру зростання повнокрів'я в центрі часточок з'являються крововиливи, гепатоцити тут

підлягають дистрофії, атрофуються і гинуть. При цьому гепатоцити периферії часточки гіпертрофуються. В центрі часточок починає розростатися сполучна тканина, чому сприяє зростаючий застій лімфи. В результаті виникає прогресуючий застійний фіброз (склероз) печінки (схема III).

В міру розростання сполучної тканини виникають недосконала регенерація гепатоцитів з утворенням вузлів-регенератів, перебудова і деформація органу. Таким чином розвивається дрібновузловий цироз печінки, який називається також мускатним, або серцевим, оскільки він звичайно зустрічається при хронічній серцевій недостатності.

СХЕМА III. Морфогенез застійного фіброзу печінки.



В легенях при хронічному венозному повнокрів'ї розвиваються два види змін – гемосидероз легень, зумовлений множинними крововиливами, і склероз, тобто розростання сполучної тканини. Легені стають збільшеними, бурими, щільними - буре ущільнення (індурація) легень.

В морфогенезі бурого ущільнення легень основну роль відіграють

застійне повнокрів'я і гіпертонія в малому колі кровообігу, які виникають, наприклад, при стенозі мітрального клапану. Бура індурація легень виникає лише після втрати здатності артерій та вен легень протистояти переповненню легеневих капілярів кров'ю при гіпертонії в малому колі кровообігу. В цих умовах розвивається переповнення кров'ю (застійне повнокрів'я) капілярів міжальвеолярних перегородок, що призводить до розширення капілярів, сповільнення в них руху крові, з чим пов'язане виникнення гіпоксії. Тканинна гіпоксія наростає, в наслідок чого підвищується судинна проникність, виникають множинні діapedезні крововиливи, тобто в міжальвеолярні перегородки виходять еритроцити. Гемоліз їх закінчується утворенням гемосидерину. Тому в альвеолах і міжальвеолярних перегородках нагромаджується бурий пігмент гемосидерин і феритин. Виникає дифузний гемосидероз легень.

Гемосидерин, феритин і білки плазми (фібрин) “засмічують” строму і лімфатичні дренажі легень, що веде до недостатності їх лімфатичної системи. В результаті виникає посилення легеневої гіпоксії, яка стимулює проліферацію фібробластів і синтез ними колагену. Так розростається сполучна тканина, внаслідок чого міжальвеолярні перегородки потовщуються, і розвивається склероз легень.

СХЕМА IV. Морфогенез бурого ущільнення легень



Нирки при хронічному загальному венозному застої збільшені, ущільнені і ціанотичні (ціанотична індурація). На фоні венозного застою розвивається лімфостаз. В умовах наростаючої гіпоксії виникає дистрофія епітелію каналців нефрона і склероз, але не різко виражений.

Хронічний венозний застій в селезінці також веде до її ціанотичної індурації. Вона збільшена, щільна, темно-вишневого кольору,

спостерігається атрофія фолікулів і склероз пульпи.

Місцеве венозне повнокрів'я спостерігається при перешкоді відпливу венозної крові від певного органа чи частини тіла внаслідок закупорки просвіту вени (тромбом, емболом) або стиснення її ззовні (пухлиною). Мускатна печінка і мускатний цироз печінки розвивається не тільки при загальному венозному повнокрів'ї, але і при запаленні печінкових вен, що супроводжується їх тромбозом. Причиною ціанотичної індурації нирок може стати тромбоз ниркових вен.

Місцеве венозне повнокрів'я може виникнути і в результаті розвитку венозних колатералей при утрудненні чи припиненні відпливу крові по основним венозним магістралям (наприклад, при цирозі печінки утруднений відплив крові по ворітній вені, тому розвиваються ворітнопорожністі анастомози). Переповнені кров'ю колатеральні вени різко розширюються, а стінка їх стоншується, що може бути причиною небезпечних кровотеч (наприклад, із розширених і стоншених вен стравоходу при цирозі печінки).

Малокрів'я. Малокрів'ям, або ішемією, називають зменшення кровонаповнення тканини, органа, частини тіла в результаті недостатнього припливу крові. Мова йде як про недостатнє кровонаповнення, так і про повне знекровлювання.

Ішемізована тканина стає блідою, зів'ялою, температура її знижується. Орган при малокрів'ї зменшується, капсула його зморщується. Ці зміни, які виникають при ішемії, пов'язані з кисневим голодуванням (гіпоксією).

При гострому малокрів'ї виникають дистрофічні і некробіотичні зміни. А тому гостру ішемію слід розглядати як передінфарктний (переднекротичний) стан. При тривалому малокрів'ї розвиваються атрофія паренхіматозних клітин і склероз органа.

В залежності від причин і умов виникнення розрізняють наступні види малокрів'я: 1) ангіостатичне (рефлекторне); 2) обтураційне; 3) компресійне; 4) в результаті перерозподілу крові.

1. *Ангіоспастичне малокрів'я* виникає внаслідок спазму артерій у зв'язку з дією різних подразників, наприклад, біль, адреналін. Ангіоспастична ішемія з'являється і при емоційних афектах.

2. *Обтураційне малокрів'я* розвивається внаслідок закриття просвіту артерії тромбом чи емболом, звуження просвіту артерії атеросклеротичною бляшкою.

3. *Компресійне малокрів'я* з'являється при стисканні артерії пухлиною, випотом, джгутом, лігатурою.

4. Ішемія в результаті перерозподілу крові спостерігається в тому випадку, коли велика маса крові спрямовується в ішемізовану раніше ділянку тіла. Так виникає ішемія головного мозку при вилученні рідини із черевної порожнини, в судини якої прямує більша частина крові (див. "Артеріальне повнокрів'я").

Значення і наслідки. Малокрів'я внаслідок спазму артерій звичайно нетривале і не викликає особливих розладів. Проте при тривалих спазмах можливий розвиток дистрофічних змін і навіть ішемічного некрозу (інфаркт). Гостре обтураційне малокрів'я особливо небезпечне, оскільки часто призводить до інфаркту. Тривало існуюче малокрів'я викликає атрофію паренхіматозних елементів і склероз строми органа.

Інфаркт (від лат. *Infarcire*-нафарширувати) – це вогнище некрозу, яке виникає в результаті припинення кровопостачання, тобто ішемії. Тому інфаркт ще називають ішемічним некрозом. По суті інфаркт – це наслідок і крайній вираз ішемії.

Вигляд інфаркту (форма, розміри, колір) і консистенція можуть бути різними. Частіше інфаркти бувають *клиноподібними*, основа клину обернена до капсули, а вістря – до воріт органу (селезінка, нирки, легень). Інфаркти *неправильної форми* зустрічаються в серці, мозку, кишківнику. Інфаркт може охоплювати більшу частину або увесь орган (субтотальний або тотальний інфаркт) або виявляється лише під мікроскопом (мікроінфаркт).

Якщо інфаркт розвивається за типом коагуляційного некрозу, то відмерла тканина ущільнюється, стає сухою (інфаркт міокарду, нирок, селезінки); а якщо за типом колікваційного некрозу – вона розм'якшується і розріджується (інфаркт мозку, кишки).

У залежності від того, чи просякається тканина в зоні інфаркту кров'ю, розрізняють три види інфаркту: 1) білий, 2) білий з кровоточивим віночком, 3) червоний (геморагічний).

1. *Білий інфаркт* має вигляд ділянки біло-жовтого кольору, добре відмежованої від навколишньої тканини. Він особливо часто зустрічається у селезінці і головному мозку.

2. *Білий інфаркт з кровоточивим віночком* також представлений ділянкою біло-жовтого кольору, але вона оточена зоною крововиливів темно-червоного кольору. Такий інфаркт виявляють у нирках, міокарді.

3. При *червоному (геморагічному) інфаркті* ділянка омертвіння просякнута кров'ю, вона темно-червона і добре відмежована. Зустрічається червоний інфаркт, як правило, в легенях.

Найбільше клінічне значення мають інфаркти серця (міокарда), головного мозку, легень, нирок, селезінки, кишківника.

У *серці* інфаркт білий з кровоточивим віночком, має неправильну форму, зустрічається частіше в лівому шлуночку і міжшлуночковій перегородці. Вогнища омертвіння можуть підлягати розм'якшенню (міомаляція), яке призводить до розриву серця. В сприятливих випадках інфаркт міокарду замінюється сполучною тканиною (організація інфаркту), на його місці утворюється рубець. Частіше всього інфаркт міокарда зустрічається при атеросклерозі і гіпертонічній хворобі.

У головному мозку частіше виникає білий інфаркт, який швидко розм'якшується (вогнище білого розм'якшення мозку). Такий інфаркт переважно локалізується в підкіркових вузлах, руйнуючи провідні шляхи мозку, що проявляється паралічами (плегії). Інфаркт мозку, як і інфаркт міокарда, частіше всього зустрічається при атеросклерозі і гіпертонічній хворобі.

У легенях переважно утворюється червоний (геморагічний) інфаркт. Він добре відмежований, має форму конуса, основа якого обернена до плеври. У вістрі конуса, яке обернене до кореня легені, нерідко виявляється тромб або ембол у гілці легеневої артерії. Найбільш частий наслідок інфаркту легень - його організація, або рубцювання, до того ж в постінфарктному рубці може розвиватися ракова пухлина. Інколи спостерігається нагноєння інфаркту, на його місці утворюється абсцес. Геморагічний інфаркт легені виникає при тромбоемболії чи тромбозі гілок легеневої артерії на фоні венозного застою в легенях.

У нирках інфаркт, як правило, білий з кровоточивим віночком. При закритті основного артеріального стовбура розвивається тотальний або субтотальний інфаркт нирки. Розвиток інфарктів нирок звичайно пов'язаний з тромбоемболією, рідше - з тромбозом гілок ниркової артерії.

У селезінці зустрічаються білі клиноподібні інфаркти, які переважно організуються, нагноюються рідко. Вони пов'язані з тромбозом і емболією.

В кишківнику інфаркти червоні і нерідко підлягають гангренозному розпаду, що призводить до прориву (перфорації) стінки кишки і розвитку перитоніту.

Розвиток інфаркту складається з двох послідовних стадій - донекротичної (ішемічної) і некротичної.

Донекротична стадія характеризується прогресуючими дистрофічними і некробіотичними змінами тканини. В зоні безкрів'я (ішемії) спостерігаються порушення дихання, активація анаеробного гліколізу, внаслідок чого в тканині зникає глікоген. Виникає порушення електролітного складу клітин, відбувається набряк і деструкція мітохондрій, денатурація білків і гідратація тканини. Виникає місцева смерть.

Некротична стадія інфаркту – це стадія аутолізу мертвої тканини.

Безпосередньою причиною розвитку інфаркту є: тривалий спазм, тромбоз чи емболія артерії, а також функціональне перенапруження органу в умовах недостатнього кровопостачання, тобто гіпоксії (останнє стосується тільки інфаркту міокарда). Інфаркти виникають при тих захворюваннях, для яких характерні тяжкі зміни артерій і загальні розлади кровообігу: ревматизм, вади серця, атеросклероз, гіпертонічна хвороба, затяжний септичний ендокардит.

Наслідки інфаркту. Невеликі фокуси ішемічного некрозу можуть підлягати аутолізу з наступною цілковитою регенерацією. Найбільш

частий сприятливий наслідок інфаркту, який розвивається за типом сухого некрозу, - його організація, або рубцювання, і утворення рубця. В подальшому можлива петрифікація рубця або його гемосидероз, якщо мова йде про організацію червоного інфаркту. На місці інфаркту, який розвивається за типом колікваційного некрозу, наприклад в мозку, утворюється кіста.

Несприятливий наслідок інфаркту – його нагноєння (гнійне розплавлення), яке звичайно пов'язано з тромбобактеріальною емболією при сепсисі.

Значення. Інфаркт є одним із найбільш частих і грізних ускладнень серцево-судинних захворювань. Це перш за все атеросклероз і гіпертонічна хвороба. Слід зазначити, що інфаркти при атеросклерозі і гіпертонічній хворобі найбільш часто розвиваються в життєво важливих органах – серці та головному мозку, і це зумовлює високий відсоток випадків раптової смерті та інвалідизації.

Питання для самоперевірки:

1. Види місцевої артеріальної гіперемії: причини виникнення, морфологія.
2. Венозне повнокрів'я центрального і місцевого походження: причина, види, морфологія.
3. Наслідки венозного повнокрів'я.
4. Причина виникнення бурої індурації легень та мускатної печінки.
5. Причини ціанотичної індурації нирок.

Лекція з курсу «Патологічна анатомія»

Тема: ПОРУШЕННЯ ГЕМОСТАЗУ. ТРОМБОЗ, ДВЗ-СИНДРОМ. ЕМБОЛІЯ, ПЛАЗМОРАГІЯ.

ПЛАН.

1. Морфогенез ішемії.
2. Види малокрів'я.
3. Форми інфарктів.
4. Механізм тромбоутворення.
5. Форми недостатності лімфообігу.
6. Морфологічні прояви недостатності лімфатичної системи.

СТАЗ – припинення руху крові в судинах мікроциркуляторного русла, головним чином в капілярах.

Причиною розвитку стазу є порушення циркуляції крові, які виникають при дії фізичних (висока температура, холод), хімічних (кислоти, луги) чинників, при інфекційних захворюваннях (малярія), венозному повнокрів'ї (вади серця, ішемічна хвороба серця).

Механізм розвитку. У виникненні стазу велике значення мають зміни реологічних властивостей (текучості) крові, зумовлені посиленою внутрішньокапілярною агрегацією (злипанням) еритроцитів у багатоклітинні утвори – агрегати (мають вигляд монетних стовпчиків), що призводить до збільшення опору руху крові по капілярах, сповільнення його і зупинки. Розвиткові внутрішньо-капілярної агрегації еритроцитів сприяють наступні чинники:

- зміни капілярів, які призводять до підвищення проникності їх стінок;
- порушення фізико-хімічних властивостей еритроцитів;
- венозне повнокрів'я (застійний стаз)
- ішемія (ішемічний стаз) та ін.

Наслідки і значення застою обумовлені не тільки його тривалістю, але і чутливістю органу чи тканини до кисневого голодування (малярійна кома на ґрунті стазу в капілярах головного мозку). Стаз – явище зворотнє, якщо причини, що викликали його, усунені. Стан після зникнення стазу називається постстатичним. Незворотній стаз призводить до некробіозу і некрозу.

Тромбоз – прижиттєве згортання крові в просвіті судини чи в порожнинах серця. Згорток крові, який утворюється при цьому називають тромбом.

Тромбоз - патологічний процес, в основі якого лежить фізіологічна властивість крові до згортання.

Механізм тромбоутворення складається із чотирьох послідовних стадій: аглютинації тромбоцитів (склеювання), коагуляції (згортання) фібриногену з утворення фібрину, аглютинації еритроцитів, преципітації (осідання) білків плазми.

Аглютинації тромбоцитів (1 стадія) передують випадання їх із течії (струменя) крові і прилипання (адгезія) до місця ушкодження ендотелію. Аглютинація тромбоцитів завершується їх дегрануляцією – секрецією гранул і вивільненням з них серотоніну (викликає звуження судини) і ферменту тромбопластину, під впливом якого протромбін (білок плазми крові, фермент) перетворюється в тромбін, що сприяє коагуляції фібриногену з утворенням фібрину (2 стадія). Отже, навколо склеєних тромбоцитів виникають нитки фібрину. Утворений фібриновий згорткок захоплює лейкоцити, еритроцити, які аглютинуються (3 стадія) і преципітуючі білки плазми (4 стадія).

Морфологія тромбу. Тромб звичайно прикріплений до стінки судини в місці її пошкодження, де почався процес тромбоутворення. Поверхня його гофрована, що відображує ритмічне випадання тромбоцитів, які склеюються, і наступне за їх розпадом відкладання ниток фібрину при безперервному рухові крові. Тромб, як правило, щільної консистенції, сухий.

В залежності від будови і зовнішнього вигляду розрізняють білі, червоні, змішані і гіалінові тромби. *Білий тромб* складається із тромбоцитів, фібрину і лейкоцитів, утворюється повільно при швидкій течії крові (частіше в артеріях). *Червоний тромб*, крім тромбоцитів і фібрину, містить велику кількість еритроцитів, утворюється швидко при повільній течії крові (в венах). В *змішаному тромбі* містяться елементи як білого, так і червоного тромбу. Змішані тромби частіше утворюються в венах, аневризмі аорти і серця. *Гіаліновий тромб* рідко містить фібрин, складається із зруйнованих еритроцитів, тромбоцитів, преципітуючих білків плазми; при цьому тромб нагадує гіалін і зустрічається в судинах мікроциркуляторного русла.

Тромб може бути пристінним, тобто залишати частину просвіту вільною, або закупорюючим. Пристінний тромб часто виявляють в серці при запаленні ендокарда (тромбендокардит), хронічній серцевій недостатності (вади серця, кардіосклероз), у великих артеріях при атеросклерозі, у венах при їх запаленні (тромбофлебіт), в аневризмах серця і судин. Закупорюючий тромб утворюється частіше в дрібних артеріях і венах при рості пристінного

Збільшення розмірів тромбу відбувається шляхом нашарування тромботичних мас на первинний тромб., до того ж ріст тромбу може відбуватися як за течією, так і проти течії крові. Тромб лівого передсердя може відриватися від ендокарду і перетворюватися в тромбоембол. Знаходячись вільно в порожнині передсердя, він “відшліфовується” рухом крові і набуває кулясту форму – кулястий тромб.

Патогенез тромбозу складається із участі як місцевих, так і загальних чинників, які, взаємодіючи один з одним, призводять до утворення тромбу.

До *місцевих* чинників належать зміни судинної стінки, уповільнення і порушення (завихрення) руху крові; до *загальних* – порушення регуляції згортаючою і протизгортаючою системами рідкого стану крові в судинному руслі і зміни складу крові.

Серед місцевих чинників розвитку тромбозу особливо важливі ушкодження внутрішньої оболонки судини, її ендотелію, які сприяють прилипанню до місця ушкодження тромбоцитів. А природа змін стінок артерій і вен, які сприяють розвитку тромбозу, різна. Нерідко це запальні зміни – васкуліти (артеріїти і флебіти) при багатьох інфекційних (туберкульоз, сепсис) і інфекційно-алергічних (ревматизм) захворюваннях. Пошкодження ендокарду при ендокардиті також може супроводжуватись тромбоутворенням (тромбендокардит).

Часто до тромбозу призводять атеросклеротичні зміни артерій, особливо при звирозкуванні бляшок. До пошкодження стінки судини призводять і спазми артерій та артеріол (при гіпертонічній хворобі). При цьому особливо пошкоджується ендотелій і його мембрана, що сприяє розвитку тромбозу. Проте однієї зміни стінки судини ще недостатньо для того, щоб виник тромбоз. Нерідко він не виникає навіть при виражених запальних і атеросклеротичних змінах артерій, коли інші чинники тромбозу відсутні.

Уповільнення і порушення (завихрення) течії крові створюють сприятливі умови для випадання тромбоцитів із струменя крові і прилипання їх до ендотелію у місці його ушкодження. З уповільненням течії крові пов'язане більш часте (в 5 разів) виникнення тромбів у венах, ніж в артеріях, часте виникнення тромбів у венах ніг, особливо гомілок, в ділянках варикозного розширення вен, в аневризмах серця. Уповільнення і завихрення течії крові в артеріях звичайно виникають поблизу атеросклеротичних бляшок, в порожнині аневризми, при спазмі. Про значення уповільнення течії крові для тромбоутворення свідчить і часте виникнення тромбів при серцево-судинній недостатності, при стисненні вен вагітною маткою, іммобілізації кінцівки. Роль порушення (завихрення) течії крові в розвитку тромбів підтверджується найбільш частою їх локалізацією на місці розгалуження судин.

Серед загальних чинників тромбоутворення головна роль належить порушенням взаємозв'язку між згортаючою (тромбопластин, протромбін та ін.) і протизгортаючою системами (гепарин, фібринолізин і т.д.) в регуляції рідкого стану крові в судинному руслі. Стани підвищеної згортаності (здатності крові до згортання), або гіперкоагуляція, часто є наслідком великих хірургічних операцій і травм, опіків, вагітності і родів, спленектомії, злоякісних пухлин.

В утворенні тромбів велика роль належить змінам складу (якості) крові, таких, як збільшення вмісту грубодисперсних білків (при мієломній хворобі), ліпопротеїдів і ліпідів (при атеросклерозі), збільшення кількості еритроцитів (при дихальній недостатності, еритремії); а ці зміни складу крові, в результаті, призводять до підвищення її в'язкості.

Наслідки тромбозу. До сприятливих належить асептичний аутоліз тромбу, який виникає під впливом протеолітичних ферментів лейкоцитів і фібринолізину. Тромб розм'якшується і розплавляється. Дрібні тромби можуть повністю підлягати асептичному аутолізу. Великі тромби проростають сполучною тканиною, тобто організуються. Вростання сполучної тканини в тромб починається зі сторони інтими судини. В подальшому вся маса тромбу проростає сполучною тканиною, в якій з'являються щілини, або канали, вистелені ендотелієм, – відбувається так звана каналізація тромбу. Пізніше, на 2-3 му тижні вистелені ендотелієм канали перетворюються в судини, в яких з'являється кров, – васкуляризація тромбу (див.рис.34), яка нерідко відновлює прохідність судини для крові. Проте організація тромбу не завжди закінчується його каналізацією і васкуляризацією. Можливе заупнення тромбу, який організується, - його петрифікація. У венах при цьому виникають камені – флеболіти.

Із несприятливих наслідків слід назвати відрив тромбу або його частини з перетворенням в тромбоембол, який переноситься з течією крові і закупорює судини (тромбоемболія). Важким перебігом тромбозу є септичний аутоліз тромбу, який виникає при потраплянні в тромботичні маси гноєтворних бактерій із крові чи оточуючої тканини. При цьому відбувається гнійне септичне розплавлення тромбу. Він розпадається і його частинки, які містять бактерії, разносяться по організму, викликаючи тромبوبактеріальну емболію судин різних органів і тканин. Такий перебіг тромбозу найбільш часто зустрічається при сепсисі.

Значення тромбозу. В деяких випадках можна говорити про сприятливе значення тромбозу, наприклад, при пошкодженні судини, коли тромбоз призводить до припинення кровотечі, при тромбозі аневризми, коли тромб “укріплює” її стінку. Але в більшості випадків тромбоз – явище небезпечне. Так тромби, які швидко ростуть і закупорюють артерії серця, головного мозку, брижі, нирки, кінцівки можуть стати причиною інфаркту чи гангрені. Тромбоз вен може призвести до смерті від тромбоемболії легеневої артерії.

Емболія (від грецьк. em-ballein – кидати усередину)

Емболія – циркулююча в крові (або лімфі) часток, які не зустрічаються в нормальних умовах, і закупорка ними судин. Самі ж частки називаються емболами.

Емболи звичайно переміщуються за течією крові (ортоградна емболія) по трьох напрямках: 1) із венозної системи великого кола

кровообігу в судини малого кола; 2) із лівої половини серця, аорти і великих артерій в артерії серця, мозку, нирок, кишечника, кінцівок і т.д.; 3) із гілок портальної системи у ворітну вену печінки. Проте ембол в силу своєї важкості може рухатися проти течії крові; наприклад, через нижню порожнисту вену опускатися у печінкову, ниркову чи навіть у стегнову вену. Таку емболію називають ретроградною.

При наявності дефектів у міжпередсердній чи міжшлуночковій перегородці виникає парадоксальна емболія – ембол із вен великого кола, обминаючи легені, потрапляє в артерії.

В залежності від природи емболів розрізняють наступні види емболії: 1) тромбоемболію; 2) жирову; 3) повітряну; 4) газову; 5) тканинну (клітинну); 6) мікробну; 7) емболію сторонніми тілами.

1. Тромбоемболія виникає при відриві тромбу або його частини. Це найбільш частий вид емболії. Якщо емболами стають тромби вен великого кола кровообігу чи камер правої половини серця, то вони потрапляють у легеневу артерію чи її гілки. При тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії виникає геморагічний інфаркт легені, а при тромбоемболії стовбура легеневої артерії – настає раптова смерть. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) одна з найбільш частих причин раптової смерті у хворих в післяопераційному періоді і хворих з серцевою недостатністю.

Джерелом тромбоемболії артерій великого кола кровообігу частіше є тромби, які утворюються в лівій половині серця (при ендокардитах, вадах, інфаркті міокарда) і в аорті (чи великих артеріях) при атеросклерозі. При цьому виникають інфаркти (мозку, серця, нирки) і гангрена (кишки, кінцівки).

2. Жирова емболія розвивається при попаданні у кров'яне русло крапель жиру. Звичайно це відбувається при травматичному розтрощенні підшкірної клітковини, кісткового мозку (при переломі чи вогнепальному пораненні довгих трубчастих кісток). Зрідка вона виникає при помилковому внутрішньовенному введенні масляних розчинів лікарських чи контрастних речовин. Жирова емболія стає небезпечною, якщо виключається 2/3 легених капілярів. В таких випадках розвивається гостра легенева недостатність і зупинка серця.

3. Повітряна емболія виникає при попаданні в кровоток повітря і зустрічається при пораненні вен шиї (цьому сприяє негативний тиск у них); при операції на відкритому серці; при випадковому введенні повітря у вену разом з лікарськими речовинами. Пухирці повітря, які потрапили у кров, викликають емболію капілярів малого кола кровообігу. Настає раптова смерть.

4. Газова емболія – закупорка судин бульбашками газу, зустрічається у водолазів при швидкому переході від високого атмосферного тиску до нормального, тобто при швидкій декомпресії. У зв'язку з підвищенням атмосферного тиску (на великій глибині води) в крові відбувається нагромадження і розчинення великої кількості азоту,

який переходить у тканини. При швидкій декомпресії азот, який вивільняється із тканин, не встигає виділитись легенями і нагромаджується у вигляді бульбашок газу в крові. Газові емболи закупорюють капіляри головного і спинного мозку, печінки, нирок та інших органів, що призводить до появи в них вогнищ ішемії і некрозу (особливо часто в тканині головного і спинного мозку), розвиваються множинні крововиливи і тромби. Таким чином у водолазів при швидкій декомпресії розвивається Кессонна хвороба, характерним симптомом якої є болі у м'язах. Інколи газова емболія виникає як ускладнення газової (анаеробної) гангрені.

5. **Тканинна (клітинна) емболія** можлива при зруйнуванні тканин у зв'язку з травмою чи патологічним процесом, коли можливе попадання кусочків тканин (клітин) в кров. Емболами можуть бути кусочки клапанів серця при виразковому ендокардиті, тканина головного мозку при травмі голови. Особливу категорію тканинної емболії становить емболія клітинами злоякісної пухлини, так як вона лежить в основі гематогенного метастазування пухлини. Вогнище, яке утворюється внаслідок такого перенесення, називають метастазом.

6. **Мікробна емболія** виникає в тих випадках, коли циркулюючі в крові мікроби закупорюють капіляри. Це можуть бути грудочки склеєних бактерій чи грибів, тваринні паразити, простіші. Нерідко бактеріальні емболи утворюються при гнійному розплавленні тромба – тромбобактеріальна емболія. На місці закупорки судини бактеріальними емболами утворюються метастатичні гнійники. Мікробна емболія є “механізмом” розповсюдження гнійної інфекції і одним із найбільш яскравих проявів сепсису.

7. **Емболія сторонніми тілами** спостерігаються при попаданні в просвіт великих судин осколків снарядів і мін, куль та інших тіл.

КРОВОТЕЧА.

Кровотеча (геморагія) – вихід крові із порожнини серця чи із просвіту судини в навколишнє середовище (зовнішня кровотеча) або в порожнини тіла (внутрішня кровотеча). Кров, яка опинилася поза судиною, підлягає згортанню.

Прикладами зовнішньої кровотечі можуть бути кровохаркання, кровотеча з носа, блювота кров'ю, виділення крові з калом (мелена), кровотеча з матки (метрорагія). При внутрішній кровотечі кров може нагромаджуватися в порожнині перикарду (гемоперикард), плеври (гемоторакс), черевній порожнині (гемоперитонеум).

Якщо при кровотечі кров нагромаджується в тканинах, то говорять про крововилив; таким чином, крововилив – окремий вид кровотечі. Скупчення згорнутої крові в тканині з порушенням її цілості називається

гематомою, а при збереженні тканинних елементів – геморагічним просякненням. Площинний крововилив у шкіру або слизову оболонку називається екхімозом (синяком, синцем), а дрібні точкові крововиливи – петехіями.

Причинами, які призводять до порушення цілості серця чи судини і розвитку кровотечі, можуть бути розрив, роз’їдання і підвищення проникності їх стінки.

Кровотеча в результаті *розриву* стінки серця чи судини виникає при пораненні стінки або розвиткові в ній таких патологічних процесів, як некроз, запалення, аневризма. Серед патологічних процесів, які призводять до розриву серця і кровотечі, найбільш небезпечний некроз (інфаркт). Часто зустрічаються розриви аневризми серця (постінфарктної), аорти (при атеросклерозі), артерій мозку (при гіпертонічній хворобі), які призводять до смертельних кровотеч.

Кровотеча в результаті *роз’їдання* стінки судини, або *арозивна кровотеча*, виникає при запаленні, некрозі і злоякісних пухлинах. Стінка судини може бути пошкодженою дією протеолітичних ферментів у вогнищі гнійного запалення (наприклад, при гнійному апендициті) або шлункового соку – в дні виразки шлунка. Вона може бути зруйнованою в стінці туберкульозної каверни, при звирозкуванні слизової оболонки товстої кишки (наприклад, при дизентерії), при рості і звирозкуванні ракової пухлини (наприклад, звирозкований рак шлунка, прямої кишки). Арозивна кровотеча розвивається і при позаматковій (трубній) вагітності, коли ворсини хоріону проростають і роз’їдають стінку фаллопієвої труби і її судини.

Кровотеча у зв’язку з *підвищенням проникності* стінки судини, яке супроводжується діapedезом еритроцитів, називається *діapedезною кровотечею* або *діapedезним крововиливом* і виникає із артеріол, капілярів та венул від багатьох причин (рис.37). Особливо часто при ушкодженнях головного мозку, гіпертонічній хворобі, ряді інфекційних хвороб (скарлатина, сепсис), системних васкулітах. Діapedезні крововиливи – дрібні, точкові.

Наслідки крововиливу можуть бути різними: розсмоктування крові, утворення кісти на місці крововиливу (наприклад, в головному мозку), інкапсуляція або проростання гематоми сполучною тканиною, приєднання інфекції і нагноєння.

Значення кровотечі. Розрив серця, аорти, її аневризми в більшості випадків призводить до смертельної кровотечі. Кровотеча, яка триває кілька діб, може призвести до смерті від гострого малокрів’я. Тривалі кровотечі, які періодично повторюються, наприклад при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, геморої, розладах менструального циклу можуть призвести до постгеморагічної анемії. Особливо небезпечним, нерідко смертельним, є крововилив у головний мозок, який є проявом геморагічного інсульту при гіпертонічній хворобі.

Водночас масивні крововиливи в підшкірній жировій клітковині, м'язи часто не створюють небезпеки для життя.

ПЛАЗМОРАГІЯ.

Плазморагія – вихід плазми із кровоносного русла. Наслідком плазморагії є просякнення плазмою стінки судини і оточуючих тканин – плазматичне просякнення. Плазморагія – один з проявів підвищеної проникності судин (мікроциркуляторного русла).

Мікроскопічна картина: при плазматичному просяканні стінка артеріоли стає потовщеною, гомогенною (однорідною). При крайньому ступені підвищення судинної проникності виникає фібриноїдний некроз стінки судини.

Механізм розвитку. В стінці артеріол накопичуються білки плазми, відбувається їх денатурація, преципітація і коагуляція, що супроводжується пошкодженням її структурних елементів, перш за все ендотеліальних клітин, базальної мембрани. Водночас плазматичне просякання виникає у зв'язку з пошкодженням ендотелію і мембран судин.

Таким чином, розвиток плазморагії і плазматичного просякнення зумовлюється двома чинниками – ушкодженням судин мікроциркуляторного русла і змінами констант крові, які сприяють підвищенню судинної проникності. Пошкодження мікросудин пов'язане частіше всього з нервово-судинними розладами (спазм), тканинною гіпоксією, імунопатологічними реакціями, дією інфекційних агентів. Зміни крові, що сприяють розвитку плазморагії, полягають у збільшенні вмісту в плазмі крові речовин, які викликають спазм судин (гістамін, серотонін), грубодисперсних білків, ліпопротеїдів, імунних комплексів, порушенні реологічних властивостей. Тому плазморагія зустрічається при багатьох захворюваннях, але найбільш часто - при гіпертонічній хворобі, атеросклерозі, аутоімунних та інфекційних захворюваннях, декомпенсованих вадах серця.

Значення плазморагії полягає перш за все в порушенні транскапілярного (гемотканинного) обміну, яке призводить до змін паренхіми органів і тканин. Плазматичне просякнення, яке є наслідком пошкодження мікросудин, поглиблює ці пошкодження, призводячи до фібриноїдного некрозу або гіалінозу стінки судини. Воно також сприяє розвитку діapedезних крововиливів.

Лімфатична система складається із лімфатичних капілярів, судин, вузлів, стовбурів, грудної та правої лімфатичної проток, що впадають у венозні кути (утворені підключичною та внутрішньою яремною венами). Лімфатичні капіляри – це початковий відділ лімфатичної системи. Вони починаються сліпими кінцями в міжклітинних просторах, які заповнені міжклітинною (тканинною) рідиною. У ці сліпі кінці і всмоктується міжклітинна рідина разом із продуктами обміну речовин, а в патологічних

випадках – із сторонніми частинками (токсинами), мікроорганізмами, клітинами злоякісних пухлин. Тканинна рідина, пройшовши у просвіт лімфатичних капілярів, змінює свій хімічний склад, збагачується лімфоцитами і перетворюється на лімфу. Отже, лімфа утворюється шляхом всмоктування тканинної рідини у лімфатичні капіляри. Тканинна рідина у свою чергу утворюється за рахунок надходження води, білків та інших речовин з кровоносних капілярів у міжклітинний простір. З лімфатичних капілярів далі лімфа надходить у лімфатичні судини, по них – у лімфатичні вузли, потім у великі лімфатичні судини і вливається у кров великих вен. Таким чином, лімфа рухається лише в одному напрямку (від периферії до центру).

ПОРУШЕННЯ ЛІМФООБІГУ

Порушення лімфообігу проявляється у вигляді його недостатності, форми якої можуть бути різними. Розрізняють механічну, динамічну і резорбційну недостатність лімфатичної системи.

Механічна недостатність виникає при дії чинників, які перешкоджають руху лімфи і призводять до її застою. До них належать стиснення чи закупорка лімфатичних судин, блокада лімфатичних вузлів раковими клітинами, видалення лімфатичних вузлів.

Динамічна недостатність з'являється внаслідок посиленої фільтрації в капілярах. В цьому випадку лімфатичні судини не в стані видалити набрякову рідину із інтерстицію.

Резорбційна недостатність лімфатичної системи розвивається внаслідок змін біохімічних і дисперсних властивостей тканинних білків або зменшення проникності лімфатичних капілярів, що призводить до застою рідини в тканинах. У більшості випадків спостерігається комбінована форма недостатності лімфообігу.

Морфологічні прояви недостатності лімфатичної системи: 1) застій лімфи і розширення лімфатичних судин; 2) розвиток колатерального лімфообігу; 3) утворення лімфангіектазій; 4) розвиток лімфедми, стаз лімфи і утворення коагулянтів білків (тромбів); 5) лімфорея; 6) утворення хіллезного асцити, хілотораксу. Ці морфологічні зміни відображують послідовні стадії розвитку недостатності лімфатичної системи.

Застій лімфи і розширення лімфатичних судин – перші прояви порушеного лімфовідпливу, які виникають у тих випадках, коли блокується більшість відвідних лімфатичних шляхів. Застій лімфи призводить до розвитку *колатерального лімфообігу*. При цьому відбувається не тільки використання резервних колатералей, але і новоутворення лімфатичних капілярів та судин. Тому недостатність лімфообігу може бути тривалий час відносно компенсованою. Але з часом, в умовах наростаючого застою лімфи, виникає недостатність пристосування і компенсації лімфатичної системи. Тоді багато капілярів і

судин переповнюються лімфою, перетворюються у тонкостінні широкі порожнини (*лімфангіектазії*). Виникає декомпенсація лімфообігу, виразом якої є лімфогенний набряк, або *лімфедема*.

Лімфедема в ряді випадків виникає гостро (гостра лімфедема), проте частіше має хронічний перебіг (хронічна лімфедема). Як гостра, так і хронічна лімфедема може бути загальною і місцевою.

Гостра загальна лімфедема зустрічається рідко, наприклад при двосторонньому тромбозі підключичних вен. Хронічна загальна лімфедема – закономірне явище при хронічному венозному застої, тобто при хронічній недостатності кровообігу (декомпенсовані вади та ішемічна хвороба серця).

Гостра місцева лімфедема виникає при закупорці відвідних лімфатичних судин (наприклад, раковими емболами), при гострому лімфаденіті, видаленні лімфатичних вузлів. Вона нерідко зникає, як тільки налагоджується колатеральний лімфообіг.

Хронічну місцеву лімфедему поділяють на вроджену і набуту. Вроджена звичайно пов'язана з гіпоплазією чи аплазією лімфатичних судин нижніх кінцівок. Набута розвивається при стисканні (пухлина, ліпоматоз) чи хронічному запаленні лімфатичних судин, при видаленні великої групи лімфатичних вузлів або їх хронічному запаленні, при тромбозі вен. Хронічний застій лімфи володіє склерогенною дією, так як призводить до гіпоксії тканини. Гіпоксія посилює колагенсинтезуючу активність фібробластів і їх проліферацію. Тканина, частіше це шкіра і підшкірна клітковина кінцівок, збільшується в об'ємі, стає щільною, втрачає попередню форму. Виникають зміни, які називаються слоновістю.

На фоні лімфедери з'являється стаз (зупинка руху) лімфи (*лімфостаз*), який може призвести до утворення в лімфатичних судинах білкових коагулянтів – *тромбів* (оскільки лімфа містить фібриноген) та підвищення проникності і навіть розриву лімфатичних капілярів і судин, з чим зв'язаний розвиток *лімфореї*.

З внутрішньою лімфорезією (витікання лімфи у тканини чи порожнини тіла) пов'язаний розвиток *хільозного асцит*у і *хілотораксу*.

Хільозний асцит – нагромадження хільозної рідини (лімфа з високим вмістом жирів) в черевній порожнині (наприклад, при різкому венозному застої лімфи в органах черевної порожнини). Хільозна рідина біла, нагадує молоко. Хілоторакс – нагромадження хільозної рідини у плевральній порожнині в результаті закупорки грудної протоки тромбом чи стиснення пухлиною.

ПОРУШЕННЯ ВМІСТУ ТКАНИННОЇ РІДИНИ

Вміст тканинної рідини залежить перш за все від стану крово- та лімфообігу і рівня судинно-тканинної проникності. Регулюється вміст тканинної рідини нейрогуморальними механізмами; при цьому велике

значення належить альдостерону надниркових залоз і антидіуретичному гормону гіпоталамуса.

Порушення вмісту тканинної рідини виражаються в його збільшенні або зменшенні.

Збільшення вмісту тканинної рідини призводить до розвитку *набряку* або *водянки*. При цьому у тканинах або порожнинах тіла нагромаджується набрякова рідина, або транссудат (від. лат. trans – через, sudare – пропотівати).

Скупчення набрякової рідини в підшкірній клітковині усього тіла має назву *анасарки*, в черевній порожнині – *асцит*, скупчення спинномозкової рідини у шлуночках мозку називається *гідроцефалією*.

Зовнішній вигляд тканин і органів при набряку характерний. Набряки на шкірі з'являються у пухкій підшкірній сполучній тканині. Шкіра стає блідою, зморшки і складки згладжуються, при натискуванні залишаються довго незникаючі заглиблення.

У легенях набрякова рідина нагромаджується в стромі, а потім в альвеолах. Легені при набряку важкі, збільшені в розмірах.

Мікроскопічна картина: клітини тканин стискаються набряковою рідиною або набрякають, в їх цитоплазмі з'являються вакуолі, виникають некробіотичні зміни клітин і вони гинуть.

Механізм виникнення набряків. При підвищенні гідростатичного тиску крові в мікросудинах збільшується фільтрація рідини, що призводить до затримки її в тканинах. Виникають *механічні*, або *застійні*, набряки. Зменшення величини колоїдно-осмотичного тиску плазми призводить до розвитку *онкотичних* набряків. При підвищенні проникності капілярної стінки набряки зв'язані з ураженням мембран капілярів, такі набряки називають мембраногенними. При багатьох захворюваннях ведучу роль при розвитку набряків відіграє затримка в тканинах електролітів, переважно, натрію. Нерідко набряки виникають при застої лімфи – лімфогенні набряки.

Класифікація. В залежності від захворювання чи патологічного процесу, який викликав набряк, розрізняють наступні види набряків: 1) застійні, 2) серцеві, 3) ниркові, 4) дистрофічні, 5) кахектичні, 6) запальні, 7) алергічні, 8) токсичні, 9) невротичні, 10) травматичні.

Застійні набряки виникають при флеботромбозі, тромбофлебіті, стисненні вен, при лімфостазі і звичайно мають обмежений, місцевий характер. Вони зумовлені тривалим венозним застоєм, який викликає підвищення тиску у венах, гіпоксію тканин, що призводить до пошкодження ендотелію і базальних мембран капілярів. В наслідок цього підвищується капілярна проникність і виникає транссудація рідкої частини крові у тканину. Ослаблення функції лімфатичної системи сприяє посиленню набряку.

Серцеві набряки спостерігаються при серцево-судинній недостатності, що супроводжується венозним застоєм, який в свою чергу

призводить до підвищення гідростатичного тиску крові у венах і капілярах, розширення вен і капілярів, уповільнення в них руху крові. З цим зв'язаний розвиток гіпоксії, підвищення проникності капілярів і виникнення набряку. Проте серцеві набряки не є суто застійними. При захворюваннях серця перерозподіл крові (недостатнє надходження крові в артеріальну систему, венозне повнокрів'я) призводить до посилення секреції альдостерону; альдостеронемія зумовлює затримку в організмі натрію і води, що сприяє наростанню набряків. При серцевій декомпенсації набряки з'являються перш за все на нижніх кінцівках.

В розвитку *ниркових набряків* має значення як зниження онкотичного тиску крові, так і затримка натрію. Проте роль цих чинників при різних захворюваннях неоднакова. При нефротичному синдромі любого походження спостерігається втрата великої кількості білків з сечею (протеїнурія) і збіднення ними плазми крові (гіпопротеїнемія), що призводить до зниження онкотичного тиску крові. Внаслідок цього рідка частина крові починає посилено надходити у тканини. При нефритах основне значення мають затримка натрію і в меншій мірі зниження онкотичного тиску крові. Ниркові набряки з'являються перш за все на обличчі – повіках, м'яких тканинах під очима.

Дистрофічні набряки розвиваються у зв'язку з недостатнім вмістом білків в їжі. Внаслідок цього виникає гіпопротеїнемія, яка призводить до зниження онкотичного тиску крові. Той самий механізм і *кахектичних* набряків. Запальні набряки зумовлені підвищенням проникності мембран капілярів. Аналогічний механізм *алергічних, токсичних, невротичних і травматичних набряків*.

Наслідки набряку більшості випадках можуть бути сприятливими – набрякова рідина розсмоктується. При тривалому набряку у тканинах, внаслідок гіпоксії, виникає дистрофія, атрофія паренхіматозних клітин і розвивається склероз.

Значення набряків. Набряк головного мозку чи легень часто є причиною смерті; водянка порожнин призводить до порушення діяльності органів (легень – при гідротораксі, кишківника при асциті).

В набряклих тканинах часто виникають запалення, некроз, звиразкування, що пов'язано з трофічними розладами, аутоінфекцією. Транссудат в порожнинах у зв'язку з аутоінфекцією може стати основою для утворення рідини запальної природи, тобто перейти в ексудат (наприклад, розвиток перитоніту на фоні асциту).

Зменшення вмісту тканинної рідини має назву *зневоднювання (дегідратації)*, або *ексикозу*, який супроводжується і втратою води кров'ю, тобто *ангідремією*.

Зовнішній вигляд людей при ексикозі характерний: загострений ніс, запалі очі, щоки, зморщена, в'яла шкіра, значне схуднення.

Ексикоз зустрічається при швидкій втраті великої кількості рідини, що характерне для холери, тривалих проносів, диспепсій (порушення травлення).

Питання для самоперевірки:

1. Види емболій (пряма, ретроградна, парадоксальна).
2. Де розвивається емболія, при наявності тромбу у аорті, венах, лівому і правому відділах серця ?
3. Джерела жирової емболії.
4. Причини, наслідки і значення кровотеч.
5. При яких захворюваннях найбільш часто зустрічається плазморагія.
6. Яким чином зміни якісного складу крові можуть діяти на утворення тромбу?
7. Механізм розвитку тромбу.
8. Наслідки тромбів.
9. Інфаркт: механізм виникнення і різновиди.
10. Наслідки інфарктів (організація, інкапсуляція, петрифікація, розм'якшення, нагноїння).
11. Причини динамічної недостатності лімфообігу.
12. Гостра і хронічна лімфедема.

ЗАГАЛЬНЕ ВЧЕННЯ ПРО ЗАПАЛЕННЯ. ЕКСУДАТИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ. МОРФОЛОГІЯ ЕКСУДАТИВНОГО ЗАПАЛЕННЯ. СЕПСИС. КАРАНТИННІ ІНФЕКЦІЇ.

ПЛАН.

1. Етіологія запалення.
2. Морфологія і патогенез запалення.
3. Фази запалення.
4. Характеристика запалення.
5. Види та наслідки запалення.
6. Ексудативне (серозне і фібринозне) запалення.

Запалення – комплексна місцева судинно-мезенхімальна реакція на ушкодження тканини, викликане дією різного роду агентів. Ця реакція спрямована на відмежування ділянки ушкодження, знищення агенту, який викликав ушкодження, і на відновлення ушкодженої тканини. Запалення – реакція, яка має захисно-приспосувальний характер і несе в собі елементи не тільки патології, а й фізіології.

Позначення запалення робиться таким чином: до назви органа, в якому виникає запалення, додається суфікс “ит” або “іт”; наприклад – гепатит, міокардит, гінгівіт та ін. Для позначення запалення, яке розвивається в зовнішній оболонці органа, до терміна, що означає його запалення, додається префікс “пери”: перикардит, перихолецистит тощо. Для позначення локалізації запалення у внутрішньому шарі порожнистого органа додають префікс “ендо” або “енд” (ендартеріїт, ендокардит та ін), в середньому шарі – префікс “мезо” або “мез” (мезобронхіт, мезофлебіт, мезофарингіт тощо.).

Етіологія запалення. Причини запалення можуть бути біологічними, фізичними, хімічними; за походженням вони бувають ендогенними або екзогенними.

Серед *біологічних* причин запалення велике значення мають віруси, бактерії, гриби, тваринні паразити і циркулюючі в крові імунні комплекси (складаються із антигену, антитіл і активованого комплементу, до того ж антиген може не мати бактеріальну чи вірусну природу).

До *фізичних* чинників належать променева і електрична енергія, жар, холод, травма. До *хімічних* чинників відносять різні хімічні речовини (наприклад, скипидар).

Морфологія і патогенез запалення.

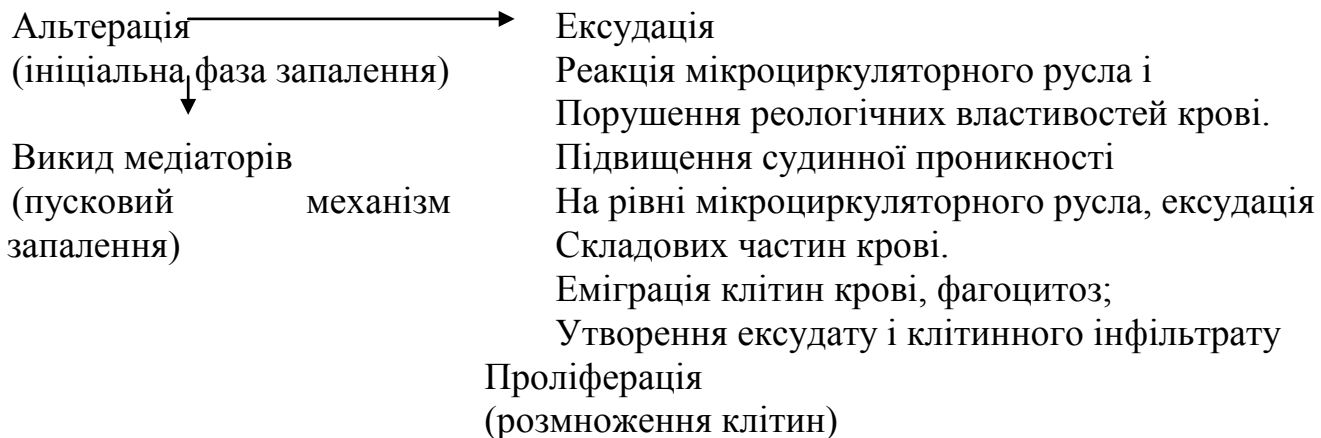
Запалення може виражатися утворенням мікроскопічного вогнища або великої ділянки, яка займає весь орган або значну його частину.

Запалення може мати дифузний характер, коли уражуються всі тканини органу, або обмежуватися окремими структурами і ділянками органу. Так, наприклад, в серці запальний процес може розвиватися тільки в ендокарді чи міокарді або охоплювати всі оболонки серця.

Запалення складається із наступних тісно зв'язаних між собою фаз:

1) альтерація; 2) ексудація; 3) проліферація.

Послідовність фаз запалення.



I Альтерація – ушкодження тканини, обумовлює ініціальну фазу запалення, проявляється різними дистрофіями паренхіми і стромы органів аж до некрозу. У цій фазі запалення відбувається викид медіаторів запалення (гістамін, серотонін, лімфокіни тощо) – це пусковий механізм запалення, який зумовлює весь наступний розвиток запальної реакції. Джерелом гістаміну є лаброцити, базофіли і тромбоцити (викидають також серотонін), лімфокінів – лімфоцити.

II Ексудація швидко настає після альтерації і викиду медіаторів. Ексудація складається із ряду стадій (див.схему VI): 1) реакція мікроциркуляторного русла з порушенням реологічних властивостей крові; 2) підвищення судинної проникності на рівні мікроциркуляторного русла; 3) ексудація (пропотівання) рідких частин плазми крові; 4) еміграція клітин крові; 5) фагоцитоз; 6) утворення ексудату і запального клітинного інфільтрату.

1) *Реакція мікроциркуляторного русла з порушенням реологічних властивостей крові* – одна із яскравих морфологічних ознак запалення. Зміни судин виникають головним чином під дією гістаміну і починаються з короткочасного рефлекторного спазму мікросудин, який швидко замінюється розширенням всієї судинної сітки зони запалення. В результаті виникає запальна гіперемія, яка зумовлює підвищення температури і почервоніння запальної ділянки.

Порушення реологічних властивостей крові полягають в тому, що в розширених венулах при уповільненій течії крові порушується співвідношення між лейкоцитами і еритроцитами крові. Нейтрофіли

розташовуються уздовж стінки судини. Це крайове розміщення нейтрофілів пізніше переходить у крайове стояння, яке є фазою, що передуює їх еміграції за межі судини.

2) *Підвищення судинної проникності на рівні мікроциркуляторного русла* є однією із суттєвих ознак запалення і виникає під дією медіаторів. З підвищеною судинною проникністю пов'язані ексудація (пропотівання) в тканини і порожнини рідких частин плазми, еміграція клітин крові, утворення ексудату (запального випоту) і запального клітинного інфільтрату.

3) *Ексудація рідких частин плазми крові* є проявом судинної реакції, яка розвивається в межах мікроциркуляторного русла, виражається виходом за межі судини рідких складових частин крові – води, білків, солей.

4) *Еміграція клітин крові* виражається у виході із течії крові через стінку судин (мікроциркуляторного русла) клітин крові і здійснюється також за допомогою медіаторів. Процес еміграції білих клітин крові носить назву лейкодіapedезу. При запаленні із крові у тканини виходять і еритроцити - еритродіapedез.

Особливе місце в цьому процесі займає вихід із судин (еміграція) лейкоцитів, які реалізують свої захисні функції поза судинами. Нейтрофіли, після крайового стояння, прилипають до стінки судини і утворюють відростки (псевдоподії), які проникають між ендотеліальними клітинами. Базальну мембрану лейкоцити долають завдяки великій ферментативній активності, яка впливає на базальну мембрану і збільшує її проникність. Лейкоцити, зокрема нейтрофіли і моноцити, які вийшли за межі судини, активно пересуваються в тканинах до вогнища запалення і фагоцитують бактерії та інші частинки.

5) *Фагоцитоз* – поглинання і перетравлення особливими клітинами – фагоцитами – мікроорганізмів (бактерій, вірусів), решток загинувших клітин, чужорідних та токсичних частинок. При запаленні найбільш важливими фагоцитарними клітинами є нейтрофіли і макрофаги (є кінцевою стадією диференціації моноцитів, тобто походять з них).

Розрізняють два види фагоцитозу. Якщо поглинання бактерій фагоцитами закінчується їх внутрішньоклітинним перетравлюванням, то такий вид фагоцитозу називають завершеним. В тих випадках, коли мікроорганізми не перетравлюються фагоцитами, розмножуються у цитоплазмі клітин, вивільняються з неї і є джерелом генералізації інфекції, говорять про незавершений фагоцитоз.

6) *Утворення ексудату і запального клітинного інфільтрату* завершує описані процеси ексудації (випіт рідких частин плазми крові, еміграція лейкоцитів, діapedез еритроцитів). У тканині утворюється продукт запалення – ексудат. Це запальна рідина, яка містить багато білка, клітинну масу (нейтрофіли, моноцити, лімфоцити, еритроцити), а також продукти тканинного розпаду, який виникає при ушкодженні тканини.

Нагромадження ексудату в тканині призводить до збільшення її об'єму, стиснення нервових закінчень і появи болю, порушення функції тканини чи органу.

Скупчення клітин ексудату в тканинах призводить до утворення запального клітинного інфільтрату. Нейтрофіли, які з'являються у вогнищі запалення, гинуть; гине і більшість макрофагів.

III Проліферація (розмноження) клітин є завершальною фазою запалення, направленою на відновлення ушкодженої тканини. Розмножуються мезенхімальні камбіальні, адвентиційні і ендотеліальні клітини, В- і Т-лімфоцити, які вийшли із крові, моноцити, а також епітеліальні клітини. При розмноженні клітин у вогнищі запалення спостерігаються клітинні диференціації і трансформації: В-лімфоцити трансформуються у плазмоцити (продукують антитіла), моноцити диференціюються у макрофаги, мезенхімальні камбіальні клітини диференціюються у фібробласти. На різних етапах проліферації фібробластів утворюються продукти їх діяльності – колагенові волокна, які разом з клітинами становлять рубцеву тканину, яка відмежовує вогнище запалення від здорової тканини або заміщає його.

При надлишковому утворенні рубцевої тканини можуть виникнути деформація та порушення функції органа. Проліферація клітинних елементів, яка розвивається на межі з пошкодженими тканинами, наприклад при інфаркті, гангрені кінцівок, з утворенням грануляційного валу виконує захисну роль.

Таким чином, все викладене свідчить про велике значення запалення як патологічного процесу, в якому поєднуються і елементи пошкодження, і явища мобілізації захисних сил організму. Захисні механізми на певних стадіях розвитку запалення і при певних умовах втрачають своє пристосувальне значення і набувають шкідливого значення. Всмоктування різних токсичних продуктів із запального вогнища викликає загальну інтоксикацію, яка проявляється гнійно-резорбтивною гарячкою, а занесення лейкоцитами у віддалені ділянки організму фагоцитованих бактерій – розвиток метастатичних вогнищ запалення.

Отже, запалення, будучи єдністю протилежностей, поєднує в собі дві сторони одного і того ж процесу. При цьому важливо визначити, що є справжньою хворобою, а що фізіологічною мірою проти неї.

Регуляція запалення здійснюється за допомогою гормональних, нервових і імунних механізмів. Встановлено, що одні гормони, такі як соматотропний гормон, альдостерон посилюють запальну реакцію (прозапальні гормони), інші – глюкокортикоїди (наприклад, гідрокортизон), навпаки, зменшують її (протизапальні гормони). Парасимпатична частина вегетативної нервової системи, стимулюючи викид медіаторів запалення, впливає на запальну реакцію як прозапальні гормони, а симпатична частина, пригнічуючи медіаторну активність, діє як протизапальні гормони.

На вираженість запальної реакції, темпи її розвитку і характер впливає стан імунітету. Особливо бурхливо запалення перебігає в умовах антигенної стимуляції (сенсibiliзації); в таких випадках говорять про імунне, або алергічне, запалення.

Класифікація запалення.

1. За перебігом виділяють гостре, підгостре і хронічне запалення.
2. За переважанням тієї чи іншої фази запальної реакції – ексудативне і проліферативне (продуктивне) запалення.
3. В залежності від причинних чинників розрізняють банальне, або неспецифічне, і специфічне запалення. Перше викликається різними чинниками (біологічними, фізичними, хімічними), друге – спеціальними збудниками (туберкульозу, сифілісу, лепри, склероми і сапу).

Наслідки запалення. Якщо вогнище запалення було невеликим, може наставати повне відновлення попередньої тканини. При значному дефекті тканини на місці вогнища утворюється рубець.

БАНАЛЬНЕ ЗАПАЛЕННЯ. Виділяють дві основні морфологічні форми банального (неспецифічного) запалення: ексудативне і продуктивне (проліферативне).

Слід зазначити, що наявність альтеративної фази запальної реакції не виправдовує виділення альтеративної форми запалення, при якій сама судинно-мезенхімальна реакція на ушкодження практично відсутня, оскільки це суперечить суті запальної реакції в її сучасному тлумаченні.

Ексудативне запалення.

Ексудативне запалення характеризується переважанням реакції судин мікроциркуляторного русла і утворення ексудату. За характером ексудату виділяють наступні види ексудативного запалення: 1) серозне, 2) фібринозне, 3) гнійне, 4) гнильне, 5) геморагічне, 6) катаральне, 7) змішане.

1. Серозне запалення характеризується утворенням серозного ексудату, який містить до 2% білків, невелику кількість клітинних елементів. Перебіг серозного запалення гострий.

Воно частіше *локалізується* в серозних, слизових і мозкових оболонках, рідше – у внутрішніх органах, шкірі.

Морфологічна картина: в серозних порожнинах і між листками м'якої мозкової оболонки скупчується мутнувата рідина – серозний ексудат, бідний у порівнянні з іншими видами ексудату білками і клітинними елементами. При запаленні слизових оболонок ексудат з домішками слизу і злущених клітин епітелію. Слизова оболонка при цьому повнокровна; виникає серозний катар слизової оболонки. У печінці рідина

скупчується в перисинусоїдальних просторах, у *міокарді* – між м'язовими волокнами, у нирках – у просвіті клубочкової капсули Шумлянського-Боумена. Серозне запалення *шкіри*, наприклад при опіку, виражається утворенням міхурів, які виникають у товщі епідермісу, заповнених мутнуватим випотом. Іноді ексудат скупчується під епідермісом і відшаровує його від нижче розташованої тканини з утворенням великих міхурів.

Причини серозного запалення різноманітні: інфекційні агенти, термічні і хімічні чинники, аутоінтоксикація. Серозне запалення шкіри з утворенням везикул є характерною ознакою простого герпесу, вітряної віспи, які викликаються вірусами родини *Herpesviridae*. Деякі бактерії (мікобактерія туберкульозу, менінгокок, шигелла) також можуть викликати серозне запалення. Термічні, рідше хімічні опіки характеризуються утворенням у шкірі міхурів, які заповнені серозним ексудатом. Серозне запалення розвивається часто на серозних оболонках (полісерозити при ревматичних хворобах, при аутоінтоксикаціях – уремії), рідше у внутрішніх органах (серозна пневмонія при грипі).

Наслідки серозного запалення сприятливі. Навіть значна кількість ексудату може розсмоктуватися, не залишаючи слідів. У внутрішніх органах (печінка, серце, нирки) в кінці серозного запалення інколи розвивається склероз.

Значення. У порожнині серцевої сорочки випіт утруднює роботу серця, у порожнині суглобів він обмежує їх рухливість, а в плевральній порожнині призводить до колапсу (компресійного ателектазу) легень.

2. Фібринозне запалення характеризується утворенням ексудату, багатого фібриногеном, який при надходженні в пошкоджену тканину згортається і перетворюється в фібрин. Цьому процесу сприяють альтеративні зміни тканин, в наслідок чого при загибелі клітин вивільняється велика кількість тромбопластину, який прискорює перехід фібриногену у фібрин.

Локалізація – слизові і серозні оболонки; рідше – фібринозний випіт утворюється у товщі органу.

Морфологічна картина: на поверхні слизової або серозної оболонки з'являється білясто-сіра плівка, яка може бути зв'язаною з нижче розташованою тканиною пухко або щільно. Якщо фібринозна плівка з'єднана з підлеглою тканиною пухко і відділяється легко, говорять про крупозне запалення, а якщо вона з'єднана з підлеглою тканиною щільно і відділяється важко – про дифтеритичне запалення.

Крупозне запалення виникає при неглибокому некрозі тканини і (просяканні) інфільтрації некротичних мас фібрином. Тому воно охоплює поверхневі шари слизової або серозної оболонки. Фібринозна плівка

тонка, лежить пухко, легко знімається, надає слизовій або серозній оболонці тьмяно-сірий вигляд. Іноді здається, що оболонка ніби посипана тирсою. Слизова оболонка при крупозному запаленні у зв'язку з вказаним змінами потовщується, набрякає. Якщо плівка відділяється, виникає поверхневий дефект. Серозні оболонки стають тьмяними, покриті сірими нитками фібрину, які нагадують волосяний покрив. Наприклад, фібринозне запалення перикарда віддавна образно називають волосатим серцем. Аналогічна картина спостерігається при запаленні плеври. Фібринозне запалення в легенях з утворенням крупозного ексудату в альвеолах частки легені називають крупозною пневмонією.

Дифтеритичне запалення розвивається при глибокому некрозі тканини і інфільтрації некротичних мас фібрином. Фібриозна плівка товста, щільно з'єднана з підлеглою тканиною і при відторгненні плівки виникає глибокий дефект тканини.

Поняття "дифтеритичний" (плівчастий) є суто патологоанатомічним і його не слід змішувати з етіологічним поняттям "дифтерійний", яке пов'язане з дифтерійною інфекцією.

Причини. Фібринозне запалення викликається інфекційними агентами: стрептококами і стафілококами, мікобактерією туберкульозу, вірусами грипу, збудниками дифтерії і дизентерії; токсинами ендогенного (при уремії) або екзогенного (при отруєнні сулемою) походження.

Перебіг фібринозного запалення, як правило, гострий. Проте, наприклад, при туберкульозі серозних оболонок воно має звичайно хронічний характер.

Наслідки На слизових оболонках виникає розплавлення і відторгнення плівок. В цьому процесі велику роль відіграють нейтрофіли. Після відторгнення плівок залишаються різної глибини дефекти - виразки. При крупозному запаленні виразки поверхневі. По краю виразок розвивається грануляційна тканина, яка поступово заповнює дефект. При крупозному запаленні частіше відбувається відновлення тканини, при дифтеритичному – утворюються рубці.

На серозних оболонках можливе розсмоктування фібринозного ексудату. Проте нерідко відторгнення і лізис фібринозних мас не відбувається у зв'язку з випадінням фібринолітичної функції мезотелію, і маси фібрину підлягають організації шляхом проростання їх грануляційною тканиною, що призводить до утворення спайок між серозними листками плеври, очеревини, серцевої сорочки. Утворення спайок призводить до порушення діяльності легень, серця, кишківника. В результаті фібринозного запалення може відбуватися повне заростання серозної порожнини сполучною тканиною – її облітерація.

Значення. Фібринозне запалення становить морфологічну основу багатьох хвороб, таких як дифтерія, дизентерія, спостерігається при уремії, інших інтоксикаціях. Наприклад, при дифтерії зіву фібриозна плівка, яка містить збудників, щільно зв'язана з підлеглими тканинами

(дифтеритичне запалення), при цьому розвивається важка інтоксикація організму токсинами коринєбактерій і продуктами розпаду некротизованих тканин. При дифтерії трахеї інтоксикація виражена незначно, проте плівки, які легко відторгаються, закривають просвіт верхніх дихальних шляхів, що призводить до асфіксії (істинний круп). У випадку дизентерії при відторгненні плівок в кишківнику можлива кровотеча із виразок, які утворюються. Після перенесеного фібринозного запалення в кишківнику можуть залишатись виразки, які тривало не загоюються, рубцюються і стенозують просвіт кишки.

3. Гнійне запалення характеризується переважанням в ексудаті нейтрофілів, які разом з рідкою частиною ексудату утворюють гній. Для гнійного запалення характерний лізис тканин – розплавлення тканин протеолітичними ферментами лейкоцитів. Гній являє собою мутну густу рідину, яка має зеленуватий відтінок. В гною, крім нейтрофілів, що розпадаються і називаються гнійними тільцями, зустрічаються лімфоцити і макрофаги, загиблі клітини запаленої тканини, мікроби.

Причини. Гнійне запалення викликають гноєтворні бактерії: стафілококи, стрептококи, гонококи, менінгококи. Рідше причиною гнійного запалення можуть бути диплококи Френкеля, черевнотифозні палички та ін. Гнійне запалення може розвиватися і без участі мікроорганізмів. Таке асептичне гнійне запалення розвивається при потраплянні в тканину деяких хімічних речовин (скипидар, керосин).

Локалізація гнійного запалення – люба тканини і любий орган, серозні і слизові оболонки.

Морфологічна картина. Основними формами гнійного запалення є абсцес, флегмона та емпієма.

Абсцес – вогнище гнійне запалення, яке характеризується розплавленням тканини з утворенням порожнини, заповненої гноєм. Абсцес, або гнійник, розвивається в тих випадках, коли у вогнищі запалення відбувається некроз тканини, просякання її лейкоцитами і розплавлення в результаті протеолітичної дії ферментів, які вивільняються із лейкоцитів при їх загибелі. Утворений гнійник відмежовується від сусідньої тканини валом грануляційної тканини, яка багата капіларами, через стінки яких відбувається посилена еміграція лейкоцитів, тобто утворюється ніби оболонка. Ця оболонка має двошарову структуру. Зовні вона складається із зрілої волокнистої сполучної тканини, яка прилягає до незміненої тканини, а всередині утворена грануляційною тканиною і згущеним гноєм, який безперервно оновлюється завдяки виділенню грануляційною тканиною гнійних тілець. Оболонка абсцесу, яка продукує гній, називається піогенною мембраною.

Флегмона – розлите гнійне запалення, при якому гнійний ексудат розповсюджується дифузно між тканинними елементами, просочуючи і

розшаровуючи тканини. Частіше всього флегмона спостерігається там, де гнійна інфільтрація розповсюджується легко, наприклад по міжм'язовим прошарках, по ходу фасцій, в підшкірній клітковині, вздовж судинно-нервових стовбурів, по ходу сухожилів і т. д. Флегмону волокнисто-жирової клітковини називають целюлітом. Флегмона відзначається безмежним розповсюдженням, наприклад, при нагноєнні ран. Тканини при флегмонозному запаленні набрякають, просочуються гноєм.

Розрізняють м'яку і тверду флегмону. *М'яка флегмона* – характеризується відсутністю вогнищ некрозу в тканині, *тверда флегмона* – наявністю таких вогнищ, які не підлягають гнійному розплавленню, внаслідок чого тканина стає дуже щільною; мертві тканини поступово відторгаються.

Емпієма – гнійне запалення порожнистих органів або порожнин тіла зі скупченням в них гною. В порожнинах тіла емпієма може утворюватися при наявності гнійних вогнищ в сусідніх органах (наприклад, емпієма плевральної порожнини при абсцесі легені). Емпієма порожнистих органів розвивається при порушенні відтоку гною при гнійному запаленні (емпієма жовчного міхура, червоподібного відростка, суглобу і т. д.). При тривалому перебігу емпієми слизові, серозні чи синовіальні оболонки некротизуються, на їх місці розвивається грануляційна тканина, в результаті дозрівання якої утворюються спайки або облітерація порожнин.

Перебіг гнійного запалення може бути гострим і хронічним. *Гостре гнійне запалення* має тенденцію розповсюджуватися по міжтканинних щілинах і прошарках або ж відмежовуватися від оточуючих тканин у вигляді гнійника. Гнійники завдяки гнійному розплавленню капсул органів можуть прориватися в сусідні порожнини, а при локалізації в підшкірній клітковині – назовні. При цьому між гнійником і порожниною, в яку прорвався гній, виникають норицеві ходи. Гнійне запалення отримує подальше розповсюдження, переходить на сусідні органи і порожнини наприклад, при абсцесі легені виникає плеврит, при абсцесі печінки – перитоніт). При розповсюджених флегмонах гнійний процес може перейти на лімфатичні судини та вени і викликати гнійні лімфангіти та флебіти. В цих випадках збудник гнійного запалення потрапляє в кров'яне русло, що може призвести до розвитку сепсису.

Хронічне гнійне запалення розвивається в тих випадках, коли гнійник, який утворився у глибині тканин, інкапсулюється. В оточуючих тканинах при цьому розвивається склероз. Якщо гній в таких випадках знаходить вихід, з'являються хронічні норицеві ходи, які вскриваються через шкірні покриви назовні. При тривалому перебігові гнійне запалення розповсюджується по пухкій клітковині і утворює великі напливи гною, які викликають різку інтоксикацію і призводять до виснаження організму.

Наслідки гнійного запалення. При спонтанному або хірургічному випорожненні абсцесу утворюється порожнина, яка спадається, заповнюється грануляційною тканиною, що згодом дозріває і на місці

гнійника утворюється рубець. Рідше абсцес інкапсулюється, гній згущується і може підлягати петрифікації. При флегмоні загоєння починається з відмежування процесу з подальшим утворенням грубого рубця. При несприятливому перебігові гнійне запалення може розповсюджуватися на кровоносні та лімфатичні судини, при цьому можливі кровотечі і генералізація інфекції з розвитком сепсису. Хронічне гнійне запалення, яке тривало перебігає часто призводить до амілоїдозу.

Значення гнійного запалення. Абсцес і флегмона підшкірної клітковини не складають великої небезпеки для організму і можуть бути ліквідованими за допомогою антибіотиків чи хірургічного втручання. Водночас абсцес мозку, флегмона кишки можуть закінчитися смертю. Велику небезпеку становить сепсис, який завжди може ускладнити перебіг гнійної інфекції.

Питання для самоперевірки:

1. Морфологічна картина альтеративного запалення.
2. Сучасні погляди на механізми ексудації – виходу рідких компонентів крові і еміграції лейкоцитів.
3. Види ексудативного запалення.
4. Серозне запалення, причини, приклади, наслідки, значення.
5. Яка відміна серозного ексудату від рідини набряку.
6. Фібринозне запалення: причини, типи, локалізація, наслідки.
7. Дайте визначення запалення – як місцевої комплексної реакції організму.
8. Причини запалення.
9. Морфологія окремих фаз запалення..
10. В чому полягає порушення реологічних властивостей крові при запаленні?
11. Значення фагоцитозу для перебігу запалення.
12. Значення імунологічного гомеостазу для перебігу запалення.

Лекція №7.

ПРОЛІФЕРАТИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ. СПЕЦИФІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ. СИФІЛІС.

ПЛАН.

1. Характеристика хронічного запалення.
2. Поняття про репарацію та регенерацію.
3. Імунна відповідь при запаленні.
4. Гнильне запалення та його особливості.
5. Особливості продуктивного та проміжного запалення.

Відповідь тканини на пошкодження ділиться на три фази. Початкові судинні та ексудативні прояви гострого запалення змінюються фазою

елімінації пошкоджуючого агента, що супроводжується підвищенням активності макрофагів. Третя і фінальна фаза - це загоєння, в процесі якого розвиваються процеси репарації та регенерації пошкодженої тканини. Очевидно, що повне загоєння можливо лише в тому випадку, якщо фази гострого запалення і елімінація повністю завершені, тобто загоєння можливо тільки тоді, коли причина пошкодження вилучена. У тому випадку, якщо організм не в змозі повністю видалити руйнує фактор, розвивається процес, що з гострого запалення, елімінації, репарації та регенерації.

Хронічне запалення - це тривалий процес, при якому деструкція і запалення розвиваються одночасно з загоєнням.

Всі агенти, що викликають пошкодження клітин і розвиток гострої запальної відповіді, можуть персистувати, викликаючи хронічне запалення. Хронічне запалення викликають нерозчинні частки, такі як кремній, азбест та інші сторонні тіла. Іншою причиною хронічного запалення служать мікроорганізми, наприклад, мікобактерії туберкульозу та актиноміцети, проти яких організм має лише обмеженою резистентністю.

Крім того, якщо місцеві або загальні захворювання ушкоджують захисні механізми, гостре запалення може переходити в хронічне. Наприклад, *Staphylococcus aureus* викликає хронічне гранульоматозне запалення у хворих з порушеною функцією поліморфноядерних лейкоцитів. При цьому розвивається хронічне гранулематозне захворювання. Персистуюче стан гіперчутливості може супроводжувати безліч неінфекційних захворювань, наприклад, алергічний контактний дерматит і ангиит гіперчутливості.

Коллагенові хвороби є яскравим прикладом хронічного запалення, що супроводжується прогресуючою деструкцією тканин.

Клінічно розрізняють хронічне запалення, що розвивається слідом за гострим і виникає *de novo*. Морфологічно виділяють хронічне запалення інфекційного та неінфекційного походження. Інфекційне запалення, в свою чергу, буває специфічним і неспецифічним.

Терміни "специфічне" і "неспецифічне" запалення застосовуються в контексті типу запалення. Гістологічні особливості хронічного запалення використовуються в описовій класифікації. Коли, наприклад, скупчення поліморфноядерних лейкоцитів призводить до розвитку хронічного абсцесу, то говорять про хронічному гнійному запаленні.

Коли утворюються компактні скупчення макрофагів і утворюються з них клітин, то говорять про гранулематозному запаленні.

Розрізняють чотири основних типи тканинних реакцій, характерних для хронічного запалення: гостре запалення шкідливого чинника; загоєння - репарація і регенерація; імунну відповідь.

Гостре запалення часто зустрічається при хронічному запаленні. Ексудатія особливо добре представлена при хронічному гнійному запаленні. Гній, багатий поліморфноядерними лейкоцитами, зустрічається при таких хронічних гнійних захворюваннях, як хронічний абсцес головного мозку, остеомієліт, емпієма, піосальпінкс і піонефроз. При **хронічному запаленні** в ексудаті іноді зустрічається велика кількість еозинофілів. Їх присутність пов'язують з розвитком імунних реакцій. Скупчення рідини, багатої білком, часто спостерігається при хронічному запаленні серозних порожнин, наприклад, при туберкульозному перитоніті, деяких формах серозита, включаючи туберкульоз. Елімінація пошкоджуючого фактора відбувається за допомогою макрофагів, які утворюються, головним чином, з моноцитів кістковомозкового походження. Для хронічного запалення характерна виражена макрофагальна інфільтрація, для ексудативної фази - поява плазматичних клітин, фібрину і поліморфноядерних лейкоцитів, а для проліферативної фази - накопичення численних великих мононуклеарних клітин.

Загоєння. Репарація. Гранульоматозна тканина містить безліч клітин, головними з яких є: ендотеліальні клітини, що утворюють кровоносні і лімфатичні судини; міофібробласти (фібробласти), що утворюють колаген; астроцити, що формують гліальні рубці в центральній нервовій системі; дрібні округлі клітини - лімфоцити і плазматичні клітини.

При хронічному гнійному запаленні порожнини, заповнені гноем, обмежені грануляційною тканиною - піогенною мембраною. Можливі крововиливи з тонкостінних капілярів. Повторні крововиливи часто супроводжують хронічну виразку.

При хронічному запаленні важливу роль відіграють фібробласти. Вони утворюють колаген - важливу складову частину репаративних процесів. Якщо фібрин характерний для гострого запалення, то фіброз є особливістю хронічного запалення. Рубцювання служить причиною багатьох ускладнень хронічного запалення. Так, хронічний ревматичний вальвуліт призводить до стенозу отвору, хронічна виразка шлунка - пілоростенозі і деформації шлунка, фіброзний анкілоз з різким обмеженням рухливості суглоба - частий результат ревматоїдного артриту.

Дуже частим проявом хронічного запалення служить облітеруючий ендартеріт, при якому просвіт дрібних артерій частково закритий через прогресуючу проліферації внутрішньої оболонки. Подібні зміни зустрічаються в дні хронічної виразки після опромінення.

Регенерація. Компоненти тканин, пошкоджених при хронічному запаленні, зберігають здатність до поділу. Тому регенерація розвивається частіше, ніж репарація. Це особливо характерно для поверхневого

епітелію. Причому регенерація може бути настільки активною, що кордон між гіперплазією і новоутворенням буває важко визначити. Прикладом такої регенерації може служити виразковий коліт, при якому зустрічаються поліповідніе розростання.

Імунну відповідь. Найхарактернішою ознакою хронічної запальної реакції є акумуляція різних типів лімфоцитів як В, так і Т. Деякі лімфоцити дрібні і мають слабо розвинену цитоплазму, хоча інші більший і здатні до трансформації, наприклад, в плазматичні клітини. Без визначення маркерів розрізнити всі типи клітин досить складно, однак поява лімфоцитів безумовно свідчить про розвиток імунної реакції. Хоча лімфоцити зустрічаються і в грануляційній тканині заживаючої рани, вони найбільш численні в грануляційній тканині при хронічному запаленні. Якщо лімфоїдний інфільтрат дуже рясний, можуть формуватися гермінативні центри, наприклад, при тиреоїдиті Хашимото. Часто лімфоцити розташовуються периваскулярно (сифілітичний мезаортит). Швидше за все, вони відбуваються з крові, а не з місцевої лімфоїдної тканини або стовбурових клітин. Виражена інфільтрація плазматичними клітинами характерна для запальних пошкоджень на кордоні слизових оболонок і шкірних покривів. У старіючих плазматичних клітинах спостерігається накопичення еозинофільного ШИК-позитивного речовини, т.зв. тілець Русселя. Це імуноглобуліни. Вони повільно секретуються кліткою. Наявність тілець Русселя не має істотного значення. Загальні прояви хронічного запалення в чому залежать від природи пошкоджуючого агента. Якщо мікроорганізми потрапляють в кровеносне русло, то вони викликають гіперплазію та інших компонентів системи мононуклеарних фагоцитів (СМФ), а саме клітин, що вистилають синуси селезінки, печінки, кісткового мозку та ін. Генералізоване поразку СМФ спостерігається при міліарний туберкульоз, гістоплазмозі і калу-Азаров. Ці гіперпластические зміни пов'язані з фагоцитарної функцією клітин, а також свідчать про розвиток імунної відповіді. Гіперплазія СМФ може бути також обумовлена утворенням комплексів антиген-антитіло в кровеносній руслі. При хронічному запаленні спостерігається гіперплазія СМФ, гіперплазія лімфатичних вузлів, особливо клітин, що вистилають синуси, а іноді гермінативних центрів і мозкової речовини.

Утворення антитіл - особливість більшості хронічних запальних захворювань, а визначення специфічних імуноглобулінів - корисний діагностичний тест. Імунна відповідь може бути також пов'язане з клітинами і проявляється гіперчутливістю уповільненого типу. Ця пов'язана з клітинами гіперчутливість сама по собі є результатом пошкодження тканин і головним чинником у патогенезі хронічного запалення.

Імунна відповідь може відображати певні морфологічні зміни (наприклад, спленомегалія при хронічній малярії та підгострому

інфекційному

ендокардиті).

Зміни крові. Часто розвивається нормохромна анемія нормоцитарна типу, проте вона може бути гіпохромної і мікроцитарної через крововиливів (приклад виразки). Відбувається зниження альбуміну плазми, збільшення у-глобуліну та інші подібні зміни. При багатьох хронічних запальних захворюваннях збільшується ШОЕ, особливо при туберкульозі та ревматоїдному артриті. Приклади хронічного запалення можна розділити на наступні групи: обумовлені піогенними бактеріями (*Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli*); зумовлені чужорідними тілами, специфічними мікроорганізмами, наприклад, мікобактерією туберкульозу і блідою трепонемой; пов'язані з гіперчутливістю або аутоімунітетом.

Перша група включає велику кількість захворювань, що часто зустрічаються в клінічній практиці.

Остеомієліт. Гострий остеомієліт, спричинений *St. aureus*, найчастіше зустрічається у дітей. При цьому розвивається некроз кістки і утворюється гній. Загибла кістка впливає як чужорідне тіло. Створюються ідеальні умови для розвитку хронічної інфекції. Гострий остеомієліт стає хронічним через відсутність адекватного дренажу для гною. У зв'язку з активацією макрофагів і остеокластів в кістках утворюються секвестри, йде рубцювання і новоутворення кістки.

Хронічний пієлонефрит - найбільш часта причина хронічної ниркової недостатності і важливий етіологічний фактор системної гіпертензії. Хронічний пієлонефрит може розвиватися слідом за гострим пієлонефритом або *de novo*. У гостру фазу в кірковій речовині виявляється безліч дрібних абсцесів. У хронічну стадію нирки зменшені в розмірах, ділянки атрофії канальців і інтерстиціального фіброзу чергуються з ділянками запалення, що складаються з інфільтрату в складі лімфоцитів, плазматичних клітин і макрофагів. При реактивації інфекції виявляються поліморфноядерні лейкоцити. У деяких ділянках канальці гіперплазованих і розширені, іноді містять еозинофільну речовину і нагадують нормальну тканину щитовидної залози ("тіреоїдизація"). Багато клубочки виглядають нормальними, інші атрофовані, спостерігається перігломерулярний склероз.

Хронічне запалення кишкового тракту.

Шлунок. При хронічній виразці шлунка деструктивні процеси призводять до руйнування м'язової оболонки. Підстава виразки складається з рубцевої тканини. На поверхні розташований шар грануляційної тканини, інфільтрованої поліморфноядерними лейкоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами і лімфоцитами.

Товста кишка. Ідіопатический язвенний коліт починається гостро і закінчується смертю або переходить в хронічну фазу. Спочатку уражається пряма кишка, в гостру фазу вона сильно гіперемована. При активному

виразковий коліт утворюються дрібні абсцеси в слизовій оболонці - в криптах Ліберкюна (крипт-абсцеси). У слизовій оболонці спостерігаються виразки і ознаки хронічного запалення. Зміни при цьому захворюванні локалізуються в слизовій оболонці на відміну від хвороби Крона, при якій спостерігається трансмуральне поразку. Товста кишка стає ригидною і коротшає - швидше за рахунок гіпертрофії м'язів, ніж за рахунок фіброзу. У міру прогресування захворювання виникає інфільтрація слизової оболонки лімфоцитами і плазматичними клітинами. Внаслідок набухання островців слизової оболонки з'являються псевдополіпи, що утворюють разом з грануляційною тканиною запальні поліпи. У хронічну стадію захворювання розвиваються постзапальні поліпи (поліповидне розростання).

Фактори, що визначають тяжкість запальної відповіді:

1. Хімічний склад речовини. Найбільше значення мають хімічна стабільність і розчинність. Наприклад, нержавіюча сталь більш інертна, ніж звичайне залізо.
2. Фізичний стан речовини. Гладкі, добре відполіровані частинки викликають більш слабку реакцію, ніж неправильної форми з нерівною поверхнею.
3. Електро-хімічний потенціал. Особливо важливий при виготовленні протезів.

Вугілля. Частки вугілля в дермі захоплює макрофаг, при цьому виникає незначна запальна реакція, Вугілля, що потрапив в легені, також захоплює макрофаг, а потім транспортує його в лімфоїдну тканину, де він і відкладається. Пневмоконіоз вугільників супроводжується розвитком хронічного бронхіту або силікозу.

Метали. Сталь викликає слабку запальну реакцію. Пластичні губки. У хірургічній практиці ці губки використовуються для того, щоб викликати фіброз. Спочатку виникає гостра запальна реакція з участю поліморфноядерних лейкоцитів, на зміну яким швидко приходять макрофаги. З'являються також численні гігантські клітини. Потім швидко розвивається сполучна тканина.

Шовні матеріали. Кетгут викликає гостру піогенну запальну реакцію, слідом за якою незабаром з'являються макрофаги і гігантські клітини.

Кремній. Розчин колоїдного кремнію дуже токсичний для клітин і викликає їх некроз. При попаданні в легені частинки кремнію захоплюються макрофагами, а потім пневмоцитами II типу. При силікозі спостерігається прогресуюче руйнування легенів.

Азбестоз. При вдиханні азбестових волокон вони потрапляють в паренхіму легень, де утворюються азбестові тільця. Тальк викликає розвиток атипової реакції на чужорідні тіла, що

закінчується фіброзом. Берилій викликає гостре запалення, яке прогресує в хронічне з розвитком фіброзу.

Специфічне запалення. Морфологічні форми.

Специфічне запалення має характерні ознаки: 1) кожний вид специфічного запалення викликається певним збудником; 2) по ходу специфічного запалення відбувається зміна тканинних реакцій, яка зумовлюється імунологічною перебудовою організму; 3) специфічне запалення має хронічний, хвилеподібний перебіг, при якому періоди затихання процесу змінюються періодами загострення; 4) при специфічному запаленні переважає продуктивна тканинна реакція і відбувається розвиток гранульоми – найбільш яскравої морфологічної ознаки специфічності; 5) по ходу розвитку специфічного запалення закономірна поява некрозу

Специфічне запалення викликається кількома видами бактерій: мікобактерією туберкульозу, блідою трепонемою (сифіліс), мікобактерією лепри, бацилою Волковича-Фріша (склерома), бацилою сапу.

Запалення, яке викликається мікобактерією туберкульозу.

При туберкульозному запаленні спочатку спостерігається альтерація, тобто пошкодження тканини у вигляді казеозного некрозу. У подальшому виникає ексудативна реакція (вихід із судин рідини, лейкоцитів), а потім уже розмноження клітинних елементів у зоні запалення з формуванням гранульоми (вузлика).

Туберкульозна гранульома побудована наступним чином: в центрі неї розміщене вогнище некрозу як альтерації тканини, по периферії – вал із епітеліоїдних клітин, назовні – вал із лімфоцитів з домішкою макрофагів і плазмоцитів. Між епітеліоїдними клітинами і лімфоцитами розміщуються гігантські клітини Пирогова-Лангханса.

Т-лімфоцити і макрофаги гранульоми беруть участь в клітинному імунітеті. Але основним компонентом гранульоми є епітеліоїдні клітини. В цитоплазмі цих клітин можна виявити фагоцитовані мікобактерії, які в одних випадках повністю перетравлюються, в інших залишаються мало зміненими або перетворюються в зернисті форми (незавершений фагоцитоз). Гігантські клітини Пирогова-Лангханса володіють мінімальними фагоцитарними властивостями, тому фагоцитоз ними мікобактерій також буває частіше незавершеним. Тому туберкульозні гранульоми є не стільки гранульомами фагоцитозу, скільки гранульомами відмежування – морфологічним проявом нестерильного інфекційного імунітету.

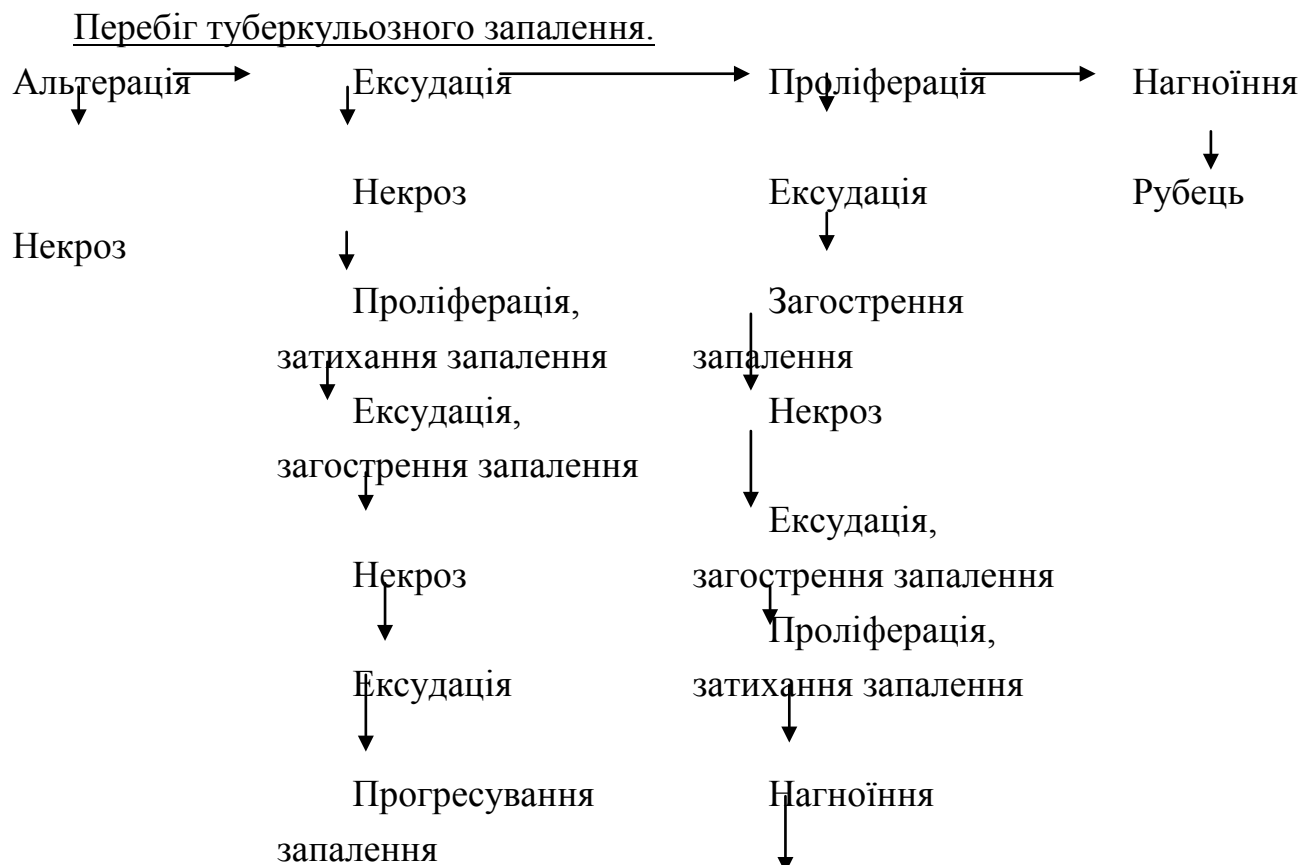
Перебіг туберкульозного запалення хвилеподібний. В сприятливих випадках (при високій резистентності організму, активному лікуванні) фагоцитоз мікобактерій епітеліоїдними клітинами і гігантськими клітинами виявляється завершеним. Кількість мікобактерій зменшується, епітеліоїдноклітинна гранульома перетворюється у гігантоклітинну, яка

згодом заміщується сполучною тканиною. На місці гранульоми утворюється рубець, рідше - петрифікат. При несприятливих умовах (незавершеному фагоцитозі мікобактерій) посилюється ексудація, яка завершується сирнистим (казеозним) некрозом гранульоми і прилеглої до неї тканини.

При підвищенні резистентності організму хвиля ексудативної реакції стихає і змінюється продуктивною: навколо вогнища некрозу знову з'являються макрофаги, які трансформуються в епітеліоїдні і гігантські клітини, залучаються лімфоцити, посилюється склероз, відбувається інкапсуляція вогнища некрозу. Проте на будь-якому етапі запалення, яке викликане мікобактерією туберкульозу, може виникнути зниження резистентності організму і знову з'являється ексудативна реакція, а слід за нею – сирнистий некроз.

Таким чином, найбільш важкий прояв специфічного запалення при туберкульозі – некроз – пов'язаний з ексудативною фазою запалення, що клінічно визначається як загострення процесу. При загостренні навколо інкапсульованого вогнища з'являється зона перифокального запалення, яка підлягає некрозу. Поява продуктивної реакції свідчить про підвищення резистентності організму і затихання процесу.

Описані зміни свідчать про хвилеподібний перебіг туберкульозного запалення і туберкульозу в цілому.



Інкапсуляція, запалення

Гнильне запалення розвивається внаслідок попадання у вогнище запалення гнильних мікроорганізмів, які викликають розклад тканини з утворенням сморідних газів.

Причини. Гнильне запалення викликається групою клостридій, збудників анаеробної інфекції – *C.perfringens*, *C.novuj*, *C.septicum*. В розвиткові запалення звичайно приймає участь декілька видів клостридій у поєднанні з аеробними бактеріями (стафілококами, стрептококами). Анаеробні бактерії утворюють масляну і оцтову кислоти, вуглекислий газ, сірководень і аміак, що надає ексудату характерний гнильний запах. В організм людини клостридії потрапляють, як правило із землею, де багато самих бактерій і їх спор, тому частіше всього гнильне запалення розвивається в ранах, особливо часто при масових пораненнях і травмах (війни, катастрофи).

Морфологічна характеристика. Гнильне запалення розвивається частіше всього в ранах з великим розтрощенням тканини, з порушеними умовами кровопостачання. Запалення, яке виникає при цьому, називають анаеробною гангrenoю. Рана при анаеробній гангрені має характерний вигляд: краї її синюшні, спостерігається драглеподібний набряк клітковини. Клітковина і бліді, місцями некротизовані м'язи вибухають із рани. При пальпації в тканинах визначається крепітація, із рани неприємно пахне.

Наслідки звичайно несприятливі. Виздоровлення можливе при активній антибіотикотерапії у поєднанні з хірургічним лікуванням.

Геморагічне запалення виникає в тих випадках, коли ексудат містить багато еритроцитів.

Причини. Геморагічне запалення характерне для деяких важких інфекційних захворювань – чуми, сибірської виразки, натуральної віспи. При цих захворюваннях в ексудаті з самого початку переважають еритроцити. Іноді еритроцитів буває так багато, що ексудат нагадує крововилив (наприклад, при сибірковивразковому менінгоенцефаліті).

Наслідок геморагічного запалення залежить від причини, яке його викликало. Приєднання геморагічного запалення погіршує перебіг хвороби.

Катаральне запалення . розвивається на слизових оболонках і позначається як катар їх. Характеризується великим (рясним) виділенням ексудату, який стікає з поверхні слизової, звідки і назва цього виду запалення (грец. katarrheo – стікаю). При катарі слизових оболонок ексудат звичайно рідкий, змішаний зі слизом, велика кількість якого виділяється на поверхню і покриває слизову оболонку; до ексудату примішуються

злучені клітини покривного епітелію. В залежності від складу ексудату катар може бути серозним, слизистим і гнійним. Якщо катар набуває хронічний характер, то він супроводжується атрофією (атрофічний катар) або гіпертрофією (гіпертрофічний катар) слизової оболонки.

Причини. Катари можуть виникати при бактеріальних і вірусних інфекційних захворюваннях (катар верхніх дихальних шляхів при гострих респіраторних інфекціях), алергічних станах (алергічний риніт). Катаральне запалення може розвиватися і внаслідок аутоінтоксикації, наприклад, азотистими шлаками при уремії. Такими є уремичний катаральний гастрит і коліт. Катари слизових оболонок можуть розвиватися також в результаті термічних пошкоджень і хімічних подразнень.

Перебіг катарального може бути гострим і хронічним. *Гострий катар* продовжується 2-3 тижні і проходить, не залишаючи слідів. Запалення починається звичайно з серозного катару, який переходить у слизистий, а потім у гнійний. Хронічний катар призводить до гіпертрофії або атрофії, перебудови і склерозу слизової оболонки.

Значення Найбільше значення мають катари слизових оболонок дихальних шляхів, які нерідко набувають хронічний характер і призводять до емфіземи легень. Хронічний катар шлунка сприяє розвитку пухлини.

Змішане запалення спостерігається у тих випадках, коли до одного виду ексудату, наприклад серозного, приєднується інший, гнійний чи фібринозний. Тоді запалення називається серозно-гнійним чи серозно-фібринозним. Це спостерігається при приєднанні нової інфекції або зниженні резистентності організму.

Продуктивне (проліферативне) запалення характеризується переважанням проліферації (розростання) тканинних елементів. В результаті проліферації клітин утворюються вогнищеві або дифузні клітинні інфільтрати.

Продуктивне запалення зустрічається в будь-якому органі, будь-якій тканині і проявляється в наступних видах: 1) проміжне (інтерстиціальне); 2) гранульоматозне; 3) запалення з утворенням поліпів і гострокінцевих кондилом.

Проміжне (інтерстиціальне) запалення характеризується утворенням вогнищового або дифузного клітинного інфільтрату в стромі паренхіматозних органів (міокард, печінка, нирки, легень). Інфільтрат представлений молодими (камбіальними) мезенхімальними клітинами, гістіоцитами, моноцитами, лімфоцитами, плазмоцитами, лаброцитами, поодинокими нейтрофілами, еозинофілами. Моноцити стають макрофагами, молоді мезенхімальні клітини перетворюються у фібробласти, а останні – у фіброцити. Прогресування проміжного запалення і посилення клітинних трансформацій призводить до розвитку

зрілої волокнистої сполучної тканини – розвивається склероз.

Продуктивне запалення з утворенням поліпів і гострокінцевих кондиллом спостерігається на слизових оболонках і в плоскому епітелії, який межує з ними. Для нього характерне одночасне утягнення в процес епітелію і строми слизової оболонки. Розростання залозистого епітелію разом з клітинами підлеглої сполучної тканини призводить до утворення безлічі дрібних сосочків або більших утворень, які називають поліпами. Такі поліпозні розростання спостерігаються при тривалому запаленні слизової оболонки носа, шлунка, прямої кишки, матки, піхви та ін. Слід зазначити, що поліпи на одних слизових оболонках часто мають запальне, водночас на інших – пухлинне походження.

В ділянках плоского епітелію, який розміщений поблизу призматичного, наприклад у відхіднику, статевих органах, виділення слизових оболонок при хронічному запаленні постійно подразнює плоский епітелій. Це призводить до розростання строми і епітелію з формуванням сосочкових утворів – гострокінцевих кондиллом. Подібні сосочкові розростання епітелію спостерігаються при сифілісі, гонореї та інших захворюваннях, які супроводжуються хронічним запаленням.

Причини продуктивного запалення різноманітні: 1) біологічні фактори (віруси, риккетсії, бактерії, гриби, паразити); 2) фізичні фактори (радіація); 3) хімічні фактори (азбест, оксид кремнію), 4) імунні реакції, які виникають проти власних тканин при аутоімунних захворюваннях

Перебіг продуктивного запалення може бути гострим, але в більшості випадків хронічний. Гострий перебіг характерний для продуктивного запалення, яке виникає при ряді інфекційних захворювань – черевному і висипному тифах, рецидивах гострого ревматизму. Хронічний перебіг характерний для більшості проміжних продуктивних запальних процесів (наприклад, в міокарді, нирках, печінці та ін.), які закінчуються склерозом.

Наслідки: хронічне продуктивне запалення призводить до розвитку вогнищового чи дифузного склерозу органу. Якщо при цьому розвивається деформація (зморщування) органу і його структурна перебудова, то говорять про цироз. Такими є нефроцироз як наслідок хронічного гломерулонефриту, цироз печінки як наслідок хронічного гепатиту.

Питання для самоперевірки.

1. Морфологія гнійного запалення. Склад гнійного ексудата.
2. Види гнійного запалення.
3. Наслідки гострого гнійного запалення.
4. Морфологічні прояви гострого і хронічного гнійного запалення.

5. Дати приклади хронічного гнійного запалення.
6. Наслідки хронічного запалення.
7. Катаральне запалення гостре і хронічне, приклади.

Лекція №8

ГРАНУЛЬОМАТОЗ.

ПЛАН

1. Характеристика гранульоматозного запалення.
2. Поняття гранульоми та механізми її виникнення.
3. Типи гранульоматозного запалення.
4. Специфічні форми гранулом.
5. Наслідки гранульоматозного запалення.

Гранульоматозне запалення характеризується утворенням гранулом (вузликів), які виникають внаслідок проліферації і трансформації здатних до фагоцитозу клітин. Утворення гранулом проходить чотири стадії: 1) скупчення у вогнищі ушкодження тканини юних моноцитарних фагоцитів; 2) дозрівання цих клітин у макрофаги і агрегація їх з утворенням макрофагальної гранульоми; 3) подальше дозрівання моноцитарних фагоцитів і макрофагів в епітеліоїдні клітини і агрегація їх з утворенням епітеліоїдноклітинної гранульоми. 4) злиття епітеліоїдних клітин, що призводить до утворення гігантських клітин (клітин чужорідних тіл, які при певних умовах можуть перетворюватися в гігантські клітини Пирогова-Лангханса) і утворення гігантоклітинної гранульоми. Слід зазначити, що фагоцитарна активність клітин гранульоми в міру їх дозрівання знижується.

Діаметр гранульоми, як правило, не перевищує 1-2 мм. В центрі гранульоми звичайно виявляють клітинний або тканинний детрит, в якому можна іноді виявити збудника хвороби.

Гранульоматозне запалення - спеціалізована форма хронічної запальної реакції, при якій переважаючим типом клітин є активовані макрофаги, що мають модифікований епітеліоїдний вигляд. Гранульоматозне запалення розвивається як при хронічних імунних та інфекційних захворюваннях, тісно пов'язаних з імунними реакціями, так і при неімунних захворюваннях. Гранульоматозне запалення зустрічається при туберкульозі, саркоїдозі, хвороби котячих подряпин, пахової лімфогранулеми, лепрі, бруцельозі, сифілісі, деяких грибкових інфекціях, бериліозі і реакції на введення дратівливих ліпідів.

Гранульома - осередкове скупчення здатних до фагоцитозу клітин моноцитарно-макрофагального походження. Основним представником клітин СМФ є макрофаг, який утворюється з моноцита. У зоні запалення моноцит ділиться лише один раз, а потім трансформується в макрофаг. Основними умовами освіти гранульом є наступні: 1) ушкоджує агент не може бути видалений за допомогою фагоцитів, не може бути інертним і повинен викликати клітинну відповідь; 2) повинна відбуватися активація макрофагів і їх накопичення навколо пошкоджуючого агента. Освіта гранульоми - це спосіб елімінації речовин, які неможливо видалити за допомогою фагоцитозу або переварити за допомогою макрофагів.

Гранульому визначають як хронічну запальну реакцію, що характеризується переважанням клітин моноцитарного ряду, зібраних в компактні скупчення. Вона включає дифузну інфільтрацію макрофагами і утворення епітеліоїдних клітин.

В залежність від особливостей дозрівання клітин розрізняють гранульоми двох типів.

Гранульоми з уповільненим обміном утворюються під дією щодо інертних речовин, наприклад сторонніх тіл. Для них характерний тривалий період життя моноцитів.

Гранульоми з високим рівнем обміну розвиваються у відповідь на проникнення в організм бактерій. Макрофаги в них живуть лише кілька днів. Їм на зміну постійно надходять моноцити із струму крові. Макрофаги диференціюються в епітеліоїдні клітини, які збираються в групи. Таким чином, термін "гранулематозне запалення" використовується для опису хронічної запальної реакції, яка характеризується утворенням компактних мас моноцитів, макрофагів або походять з них клітин.

Типи гранулематозного запалення:

1. Дифузна гранулематозна реакція (лепроматозний варіант лепри).
2. Туберкулоїдна гранулематозна реакція:

1) неказеїфікуюча туберкулоїдна реакція (саркоїдоз, хвороба Крона, lupus vulgaris, туберкулоїдний варіант лепри);

2) казеїфікуюча туберкулоїдна реакція (туберкульоз);

Згнійна туберкулоїдна реакція (венерична лимфогранулема, ієрсиніозного псевдотуберкульоз, туляремія, кокцидіоідомікоз, споротрихоз, хвороба котятих подряпин).

Епітеліоїдна клітина. Макрофаг перетворюється на епітеліоїдну клітку після втрати здатності до фагоцитозу або після повного перетравлення фагоцитованого матеріалу, або після виділення фагоцитованого матеріалу

шляхом екзоцитозу. Макрофаги беруть участь у клітинно-опосередкованих реакціях гіперчутливості.

Епітеліоїдних клітини в порівнянні з макрофагами мають більш низьку фагоцитарну активність (у них відсутні вторинні лізосоми і макрофагальні гранули). Однак для них характерна висока бактерицидна і секреторна активність. Вони синтезують фактори росту - фактор росту фібробластів (ФРФ) і трансформуючий фактор росту (ТФР), а також фибронектин і інтерлейкін-1 (ІЛ-1).

Гігантські клітини. Через 2 тижні епітеліоїдних клітини трансформуються шляхом ділення ядер без поділу клітини (рідше шляхом злиття між собою) в гігантські багатоядерні клітини, а через 2-3 тижні - в гігантські клітини сторонніх тіл. Особливостями цих клітин є великі розміри (до 40-50 мкм), наявність великої (до 20) кількості ядер, які розташовані ексцентрично у вигляді підкови. У гігантській клітині сторонніх тіл ядер ще більше - до 30, але вони розташовані переважно в центрі клітини. Обидва типи гігантських клітин відрізняє відсутність лізосом, тому, захоплюючи різні патогенні фактори, гігантські клітини не можуть їх переварити, тобто фагоцитоз підміняється в них ендоцитозу. У випадках мікробної інвазії ендоцитобіоз підтримується наявністю в цитоплазмі секреторних гранул, наприклад, ліпідних включень при туберкульозі. Їх секреторна функція різко пригнічена, фактори росту і цитокіни не синтезуються.

Морфогенез гранульом складається з чотирьох стадій: накопичення моноцитарних фагоцитів у вогнищі пошкодження тканини дозрівання моноцитів в макрофаги та освіта макрофагальної гранульоми, дозрівання і трансформація моноцитарних фагоцитів і макрофагів у епітеліоїдних клітини і утворення епітеліоподібно-клітинної гранульоми; трансформація епітеліоїдних клітин в гігантські і формування гігантоклеточної гранульоми.

Враховуючи переважний клітинний склад, розрізняють три види гранульом: макрофагальну (просту гранульому, або фагоцити); епітеліоподібно-клітинну; гігантоклітинний.

Розрізняють ендогенні та екзогенні **етіологічні фактори розвитку гранульом**. До ендогенних факторів відносять важкорозчинні продукти пошкоджених тканин, особливо жирової тканини (мила), а також продукти порушеного обміну (урати). До екзогенних факторів, що викликають утворення гранульом, відносять біологічні (бактерії, гриби, найпростіші, гельмінти), органічні та неорганічні речовини (пилу, дим і т. п.), в т.ч. лікарські.

По етіології гранульом ділять на дві групи: гранульоми встановленої етіології та невстановленою. Серед гранульом встановленої етіології виділяють інфекційні та неінфекційні гранульоми.

До інфекційних гранульом відносять гранульоми при висипному і черевному тифах, сказі, вірусному енцефаліті, актиномикозе, шистосомозі, туберкульозі, лепрі, сифілісі та ін.

Неінфекційні гранульоми розвиваються при попаданні в організм органічної та неорганічної пилу: вовни, борошна, оксиду кремнію, азбесту та ін.; чужорідних тіл; медикаментозних впливах (гранулематозний гепатит, олеогранулематозна хвороба). До гранульом невстановленої етіології відносять гранульоми при саркоїдозі, хвороби Крона, первинному біліарному цирозі та ін.

Гранулематозне запалення протікає, як правило, хронічно і розвивається при наступних двох умов: наявності речовин, здатних стимулювати СМФ, дозрівання і трансформацію макрофагів; стійкості подразника по відношенню до фагоцитам. Такий подразник в умовах незавершеного фагоцитозу і зміненої реактивності організму виявляється найсильнішим антигенним стимулятором для макрофага і Т-і В-лімфоцитів. Активоване макрофаг за допомогою ІЛ-1 ще більшою мірою приваблює лімфоцити, сприяючи їх активації і проліферації, зав'язуються механізми клітинно-опосередкованого імунітету, зокрема, механізми гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ). У цьому випадку говорять про імунну гранульому.

Імунні гранульоми побудовані за типом епітеліоїдно- клітинних гранульом, проте в них завжди є домішка великої кількості лімфоцитів і плазматичних клітин. Вони розвиваються при інфекціях - туберкульозі, лепрі, сифілісі, склеромі. Продукти тканинного пошкодження іноді стають джерелом антигенного роздратування і в цих випадках можуть підключатися аутоімунні механізми утворення гранульом. Гранульоми, викликані частинками пилу і аерозолями, що містять білки птахів, риб, шерсть тварин, за механізмом розвитку є антигенно-опосередкованими.

До неімунних гранульом відноситься більшість гранулем, що розвиваються навколо сторонніх тіл і складаються, насамперед з частинок органічного пилу. Фагоцитоз в клітинах неімунних гранульом більш досконалий, Вони побудовані за типом фаго- цити або гігантоклітинної гранульоми, що складається з клітин сторонніх тіл. При порівнянні цих гранульом з імунними відзначається менша кількість лімфоцитів і плазматичних клітин.

Специфічними називають ті гранульоми, які викликають специфічні збудники (мікобактерії туберкульозу, лепри, бліда трепонема і паличка склероми). Вони характеризуються відносно специфічними морфологічними проявами (тільки для цих збудників і ні для яких інших),

причому клітинний склад, а іноді і розташування клітин усередині гранульом (наприклад, при туберкульозі) також досить специфічні.

Гранульоми виникають при захворюваннях, які мають хронічний, хвилеподібний характер перебігу, тобто з періодами загострень і ремісій. Як правило, при всіх цих захворюваннях розвивається особливий вид некрозу - казеозний некроз.

Туберкульозна гранульома містить в центрі округлу зону творожистого (казеозного) некрозу. Навколо некрозу розташовуються активовані макрофаги, відомі як епітеліоїдні клітини. Вони утворюють циркуляторний шар різної товщини. Серед них зустрічаються багатоядерні гігантські клітини Лангханса, що виникають в результаті злиття епітеліоїдних клітин. У цитоплазмі епітеліоїдних і гігантських клітин при забарвленні за Цілем-Нільсеном виявляються мікобактерії туберкульозу. Зовнішні шари гранульоми представлені сенсibiliзованими Т-лімфоцитами. При імпрегнації солями срібла серед клітин гранульоми виявляють тонку мережу аргірофільних (ретикулярних) волокон. Кровоносні судини в туберкульозній гранулемі не зустрічаються.

Найбільш рання стадія розвитку туберкульозної гранульоми - епітеліоподібно-клітинна гранульома - ще не має в центрі зони некрозу. Можливими варіантами прогресії розвиненою гранулемою є бурхливий розвиток казеозного некрозу (казеїфікація), що досягає значних обсягів при несприятливому перебігу хвороби. Фіброз і петрифікація (зwapніння, кальцифікація) спостерігаються при загоєнні туберкульозних вогнищ.

Сифілітична гранульома (гумма) містить в центрі вогнище казеозного некрозу, більший, ніж в туберкульозній гранулемі. По периферії від зони некрозу розташовано безліч лімфоцитів, плазматичних клітин і фібробластів. У невеликій кількості в Гумма можуть зустрічатися епітеліоїдні клітини, макрофаги і поодинокі гігантські клітини Лангханса. Для сифілітичної гранульоми характерне швидке у зв'язку з проліферацією фібробластів розростання щільної сполучної тканини, яка формує подобу капсули. З внутрішнього боку цієї капсули серед клітин інфільтрату видно численні дрібні судини з явищами продуктивного ендovasкуліта. Вкрай рідко серед клітин інфільтрату за допомогою сріблення вдається виявити бліду трепонем.

Крім гумм в третинному періоді сифілісу може розвинути́ся гуммозна інфільтрація. Гумозний інфільтрат представлений тими ж клітинами, що і в Гумма, тобто лімфоцитами, плазмоцитами і фібробластами. При цьому дуже швидко розростається гранулематозна тканину. Серед клітин інфільтрату виявляється велика кількість судин капілярного типу з ознаками продуктивного васкуліту. Подібні зміни найчастіше розвиваються у висхідній частині та в дузі грудного відділу аорти і носять

назву сифілітичного мезаортита. Розташований у середній і зовнішньої оболонках аорти гумозний інфільтрат разом з ураженими vasa vasorum руйнує еластичний каркас аорти. На місці еластичних волокон розвивається сполучна тканина. Саме в цих ділянках внутрішня оболонка аорти стає нерівною, зморшкуватою, з безліччю рубцевих втягнення і випинань і нагадує шагрєневу шкіру. Під тиском крові в осередках ураження стінка аорти вибухає, утворюючи аневризму грудного відділу аорти.

Лепрозних гранульома (лепроми) має поліморфний клітинний склад: макрофаги, епітеліоїдних клітини, гігантські клітини, плазматичні клітини, фібробласти. Мікобактерії виявляються в макрофагах у величезних кількостях. Такі макрофаги називають ле- прозними клітинами Вірхова. Вони переповнені мікобактеріями, які лежать в них строго впорядкованими рядами, нагадуючи сигарети в пачці.

Потім мікобактерії склеюються, утворюючи лепрозні кулі. Макрофаг з часом руйнується, а випали лепрозні кулі фагоцитуються гігантськими клітинами чужорідних тіл. Наявність в лепромі величезної кількості мікобактерії обумовлено незавершеним фагоцитозом в макрофагах при житті.

Туберкулоїдна форма перебігає клінічно доброякісно, іноді з самовилікуванням, на тлі вираженого клітинного імунітету. Ураження шкіри дифузне, з безліччю плям, бляшок і папул, з подальшою депігментацією уражених ділянок. Морфологічно виявляють епітеліоїдноклітинні гранульоми, а мікобактерії виявляють в рідкісних випадках. Все це підтверджує розвиток лепроми по типу ГЗТ. Зміни нервів характеризуються дифузною інфільтрацією епітеліоїдними клітинами, що проявляється ранніми порушеннями чутливості. Зміни внутрішніх органів для цієї форми характерні.

Лепрозних форма перебігає. Ураження шкіри нерідко носить дифузний характер, причому залучаються, а потім повністю руйнуються придатки шкіри - потові і сальні залози, пошкоджуються судини. У лепромі виявляються макрофаги, гігантські клітини і безліч мікобактерій. Дифузна інфільтрація шкіри обличчя іноді призводить до повного спотворення зовнішності ("левова морда"). Лепрозний неврит носить висхідний характер, розвивається дифузна інфільтрація всіх елементів чутливих нервів макрофагами з поступовим заміщенням нервового волокна сполучною тканиною. Гранульоми виявляють у печінці, селезінці, кістковому мозку, лімфатичних вузлах, слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, в ендокринних залозах.

Склеромного гранульома характеризується скупченням макрофагів, лімфоцитів, великого числа плазматичних клітин і продуктів їх деградації

- еозинофільних тілець Русселя. Специфічними для склеромного гранульоми є дуже великі одноклітинні клітини з вакуолізованою цитоплазмою - клітини Мікуліча. Макрофаг активно захоплює діплобацилли, однак, фагоцитоз в них незавершений. Частина макрофагів руйнується, а частина, укрупняючись, перетворюється на клітини Мікуліча, в яких і виявляється збудник склероми - паличка Волковича-Фріша.

Склеромна гранульома зазвичай розташовується в слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів - носа, гортані, трахеї, рідше - бронхів. Процес закінчується утворенням на місці гранульом грубої рубцевої тканини. В результаті слизова оболонка деформується, дихальні шляхи різко звужуються і навіть іноді повністю закриваються, викликаючи небезпека асфіксії.

Наслідки гранульом:

1. Розсмоктування клітинного інфільтрату - рідкісний варіант результату, так як гранулематоз найчастіше представляє собою варіант хронічного запалення. Подібне можливе лише у випадках малої токсичності патогенного фактора і швидкої елімінації його з організму. Прикладом служать гострі інфекції - сказ, черевний тиф.
2. Фіброзне перетворення гранульоми з утворенням рубця або фіброзного вузлика. Це найбільш частий і типовий варіант результату гранульоми. Розвиток склерозу стимулює ІЛ-1, що виділяється макрофагами гранульоми, а нерідко і сам патогенний агент.
3. Некроз гранульоми характерний, насамперед, для туберкульозної гранульоми, яка може цілком піддатися казеозного некрозу, а також для ряду інфекційних гранульом. У розвитку некрозу беруть участь протеолітичні ферменти макрофагів, а також продукти, що виділяються патогенним агентом, які володіють прямим токсичною дією на тканини.
4. Нагноєння гранульоми зустрічається при грибкових ураженнях, багатьох інфекціях (сап, иерсиниоз, туляремія) і грибкових поразках. Спочатку з'являється багато нейтрофілів, але тільки у випадках мікотического поразки вони не справляються зі збудником і гинуть, а продукти їх загибелі, будучи хемоаттрактантами, привертають макрофаги.

Гранульоматозні хвороби - це гетерогенна група захворювань (нозологічних форм) різної етіології, структурну основу яких складає гранулематозне запалення. Ці захворювання (їх виділено понад 70)

проявляються різними клінічними синдромами і варіантами тканинних змін, неоднаковою чутливістю до лікування.

Основні ознаки гранулематозних хвороб:

1. Наявність гранульоми є структурною основою найбільш характерних і клінічно найбільш важливих стадій і розвивається далеко не при всіх формах цих хвороб, наприклад лепра (тільки при лепроматозній формі), сифіліс (тільки в третинному періоді).
2. Порушення імунного гомеостазу.
3. Поліморфізм тканинних реакцій.
4. Схильність до хронічного перебігу з частими рецидивами.
5. Часте ураження судин у формі васкулітів.

Гранулематозні захворювання

Бактеріальні	Туберкульоз	
Лепра	Бруцельоз	Гельмінтні Шистосомоз Трихінельоз
Сальмонельоз	Лістеріоз	філяріози
Сифіліс	Ку-лихоманка	
Індуковані металами	Індуковані чужорідними тілами	
БеріліїзЦірконієвий	Пневмоніт чужорідних тіл	
гранулематоз	Кремнієвий гранулематоз	
Грибкові	Гістоплазмоз	Неясної причини Саркоїдоз Хвороба
Бластомікоз	Кокцидіоїдомікоз	Крона Гранулематоз Вегенера
Пневмоніт гіперчутливий		Гігантоклітинний артеріїт Первинний
		біліарний цироз Кільцеподібна
		гранульома Ревматоїдний артрит
Вірусні та хламідієві		
Хвороба котячих подряпин		
Венерична лимфогранулема		

Гранульоми при гранулематозних хворобах інфекційної етіології, що викликаються вірусами, рикетсіями, бактеріями, як правило, за механізмом розвитку є імунними. За морфологічної картині вони в основному подібні, що пояснюється спільністю морфо- і патогенезу.

Виняток становлять гранульоми при сифілісі, лепрі, склеромі і туберкульозі, які виділені в особливу групу - специфічних Гранулематоз. У всіх випадках інфекційні гранульоми представлені скупченням клітин СМФ. У деяких гранулемах з'являються численні нейтрофіли, і у фіналі розвивається некроз (сап; фелиноз - хвороба котячих подряпин, що викликається хламідіями; ієрсиніоз).

Гранулематозні хвороби, що викликаються грибами, характеризуються утворенням імунних гранульом, в яких зазвичай виникають некроз або

абсцеси. Іноді клітинний склад гранульом знаходиться в прямій залежності від виду грибів.

Гранульоми при гельмінтозах відображають, з одного боку, загальні закономірності, насамперед важливу роль ГЗТ у їх формуванні, з іншого - мають особливості, притаманні паразитарним гранульом, зокрема, високий вміст еозинофілів.

До гранулематозних хвороб неінфекційної природи відносять велику групу захворювань, які виникають під дією органічної та неорганічної пилу, димів, аерозолів і суспензій. Якщо пил неорганічна, то захворювання протікає тривало, але доброякісно. Імунні порушення в цих випадках не спостерігаються, а гранульоми в основному побудовані з гігантських клітин сторонніх тіл. Такі гранулематоз зазвичай розвиваються при професійних захворюваннях у шахтарів, працівників цементної, скляної промисловості і т.д. (Силікоз, азбестоз). У той же час оксид берилію викликає розвиток імунної гранульоми, так як берилій має властивості гаптена і, з'єднуючись з білками організму, утворює речовини, які запускають аутоімунні процеси. Органічний пил викликає звичайно диссеміноване ураження легень, іменоване інтерстиціальними хворобами.

Навколо сторонніх тіл розвивається гранулематозне запалення, але дуже рідко воно набуває характеру хвороби; типовим прикладом є подагра, коли у відповідь на відкладення уратів в тканинах виникають типові гігантоклітинні неімунні гранульоми.

Медикаментозні гранулематозні хвороби найчастіше виникають в результаті токсико-алергічного ураження легень та розвитку фіброзуючого ал'веоліта, а також печінки - медикаментозний гранулематозний гепатит.

Група гранулематозних хвороб невстановленої етіології особливо велика. Одним з поширених захворювань є саркоїдоз, при якому в багатьох органах, особливо часто в лімфатичних вузлах і легенях, виникають характерні гранульоми саркоїдніе типу. Гранулема побудована з епітеліоїдних і гігантських клітин двох типів - Лангханса і сторонніх тіл. Особливістю цієї гранульоми є відсутність казеозного некрозу, що дозволяє відрізнити її від туберкульозної гранульоми, чіткі межі (штамповані гранульоми) і швидке рубцювання. Захворювання характеризується наростаючим поразкою все нових груп лімфатичних вузлів і легень, що призводить до прогресуючої дихальної недостатності або здавлення лімфатичними вузлами життєво важливих органів. Частим результатом хронічного запалення є організація (склероз) вогнища ураження. Під склерозом розуміють патологічний процес, що веде до дифузного або осередкового ущільненню внутрішніх органів, судин, сполучнотканинних структур у зв'язку з надмірною розростанням зрілої щільної сполучної тканини.

Склероз розвивається в результаті хронічного запалення, системної (ревматичні хвороби) або локальної дезорганізації сполучної тканини, некрозу та атрофії (замісної) тканин. Він розвивається також у вигляді рубців в результаті загоєння ранових та виразкових дефектів, при організації тромбів та освіти спайок.

Морфогенез склерозу складається з декількох фаз-стадій. Спочатку відбувається формування нових судин - ангіогенез. Важливу роль в ангіогенезі відіграє фактор росту фібробластів. Потім відбувається міграція та проліферація фібробластів. У цьому процесі беруть участь цитокіни та фактори росту - інтерлейкін-1 (ІЛ-1); фактор некрозу пухлини α (ФНОα); фактор росту фібробластів (ФРФ); тромбоцитарний фактор росту (ТцФР); епідермальний фактор росту (ЕФР) і трансформуючий фактор росту (3 (ТФРр). Після цього починається активний синтез позаклітинного матриксу, в регуляції якого також беруть участь цитокіни та фактори росту - інтерлейкни-1 та 4 (ІЛ-1, 4), ФНОα, ТФРр , а також ФРФ. На заключних стадіях процесу склерозування відбувається дозрівання і організація сполучної тканини та її ремоделювання.

Наслідком гранульоми може бути некроз або склероз (рубцювання).

Гранульоми зустрічаються при гострих (висипний, черевний тифи, сказ)і деяких хронічних захворюваннях (ревматизм, ревматоїдний артрит). Вони дуже характерні для інфекційних захворювань (туберкульоз, сифіліс, лепра, склерома, сап), в основі яких лежить специфічне запалення.

Питання для самоперевірки.

1. Грануломатозне запалення його види.
2. Інтерстиціальне запалення, гранульома, поліп, кондильома.
3. Запалення, яке викликається мікобактерією туберкульозу. Наслідки.

Лекція №9

ПАТОМОРФОЛОГІЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ. РЕАКЦІЇ ТА МЕХАНІЗМИ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ.

ПЛАН.

1. Морфологія порушень імуногенезу.

2. Зміни тимуса при порушеннях імуногенезу.
3. Зміни периферичної лімфоїдної тканини при порушеннях імуногенезу.
4. Механізми реакції підвищеної чутливості.
5. Реакція підвищеної чутливості негайного типу.
6. Реакція підвищеної чутливості сповільненого типу.
7. Аутоімунні хвороби.

Імунна система розвинулася у людини як механізм захисту проти мікробних інфекцій. Вона забезпечує дві форми імунітету: специфічну і неспецифічну.

Специфічна імунна відповідь захищає організм від конкретного збудника. Він вступає в дію тоді, коли не специфічна імунна відповідь вичерпує свої можливості.

Імунопатологічні процеси.

Імунопатологічними процесами називають процеси, розвиток яких пов'язаний з порушенням функції імунокомпетентної (лімфоїдної) тканини. Під імунопатологією розуміються аутоімунізація, аутоалергія, аутоагресія, тобто стани, які характеризуються появою аутоантигенів і аутоантитіл, що призводить до ушкодження клітин і тканин організму.

Морфологія імунопатологічних процесів включає структурне відображення порушень імуногенезу (антигенна стимуляція або імунний дефіцит) і місцевих імунних реакцій, які відбуваються в сенсibiliзованому організмі – реакції підвищеної чутливості.

Морфологія порушень імуногенезу.

Порушення імуногенезу (імунологічного гомеостазу) можуть бути зв'язані з двома типами імунних реакцій – гуморальною і клітинною.

Реакції гуморального імунітету лімфоїдна тканина здійснює за допомогою В-лімфоцитів (бурса-залежні лімоцити, від лат. bursa – сумка), а клітинного імунітету – за допомогою Т-лімфоцитів (тимус-залежні лімфоцити).

В периферичній лімфоїдній тканині ці лімфоцити мають свої зони розподілу. Особливо чітко ці зони представлені в лімфатичних вузлах і селезінці. В-залежними зонами є кірковий шар, світлі центри фолікулів і мозковий шар лімфатичних вузлів, а також периферична зона фолікулів селезінки. До Т-залежних зон відносяться прикірковий шар, периферична зона фолікулів лімфатичних вузлів і приартеріальна зона фолікулів селезінки.

В-лімфоцити походять із стовбурових клітин кісткового мозку і лімфоїдних утворень кишківника. В-лімфоцити здатні при антигенній стимуляції трансформуватися в плазмобласти, а згодом в плазматичні клітини (плазмоцити), які продукують специфічні імуноглобуліни, тобто антитіла.

Т-лімфоцити мають тимусне походження. Вони здатні виконувати функцію "клітин імунологічної пам'яті", тобто розпізнавати "своє" і

“чуже”. Маючи свої зони розподілу в периферійній лімфоїдній тканині, вони тим не менше є рециркулюючими лімфоцитами, тобто мігрують із лімфоїдних органів у кров і назад і “інформують” лімфоїдну тканину про стан імунологічного гомеостазу. Проте вони не тільки передають інформацію про антиген, але й специфічно реагують з антигеном і здатні зруйнувати його.

Серед популяції Т-лімфоцитів розрізняють кілька субпопуляцій: 1) Т-хелпери (помічники) – мають здатність специфічно розпізнавати антиген і посилювати утворення антитіл В-лімфоцитами (кооперують з В-лімфоцитами, що обумовлює можливість їх трансформації в плазмочити і утворення антитіл); 2) Т-кілери (клітини-вбивці) є основними клітинами-ефекторами в реакціях клітинного імунітету; вони руйнують клітини-мішені і забезпечують генетичну постійність внутрішнього середовища організму; 3) Т-супресори викликають розвиток толерантності, оскільки вони пригнічують утворення антитіл В-лімфоцитами; 4) Т-клітини пам’яті – лімфоцити, що довгий час зберігають інформацію про антиген.

Дія Т-лімфоцитів на В-лімфоцити здійснюється за допомогою спеціальних медіаторів клітинного імунітету – лімфокінів, які продукуються ними при дії антигенів.

Імуногенез, тобто механізм розвитку імунних реакцій, які обумовлюють імунологічний гомеостаз, має характерне морфологічне вираження.

В **гуморальній імунній реакції** розрізняють аферентну, центральну і еферентну фази. До *аферентної фази* належать всі етапи від попадання в організм антигену до передачі інформації про нього лімфоїдній тканині. Антиген, який потрапив в організм, підлягає фагоцитозу клітинами крові і ретикулоендотеліальної системи. Але основна роль у фагоцитозі антигену належить макрофагам. Лише після пасажу антигену через макрофаг вивільняються його детермінанти, які розпізнаються Т-лімфоцитами-хелперами, і інформація про антиген передається лімфоїдній тканині. *Центральна фаза* гуморальної імунної реакції полягає у передачі рециркулюючим лімфоцитом інформації про антиген тимусу, “запам’ятовуванні” тимусом цієї інформації і повідомленні про неї В-лімфоцитам. Посередником між антигеном і В-лімфоцитом є ті ж Т-лімфоцити. *Еферентна фаза* – проліферація імунокомпетентних клітин (В-лімфоцитів) В-залежної лімфоїдної тканини. Ці клітини перетворюються у плазмобласти, а вони в свою чергу у плазматичні клітини (плазмочити), відбувається плазматизація лімфоїдної тканини. Оскільки плазмочити продукують імуноглобуліни (антитіла), то на висоті плазматизації лімфоїдної тканини спостерігається найбільший вміст антитіл у сироватці крові. Таким чином, гуморальна імунна реакція спрямована на утворення специфічних антитіл. Вони здатні зв’язувати антиген (реакція антиген – антитіло) і утворювати імунні комплекси, які підлягають фагоцитозу макрофагами (імунний фагоцитоз) і елімінуються.

При антигенній стимуляції концентрація циркулюючих антитіл та імунних комплексів є більшою, ніж антигену і вони зв'язують комплемент. Такі антитіла та імунні комплекси пошкоджують клітини і тканини, в результаті чого розвивається імунне запалення.

Клітинна імунна реакція, як і гуморальна, складається із трьох фаз. В *першій фазі* контакт лімфоцитів з антигеном, який спостерігається у шкірі, слизових оболонках, внутрішніх органах, призводить до сенсibilізації Т-лімфоцитів – з'являються так звані сенсibilізовані (імунні) Т-лімфоцити, які передають інформацію про антиген лімфоїдній тканині. У *другій фазі* відбувається проліферація і бластна трансформація Т-лімфоцитів. Бласти, що утворюються при цьому, відрізняються від плазмобластів своєю ультраструктурою і високою активністю лізосомних ферментів, вони не здатні виробляти антитіла. *Третя фаза* полягає в реакції сенсibilізованого лімфоцита (Т-лімфоцита-кілера) з антигеном, який частіше має клітинне (тканинне) походження (клітина-мішень). В цій реакції лімфоцит здійснює свою цитопатичну дію на клітину-мішень. Взаємодію з антигеном сенсibilізовані лімфоцити здійснюють за допомогою фіксованих на їх поверхні антитіл (цитофільні антитіла, або рецептори лімфоцита). Цитофільні антитіла здатні специфічно взаємодіяти з антигеном (клітиною-мішенню), при цьому сенсibilізовані лімфоцити вивільняють лізосомні ферменти, які руйнують антиген. При взаємодії сенсibilізованих лімфоцитів з антигеном, лімфоцити виділяють медіатори клітинного імунітету (лімфокіни), за допомогою яких в процес руйнування антигену залучаються макрофаги, які здійснюють імунний фагоцитоз. Тому у клітинній реакції з антигеном, крім лімфоциту, беруть участь і макрофаги.

Таким чином, клітинна імунна реакція спрямована на руйнування антигену сенсibilізованим лімфоцитом за допомогою макрофага. При антигенній стимуляції ця реакція супроводжується пошкодженням клітин (імунний цитоліз) і розвитком імунного запалення.

Гуморальна і клітинна імунні реакції тісно пов'язані і доповнюють одна одну. Клітинною ланкою, яка пов'язує ці реакції, є макрофаг, який бере участь в аферентній фазі гуморальної реакції і в імунному фагоцитозі при клітинній реакції (в третій фазі), а також Т-лімфоцити-хелпери, які кооперують з В-лімфоцитами (оскільки клітинні імунні реакції лімфоїдна тканина здійснює за допомогою Т-лімфоцитів, а гуморальні – за допомогою В-лімфоцитів). Гуморальною ланкою, яка пов'язує імунні реакції, можна вважати цитофільні антитіла. Гуморальна імунна реакція спрямована на утворення антитіл, а фіксуючись на поверхні лімфоцитів, вони обумовлюють їх специфічну взаємодію з антигеном в останній фазі клітинної імунної реакції.

Зміни тимуса, які виникають при порушеннях імуногенезу.

Регулююча і “цензорна” роль тимуса в імуногенезі (механізми розвитку імунних реакцій) пов'язана зі станом його ретикулоепітелію і

лімфоцитів.

Відомо, що тимус підлягає фізіологічній інволюції із заміщенням залозистої тканини жировою клітковиною. Проте це заміщення ніколи не буває повним. Навіть у старечому віці серед жирової тканини виявляються островки ретикулоепітелію і лімфоцитів.

Зміни тимуса, які виникають при порушеннях імуногенезу, бувають наступними: 1) акцидентальна інволюція (трансформація); 2) гіперплазія; 3) гіпоплазія. В одних випадках ці зміни є наслідком, в інших – причиною порушень імунологічного гомеостазу.

1. При **акцидентальній** (від лат. *accidentis* – випадковість) **інволюції** (трансформації) тимуса відбувається швидке зменшення його маси і об'єму у зв'язку з прогресуючим розпадом лімфоцитів і фагоцитозом їх макрофагами. Загибель лімфоцитів призводить до спадання ретикулоепітелію залози. В давніх випадках розвивається атрофія тимуса.

Акцидентальна інволюція зустрічається у дітей при багатьох захворюваннях. Про значення акцидентальної інволюції в порушеннях імунологічного гомеостазу немає спільного судження. Ймовірно, пошкодження тимуса виникає вторинно у зв'язку з масивною і тривалою антигенною стимуляцією.

2. **Гіперплазія тимуса** часто поєднується з гіперплазією лімфоїдної тканини, гіпоплазією наднирників і статевих залоз, ожирінням, вузькими аортою і артеріями. Комплекс цих змін, які характеризують певний тип конституції, отримав назву тиміко-лімфатичного стану.

При тиміко-лімфатичному стані у зв'язку з дисфункцією тимуса процеси імуногенезу порушені. Цими порушеннями перш за все пояснюється надзвичайна чутливість людей з тиміко-лімфатичним станом до антигенної стимуляції (імунізація, інфекційне захворювання), хірургічних втручань, наркозу, медикаментів. Від незначних впливів різних факторів у таких людей може наступити раптова смерть.

3. **Гіпоплазія тимуса** характеризується відсутністю поділу на кіркову і мозкову речовину. Ретикулоепітелій відсутній або утворює нечисленні тимічні тільца; лімфоцитів дуже мало. Гіпоплазія тимуса, яка нерідко поєднується з недорозвитком периферичної лімфоїдної тканини, типова для комбінованого імунного дефіциту і дефіциту клітинного імунітету.

Зміни периферичної лімфоїдної тканини, які виникають при порушеннях імуногенезу.

Найбільш характерні зміни периферичної лімфоїдної тканини при антигенній стимуляції і спадковій її недостатності.

1. При **антигенній стимуляції** (сенсibilізації) організму зміни периферичної лімфоїдної тканини виражаються макрофагальною реакцією, гіперплазією ретикулярних тканин і лімфоцитів з наступною їх

плазмоцитарною трансформацією. Особливо яскраві зміни при антигенній стимуляції проявляються в лімфатичних вузлах (перш за все регіонарних до місця надходження антигена) і селезінці. *Лімфатичні вузли* збільшуються, стають повнокровними і набряклими. В їх кірковому шарі, світлих центрах фолікулів і мозковому шарі з'являється велика кількість плазмобластів і плазматичних клітин. Вони витісняють лімфоцити, спостерігається утворення великої кількості макрофагів. *Селезінка* збільшується, виглядає повнокровоною, на її розрізі добре видно великі фолікули. Спостерігається ретикулярна гіперплазія і плазматизація як червоної пульпи, так і особливо фолікулів селезінки. В червоній пульпі поряд з плазмобластами багато макрофагів.

2.Спадкова недостатність периферичної лімфоїдної тканини характеризується змінами як селезінки, так і, особливо, лімфатичних вузлів. В *селезінці* розміри фолікулів значно зменшені, світлі центри і плазматичні клітини відсутні. В лімфатичних вузлах відсутні фолікули і кірковий шар (В-залежні зони), збережений лише прикірковий шар (Т-залежна зона). Ці зміни характерні для спадкових імунодефіцитних синдромів, пов'язаних з дефектом гуморального імунітету.

Механічний захист. Нормальна шкіра і епітеліальні покриви слизових оболонок утворюють простий і досить ефективний бар'єр на шляху інвазії патогенних збудників. У більшості випадків у слизових оболонках присутні механізми, що полегшують звільнення від таких збудників. До них відносяться рух стінок органів, що вистилають епітелієм, наприклад, при кашлі, чханні і блювоті, а також постійний рух слизу в дихальних шляхах в проксимальному напрямку, що забезпечується роботою війок респіраторного епітелію. У кишечнику подібна функція реалізується за допомогою перистальтики. Нарешті, ток стерильною сечі сприяє очищенню сечових шляхів, а струм слізної рідини - очищенню очей.

Гуморальні механізми. Рідини, що виробляються більшістю тканин організму, містять фактори, здатні вбивати або гальмувати ріст патогенних збудників.

Нот, кров, слізна рідина, слина і секреторні продукти кишечника багаті ферментом лізоцимом, полиаминами та іншими антибактеріальними субстратами. Захисні білки, наявні в крові та інших рідких середовищах організму, містять компоненти комплементу, С-реактивний білок і інтерферони. Крім того, до складу кишкових секреторних продуктів входять такі фактори, що володіють неспецифічними імунними властивостями, як шлунковий сік, панкреатичні ферменти і солі жовчних кислот. Їх наявність робить неприйнятною для збудників місцеву навколишнє середовище. У багатьох збудників є механізми подолання захисних бар'єрів.

Клітинні механізми. Безліч типів клітин бере участь в механізмах неспецифічного імунітету: поліморфноядерні лейкоцити (нейтрофільні, базофільні та еозинофільні), мононуклеарні фагоцити, гладкі клітини і природні кілери (NK).

Клітини системи мононуклеарних фагоцитів широко поширені в тканинах. Залежно від органної приналежності вони мають різні назви: в сполучній тканині і лімфоїдній системі - гістіоцити, в печінці - купферовські клітини, в легенях - альвеолярні макрофаги, в головному мозку - клітини мікроглії, в ниркових клубочках - мезангіоцити, в інших тканинах - макрофаги. Лейкоцити і макрофаги здатні поглинати і знищувати збудників. NK-клітини становлять субпопуляцію лімфоцитів. За допомогою неспецифічних механізмів вони здатні знищувати клітини організму господаря, інфіковані яким-небудь збудником.

Специфічна імунна відповідь забезпечується лімфоцитами. Антитіла виробляються В-лімфоцитами, а клітинні імунні реакції реалізуються за допомогою Т-лімфоцитів. Зазначені лімфоцити часто іменують В- і Т-клітинами. Лімфоцити розвиваються в кістковому мозку із загальної клітини-попередника. Далі відбувається диференціювання (дозрівання) або в тканині кісткового мозку (В-клітини), або в тимусі (Т-клітини). Ці органи позначають як первинні лімфоїдні органи. І гуморальний, і клітинний імунні відповіді потребують єдиному спочиваючому, або "незайманому", лімфоцит для зв'язування з єдиною в своєму роді антигенної детермінантою. Таке зв'язування відбувається за допомогою специфічного рецептора, після чого лімфоцит дає початок ідентичним дочірнім клітинам, що зберігає антигенну специфічність первісного попередника. Сумарно ці нові клітини-нащадки складають клон. Саме завдяки клональній проліферації без втрати специфічності імунна відповідь може бути швидко посилений. Розвиток Т- і В-клітинних клонів являє собою складний процес проліферації і диференціювання, який призводить до виникнення популяції комітіруючих (визначальних) ефекторних елементів.

Їх функція полягає в доведенні лімфоцитів до здатності до майже повної ліквідації антигену. В системі В-лімфоцитів такими ефекторними елементами є плазматичні клітини, а в системі Т-лімфоцитів - цитотоксичні Т-клітини і Т-клітини, що беруть участь в реакціях гіперчутливості. При Т-клітинній диференціюванні виробляються лімфоцити, що володіють регуляторними функціями - хелперні і супресорні Т-клітини ("допомагають" і "пригнічують"). Крім того, клональна проліферація Т- і В-клітин призводить до виникнення популяцій антигенспецифічних клітин пам'яті. Їх функція полягає в забезпеченні вторинної імунної відповіді. Клітинні механізми, початківці

свою роботу в ході і після розпізнавання антигену, реалізуються під вторічнихлімфоїдних органах, лімфатичних вузлах, селезінці, піднебінних мигдаликах, пейєрових бляшках тонкої кишки і лімфатичному апараті червоподібного відростка сліпої кишки. Різні відділи лімфоїдної системи в даний час не слід розглядати окремо, тому що між ними існує постійний обмін лімфоїдними клітинами, який підвищує ймовірність зустрічі з антигеном у невеликої кількості антигенспецифічних лімфоцитів, що знаходяться в будь-якій частині організму. Шляхи спеціалізованої рециркуляції. Лим-фоїдние тканини, розташовані в слизових оболонках, не тільки утворюють самостійний відділ імунної системи, але і характеризуються своїми, властивими тільки їм шляхами рециркуляції лімфоцитів. В- або Т-клітини, активовані в пейєрових бляшках або брижових лімфатичних вузлах, мають виборчої здатністю мігрувати в слизову оболонку кишечника, в той час як лімфобластів з інших лімфоїдних органів такою здатністю не володіють. Незважаючи на те, що ця обставина полегшує розміщення IgA-детермінованих В-клітин в місцях їх впливу в кишкової стінки, у виборчій міграції беруть участь і Т-клітини. Тому вона не є IgA-детермінованою.

Форма імунної відповіді залежить від природи антигену, його дози, шляху проникнення в організм, а також від генетичної конституції індивідуума. Шляхи надходження антигену в організм. Такі шляхи впливають на імунну відповідь і з якісною, і з кількісною сторони. Можливо, це обумовлено відмінностями у додаткових клітин, зустрічаючих антиген і беруть участь в його уявленні. Підшкірний, внутрішньом'язовий і внутрішньошкірний шляхи надходження, як правило, супроводжуються сильно вираженими імунними відповідями, в той час як внутрішньовенне потрапляння (або введення) антигену зазвичай викликає слабку відповідь утворення антитіл і специфічну імунологічну толерантність. Невеликі обсяги розчинних антигенів, що надходять через рот, але уникають руйнування травними соками і тому всмоктуваних, як правило, теж викликають імунологічну толерантність. Однак живі організми і антигени з щільних частинок стимулюють активні імунні відповіді при попаданні на поверхню слизових оболонок. Такі імунні реакції зазвичай обмежені поверхнею слизової оболонки, яка першою зустрічає антиген, в той час як парентерального шлях потрапляння антигену рідко викликає розвиток імунітету в слизових оболонках. Доза вводиться антигену.

Чим вище доза антигену, що потрапляє в організм, тим сильніше імунна відповідь. Однак дуже низькі або, навпаки, занадто великі дози антигену можуть призводити до імунологічної толерантності.

Роль генетичної конституції людини. Різноманітність специфічних імунних відповідей, які можуть спостерігатися у індивідуума, залежить від ряду генетично детермінованих факторів. Останні включають в себе різні

антигензв'язуючих сайти, наявні і на молекулах антитіл, і на рецепторах клітинної поверхні Т-клітин. Імунітет до багатьох патогенних збудників також може бути детермінований генами, контролюючими неспецифічні імунні чинники, наприклад, фагоцитарну і расщепляющую функції макрофагів. Крім того, гени специфічної імунної відповіді (Ir-гени), що локалізуються всередині головного комплексу гістосумісності на хромосомі 6, хоча і не кодують антигензв'язуючих сайти антитіл або Т-клітин, але впливають на уявлення антигенів цим клітинам. Головний комплекс гістосумісності (ГКГС) включає в себе ряд генів, що кодують групу високополіморфних глікопротеїнов плазмолемми. У людини ці гени називаються лейкоцит-асоційованими, або HLA-антигенами. Вони відіграють центральну роль в імунній розпізнаванні. Комплекс генів HLA з районів класів I і II кодує білки, що відповідають за розпізнавання антигену, а білки, які кодуються генами району класу III, мають відношення до ефекторного плечу імунної відповіді і тканинному відповіді на пошкодження.

Гуморальний імунітет. Попадання в організм людини раніше невідомого антигена, призводить до первинного антитільної відповіді. Під час такої відповіді, приблизно через 7 днів після потрапляння антигену, в крові з'являється невелика кількість специфічних антитіл IgM, а через два тижні - висока концентрація антитіл, в основному класу IgG. Повторне попадання того ж антигену в організм у більш віддалений термін призводить до вторинного або анамнестичної відповіді (відповіді пам'яті). У цьому випадку відразу з'являються великі кількості специфічного IgG. Такий вторинний відповідь розвивається приблизно через три-чотири дні і може тривати протягом декількох тижнів. Вироблення антитіл залежить від проліферації і дифференціювання В-клітин. Антитіла, що циркулюють в кровотоці, виробляються в основному плазматичними клітинами селезінки, кісткового мозку і лімфатичних вузлів. Однак зазначені клітини виявляються також в лімфатичних утвореннях слизових оболонок і в зоні запалення.

Іноді імунологічна реакція може бути спрямована на антигени, які самі по собі не викликають імунної відповіді (неспецифічні антигени). При взаємодії такого антигена (алергена) з факторами імунітету виникають патологічні реакції (реакції підвищеної чутливості).

Реакції підвищеної чутливості – це місцеві імунні (алергічні) реакції, які здійснюються в сенсibilізованому організмі.

Виділяють п'ять механізмів, з якими пов'язані реакції підвищеної чутливості.

Перший механізм пов'язаний з алергічними антитілами, або реагінами (Ig E), які фіксуються на поверхні клітин (лаброцити, базофіли). Викид медіаторів при приєднанні антитіл з клітиною призводить до розвитку гострого запалення – анафілактичних реакцій негайного типу.

Другий механізм представлений цитотоксичною і цитолітичною дією на відповідні клітини циркулюючих антитіл і (або) комплементу – цитотоксичні реакції.

Третій механізм пов'язаний з токсичною дією на клітини і тканини циркулюючих імунних комплексів, що призводить до активізації компонентів комплементу і розвитку гострого запалення – реакції токсичних імунних комплексів.

Четвертий механізм зумовлений дією на тканини ефektorних клітин – лімфоцитів-кіллерів і макрофагів. Розвиваються цитоліз, зумовлений лімфоцитами, і запальна реакція.

П'ятий механізм – гранульоматоз.

Таким чином, одні імунологічні механізми є проявом гуморального імунітету (антитіла, компоненти комплементу, циркулюючі комплекси антиген-антитіло), інші – клітинного імунітету (лімфоцити, макрофаги). Це обумовлює характер реакцій підвищеної чутливості і принципи їх класифікації.

Реакції, пов'язані з імунопатологічними механізмами, які є проявом гуморального імунітету, називають реакціями підвищеної чутливості негайного типу, а пов'язані з імунопатологічними механізмами, які є проявом клітинного імунітету – реакціями підвищеної чутливості сповільненого типу. Крім того, виділяють реакції трансплантаційного імунітету (реакції відторгнення)

1. Реакція підвищеної чутливості негайного типу (ПЧНТ).

Для цієї реакції характерна морфологія гострого імунного запалення, якому властиві швидкий розвиток, переважання альтеративних і судинно-ексудативних змін, повільний перебіг репаративних процесів. Крайнім виразом альтерації є характерний для ПЧНТ фібриноїдний некроз, а щодо судинно-ексудативних реакцій, то для ПЧНТ найбільш характерним є фібринозний або фібринозно-геморагічний ексудат.

В патології людини ПЧНТ становить сутність багатьох бактеріальних інфекцій, алергічних захворювань і процесів, перебігаючи з переважанням альтеративних або судинно-ексудативних змін. Прояви ПЧНТ з переважанням альтерації (казеозний некроз) постійні при туберкульозі, сифілісі, вони лежать в основі судинних змін (фібриноїдний некроз) при гломерулонефриті. Судинно-ексудативні прояви ПЧНТ яскраво виражені при крупозній пневмонії; до них належать полісерозити і артрити при ревматизмі, туберкульозі та інших хворобах.

На реакції ПЧНТ подібні так звані реагінові реакції, тобто реакції, в яких беруть участь алергічні антитіла, або реагіни (Ig E), фіксовані на клітинах. Вони вирізняються поверхневою альтерацією клітин і тканин, що пояснюється відсутністю участі комплементу і переважанням судинно-ексудативних змін, пов'язаних з масивною дегрануляцією лаброцитів і викидом гістаміну. Прикладом реагінової реакції можуть бути зміни при atopічній бронхіальній астмі

2. Реакція підвищеної чутливості сповільненого типу (ПЧСТ).

В цій реакції беруть участь два види клітин - сенсibiliзовані лімфоцити і макрофаги. Лімфоцитарна і макрофагальна інфільтрація у вогнищі імунного конфлікту є виразом хронічного імунного запалення, яке лежить в основі ПЧСТ

До клініко-морфологічних проявів ПЧСТ належать: реакцію туберкулінового типу в шкірі у відповідь на введення антигену, контактний дерматит (контактну алергію), аутоімунні хвороби, імунітет при багатьох вірусних і деяких бактеріальних (туберкульоз, бруцельоз, туляремія) інфекціях. До ПЧСТ можуть бути віднесені гранульоми, характерні для специфічного запалення (при туберкульозі, сифілісі, лепрі)

3. Прояви трансплантаційного імунітету представлені реакцією організму реципієнта на генетично чужорідний трансплантат донора, тобто реакцією відторгнення трансплантата. Антигени трансплантата індукують вироблення специфічних антитіл, які циркулюють в крові, і продукцію сенсibiliзованих лімфоцитів (Т-лімфоцитів-кілерів), які здійснюють клітинну інвазію трансплантата. Основу роль в реакції відторгнення відіграють сенсibiliзовані лімфоцити. Тому, прояви трансплантаційного імунітету подібні до реакцій підвищеної чутливості сповільненого типу.

Питання для самоперевірки:

1. Дайте визначення поняття: реакція підвищеної чутливості.
2. Дайте приклади реакції негайного і сповільненого типу.
3. Первинні імунодифецитні синдроми.
4. Вторинні імунодефeцитні синдроми.
5. Дайте визначення поняття імунопатологічні процеси.
6. Сутність і значення імунопатологічних процесів.
7. Назвіть центральні і периферичні органи імуногенезу.

Лекція №10.

Аутоімунні хвороби. Імунодефіцитні стани. Синдром набутого імунодефіциту (СНІД).

ПЛАН.

1. Патогенез аутоімунних захворювань.
2. Функції імунної системи.
3. Ознаки аутоімунних захворювань.

4. Етіологія, патогенез та профілактика СНІДу.

Аутоімунні хвороби. Це група захворювань, основним механізмом розвитку яких є реакція аутоантитіл і сенсibilізованих лімфоцитів проти нормальних антигенів власних тканин.

В основі розвитку аутоімунних захворювань лежить агресія аутоантитіл, циркулюючих імунних комплексів, які містять аутоантигени, і ефекторних імунних клітин (Т-лімфоцитів-кілерів) по відношенню до антигенів власних тканин організму. Тому аутоімунні хвороби називають також аутоагресивними.

Серед етіологічних чинників ведуче значення надається хронічній вірусній інфекції і генетичним порушенням.

В основі патогенезу аутоімунізації можуть лежати три різних механізми: 1) порушення фізіологічної ізоляції органів і тканин, по відношенню до яких імунологічна толерантність відсутня (тканина очного яблука, щитоподібна залоза, яєчка, наднирники, головний мозок і нерви); 2) первинні порушення в імунокомпетентній системі, які призводять до втрати здатності розрізняти “свої” і “чужі” антигени; 3) поява в організмі нових, чужорідних антигенів.

По механізму розвитку аутоімунізації розрізняються три групи аутоімунних захворювань. В *першу групу* входять: аутоімунний тиреоїдит, енцефаломієліт, поліневрит, розсіяний склероз, “ідіопатична” Аддісонова хвороба, асперматогенія, симпатична офтальмія. Це – *органоспецифічні* аутоімунні хвороби, виникнення яких провокує інфекція, особливо вірусна, хронічне запалення та інші фактори. Аутоімунізація розвивається у зв’язку з пошкодженням фізіологічних бар’єрів імунологічно відокремлених органів, що дозволяє імунній системі реагувати на їх незмінні антигени виробленням аутоантитіл і сенсibilізованих лімфоцитів. В результаті тканина органів інфільтрується лімфоцитами, паренхіматозні елементи гинуть, в фіналі розвивається склероз.

До *другої групи* аутоімунних захворювань належать: ревматизм, системний червоний вовчук, ревматоїдний артрит, системну склеродермію, дерматоміозит. Ведучими при цих *органонеспецифічних* аутоімунних захворюваннях є порушення контролю імунологічного гомеостазу лімфоїдною системою, які можуть виникати у зв’язку з генетичними факторами, вірусною і бактеріальною інфекцією, дією радіації.

В *третю групу* аутоімунних захворювань включають: певні форми гломерулонефриту, гепатиту, хронічного гастриту і ентериту, цироз печінки, опікову хворобу, агранулоцитоз, медикаментозну алергію, алергічні анемії. Появу аутоантигенів при цих захворюваннях пов’язують зі зміною антигенних властивостей тканин і органів – денатурацією тканинних білків при опіку, опроміненні, травмі, хронічному запаленні, вірусній інфекції. Аутоімунізація в цих умовах обумовлює не виникнення

захворювання, а прогресування характерних для нього локальних (органних) змін.

Як видно з викладеного, до аутоімунних хвороб слід відносити лише захворювання першої і другої груп. Аутоімунізація при захворюваннях третьої групи не є їх основним змістом. Виникаючи вторинно у зв'язку з основним процесом, аутоімунізація в таких випадках обумовлює прогресування хвороб. Такі захворювання прийнято називати в останній час не аутоімунними, а хворобами з аутоімунними порушеннями. Різні ефекторні функції, зараховують до клітинно-опосередкованого імунітету, підпорядковані Т-клітинам, які відіграють центральну роль у регуляції специфічної імунної відповіді і забезпечують стимуляцію багатьох неспецифічних механізмів запалення. На Т-клітини припадає близько 70% лімфоцитів периферичної крові.

Існують дві основні групи ефекторних Т-клітин: цитотоксичні Т-лімфоцити (CTL), безпосередньо лизують відповідні клітини-мішені, здатні до знищення деяких злоякісних пухлин і трансплантатів, а також Т-клітини, що опосередковують відповіді гіперчутливості уповільненого типу. Відповіді гіперчутливості уповільненого типу здійснюються за допомогою вироблення розчинних медіаторів і цитокінів, які сприяють поповненню і активації клітин неспецифічного запального відповіді, насамперед макрофагів. Реакції гіперчутливості уповільненого типу надзвичайно важливі при захисті від всіляких збудників, схильних до внутрішньоклітинного паразитування, а також при відторгненні трансплантатів та аутоімунних реакціях. Є, щонайменше, дві групи регуляторних Т-клітин. Хелперні Т-лімфоцити допомагають у виробленні антитіл у відповідь на вплив більшості антигенів. Супресорні Т-клітини необхідні для запобігання аутоімунних реакцій і регуляції загального рівня і стійкості захисних імунних відповідей.

Розпізнавання антигену Т-клітинами. Незважаючи на те, що розпізнавання антигену за допомогою ГКГС і Т-клітинного рецептора дає первісний стимул для активації Т-лімфоцитів, цього ще недостатньо, щоб викликати їх проліферацію. Розмноження Т-лімфоцитів вимагає наявності певних неспецифічних коstimулюючих факторів. Деякі з таких факторів (цитокінів), зокрема інтерлейкін-1 (ІЛ-1), виробляються антигенпредставляючими клітинами після взаємодії з Т-лімфоцитами. Антигенпредставляючі клітини експресують антигени ГКГС класу II і здатні поглинати і обробляти складні антигени. Серед антигенпредставляючих клітин найкраще охарактеризовані інтердигітуючі дендритні клітини, які виявляються в Т-клітинних зонах лімфатичних органів. Подібні дендритні клітини макрофагальної природи виявлені і в інших тканинах. Одним з найбільш вивчених типів дендритних елементів є клітина Лангерганса епідермісу. Дендритні клітини є не єдині антигенпредставляючі елементи, здатні до активації Т-хелперів. За певних обставин макрофаги самі можуть діяти як антигенпредставляючі

клітини. Оскільки макрофаги експресують молекули ГКГС класу II після активації медіаторами Т-клітин, наприклад, гамма-інтерферону, подання антигену на їх поверхні відбувається, головним чином, у вогнищах хронічного запалення. В-клітини теж здатні представляти антиген Т-хелперів. Це може мати істотне значення для індукції первинної імунної відповіді. В результаті, подання В-лімфоцитами специфічного антигену СВ4 + Т-хелперів оцінюється як в тисячі разів більш ефективно, ніж уявлення інших неспецифічних антигенів. Подальше зв'язування рецептора CD28 на Т-клітинах посилює костимулюючу функцію.

У СВ4 + Т-клітин така послідовність подій швидко викликає синтез безлічі медіаторів, які продовжують процес стимуляції. Найбільш важливим з цих медіаторів вважається інтерлейкін (ІЛ) 2 - фактор росту Т-лімфоцитів. Він необхідний для реплікації і завершення диференціювання Т-лімфоцитів. Проліферація Т-супресорів також регулюється ІЛ-2. Проте лише невелика частина цих клітин здатна виробляти цей цитокін. Тому для проліферації і диференціювання зазначених клітин потрібна наявність CD4 Т-лімфоцитів, що секретують ІЛ-2.

В імунній відповіді Т-лімфоцити відіграють двояку роль: ефекторну і імунорегуляторну. Ефекторні Т-клітини, що визначають клітинно-опосередковану імунну відповідь, поділяються на цитотоксичні Т-лімфоцити і Т-лімфоцити, що виробляють цитокіни (Т-клітини, що у гіперчутливості уповільненого типу). Цитотоксичні Т-клітини (CTL) являють собою популяцію повністю диференційованих, антигенспецифічних Т-лімфоцитів, функція яких полягає в реалізації антигенспецифічного лізису клітин-мішеней шляхом безпосереднього міжклітинного контакту. Ці CTL найчастіше містять нечисленні цитоплазматическіе гранули і, як правило, але не завжди, відносяться до Т-клітинам (тип CD8 + ГКГС класу I). Завдяки експресії ГКГС класу I на всіх клітинах, що містять ядра, і здібності ГКГС зв'язуватися з ендогенно синтезованими пептидами CD8 +, цитотоксичні Т-лімфоцити виконують важливі захисні функції при вірусних інфекціях. Більше того, оскільки багато вірусні антигени, розпізнавані CTL, синтезуються на ранніх стадіях вірусної реплікації, елімінація інфікованих клітин може відбуватися до звільнення і виділення інфікуючого вірусу. Менш вивченою, але теж важливою представляється роль CTL у відторгненні трансплантата і звільнення від бактеріальних і паразитарних патогенних збудників. Реакції гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) і Т-лімфоцити, які беруть в них участь, відносять до другого компонента клітинно-опосередкованого імунітету. Різні види реакцій ГЗТ будуть описані в цій лекції, а в цьому розділі обговорюються найважливіші їх механізми і роль Т-лімфоцитів.

У більшості випадків місцева реакція ініціюється популяцією Т-лімфоцитів типу CD4 + ГКГС класу II. Найважливішою функцією цих клітин є виділення безлічі цитокінів, які доповнюють і активують функції

інших клітин запального інфільтрату: макрофагів, еозинофілів, базофілів і тучних клітин. Найбільш вивченим з цитокінів є гамма-інтерферон (ІФН-у). Він потрібен для реалізації ефективного клітинно-опосередованого імунної відповіді. ІФН-у активує макрофаги, стимулюючи тим самим їх фагоцитарну активність, підвищує експресію молекул ГКГС класу II і стимулює вироблення інших запальних цитокінів, включаючи ІЛ-1, фактор некрозу пухлини α (ФНО α) і ІФН- α / β . В результаті ІФН-у підсилює не тільки запальні і антимікробні функції макрофагів, а й стимулює їх здатність до обробки та поданням антигенів Т-клітинам. ІФН-у викликає також факультативну експресію антигенів ГКГС класу II на тканинних клітинах і володіє протівірусними і антипроліферативними властивостями. Біологічна роль ГЗТ пов'язана із захистом від стійких інфекцій і мікробів, здатних розмножуватися усередині фаголізосом макрофагів. Продукція цитокінів лежить в основі здатності невеликого числа антигенспецифічних Т-клітин індукувати запальну відповідь, спрямований проти обмежених кількостей антигену, "вислизає" від лізосом. Проте сильна активація таких неспецифічних імунних механізмів таїть у собі ризик небажаних тканинних ушкоджень уже в процесі первісного захисного відповіді.

Природні кілери (NK) в ході клітинно-опосередкованих відповідей теж здатні виявляти цитотоксичну активність. NK-клітини є лімфоцити середнього розміру, що містять цитоплазматичні гранули. Ці клітини раніше називали "великими гранулярними лімфоцитами". Через відсутність у них найбільш типових маркерів Т- і В-клітин їх відносять до групи нульових клітин (або "ні Т-, ні В-клітинних лімфоцитів", null cells). NK реалізують той же механізм, що і CTL. Цитотоксичність NK не обмежена ГКГС і не є антигенспецифічною. Кілерні вплив NK залежить від розпізнавання ними групи антигенів диференціювання. Ці антигени можуть мати велике значення в якості бар'єру, що стоїть в першій лінії імунного нагляду, спрямованого проти вірусних інфекцій. Вони можуть служити як неспецифічних регуляторів лімфо- і гемопоезу. Таким чином, NK являють собою третю популяцію лімфоцитів. Виділяють ще одну лінію кілерних клітин (K), що представляють собою популяцію, споріднену NK і теж относимую до нульових лімфоцитів. К-клітини мають Fc-рецепторами і забезпечують кілерні дію за допомогою антителозависимих механізмів. Для відтворення ефективного антитільної відповіді необхідний тісний контакт між специфічними Т-хелперами і В-клітинами.

Однією з головних функцій імунної системи є захист від згубних впливів патогенних збудників. Імунну відповідь контролюється також з метою запобігання прогресуючого пошкодження тканин. При порушенні зазначеного контролю в організмі можуть розпочати роботу негативні регуляторні механізми.

Стабільна специфічна несприйнятливність організму до власних тканин відноситься до імунологічної толерантності. Нездатність відповідати на впливи аутоантигенів лежить в основі запобігання аутоімунних хвороб. Така "ауто толерантності" залежить насамперед від клональної селекції аутореактивних Т-клітин в тимусі плода. "Нерозділене" аутореактивних В-клітин теж може бути частиною феномена ауто толерантності. Здатність імунної системи до розвитку придбаної толерантності такого типу необхідна для запобігання реакцій гіперчутливості під час первісного захисного відповіді на вплив патогенного агента. Організму вигідніше ставати толерантною до деяких типів чужорідних антигенів, ніж проявляти імунологічну реактивність до них. Наприклад, прийом через рот розчинних білкових антигенів іноді викликає оральну толерантність, оскільки імунна відповідь на харчові антигени міг би спровокувати небажані реакції гіперчутливості на повторні контакти з антигенами.

Імунодефіцитні синдроми є крайнім проявом недостатності імунної системи. Вони можуть бути *первинними*, обумовленими недорозвитком (гіпоплазія, аплазія) імунної системи - спадкові і вроджені імунодефіцитні синдроми, або *вторинними*, які виникають в зв'язку з хворобою або певним лікуванням, - набуті імунодефіцитні синдроми.

Первинні імунодефіцитні синдроми можуть бути вираженням недостатності: 1) клітинного і гуморального імунітету; 2) клітинного імунітету; 3) гуморального імунітету.

Синдроми недостатності клітинного і гуморального імунітету називають *комбінованими*. Вони зустрічаються у дітей і новонароджених, успадковуються по аутосомно-домінантному типу. При цих синдромах виявляють гіпоплазію ік тимуса, так і периферичної лімфоїдної тканини, що і обумовлює дефект клітинного і гуморального імунітету. У зв'язку з цим у таких дітей часті інфекційні захворювання, які мають рецидивуючий перебіг і дають важкі ускладнення (пневмонія, менінгіт, сепсис), спостерігається затримка фізичного розвитку. При комбінованих імунодефіцитних синдромах часто виникають вади розвитку і злоякісні мезенхімальні пухлини.

Синдроми недостатності клітинного імунітету в одних випадках успадковуються (по аутосомно-домінантному типу), в інших є вродженими. Крім агенезії чи гіпоплазії тимуса і Т-залежних зон периферичної лімфоїдної тканини, що зумовлює дефіцит клітинного імунітету, для цих синдромів характерні множинні вади розвитку. Діти гинуть від вад розвитку або від ускладнень інфекційних захворювань.

Синдроми недостатності гуморального імунітету мають спадкову природу. Хворіють діти перших п'яти років життя. Розвиваються тяжкі бактеріальні інфекції з переважанням гнійно-деструктивних процесів в бронхах і легенях, шлунково-кишковому каналі, шкірі, ЦНС, які нерідко закінчуються сепсисом.

Вторинні (набуті) імунодефіцитні синдроми виникають у зв'язку з хворобою чи певним видом лікування; зустрічаються вони, як правило, у дорослих.

Серед захворювань, які призводять до розвитку вторинної недостатності імунної системи, найбільш часті лейкози, злоякісні лімфоми (лімфогранулематоз), тимома, вірусні інфекції, саркоїдоз. При цих захворюваннях виникає недостатність гуморального і клітинного імунітету в результаті дефекту популяції як В-, так і Т-лімфоцитів.

Серед видів лікування, які призводять до вторинної недостатності імунної системи, найбільше значення мають променева терапія, застосування кортикостероїдів та імунодепресантів, тимектомія і ряд інших.

Розрізняють три основні ознаки аутоімунних захворювань:

- 1) наявність аутоімунної реакції;
- 2) наявність клінічних та експериментальних даних про первинний патогенетическом значенні такої реакції;
- 3) відсутність інших певних причин хвороби.

Зустрічаються аутоімунні хвороби, при яких дія аутоантитіл спрямоване проти єдиного органу або тканини. Наприклад, при тиреоїдиті Хашимото (зобі Хашимото) антитіла абсолютно специфічні для щитовидної залози. При системний червоний вовчак аутоантитіла реагують з складовими частинами ядер різних клітин. Різноманітність антитіл призводить до поширених пошкоджень.

При синдромі Гудпасчера, наприклад, антитіла проти базальної мембрани легень і нирок викликають пошкодження тільки в цих органах. Імунологічна толерантність - це стан, при якому імунна відповідь на специфічний антиген не розвивається. Стан толерантності пояснюється наявністю трьох механізмів: клональної делеції, клональної анергії і периферичної супресії.

Аутоімунні хвороби

При клональної делеції відсутні саморегулюючі Т- і В-лімфоцити. При клональної анергії спостерігається пролонгована або необоротна функціональна інактивація лімфоцитів, викликана контактом з антигеном. Клональної делеція і анергія є первинними механізмами ауто толерантності (толерантності до антигенів власного організму). Однак існують і додаткові механізми, наприклад, периферична супресія. Супресорні Т-лімфоцити можуть гальмувати аутореактивних, секретуючи цитокіни, що знижують інтенсивність імунної відповіді.

В патогенез аутоімунізації залучені імунологічні, генетичні та вірусні фактори, які взаємодіють за допомогою складних механізмів, які поки погано вивчені.

1. Обхідний шлях толерантності Т-хелперів. Толерантність до аутоантигенів часто пов'язана з клональною делецією або анергією специфічних Т-лімфоцитів у присутності повністю компетентних гаптен-специфічних В-лімфоцитів. Однак толерантність може бути порушена за допомогою одного з наступних механізмів: модифікації молекули або молекулярної мімікрії.

Модифікація молекули. Якщо потенційно слабка аутоантиген детермінанта (гаптен) зв'язується з новим носієм, то вона може бути розпізнає нетолерантними Т-лімфоцитами як чужорідна. Кооперація видозмінених гаптенів з гаптен-специфічними В-лімфоцитами призводить до утворення аутоантитіл.

Молекулярна мімікрія. Деякі інфекційні агенти перехресно реагують з тканинами людини. Утворене в результаті антитіло може пошкоджувати тканини, що мають перехресно-реагуючі детермінанти. Тому ревматичні захворювання серця іноді розвиваються слідом за стрептококовою інфекцією, тому що антитіла до стрептококової білку М перехресно реагують з М-протеїном в антисарколемальних серцевого м'яза.

2. Поліклональна активація лімфоцитів. У тих випадках, коли толерантність підтримується за допомогою клональної анергії, розвивається поліклональна (антиген-неспецифічна) активація В-лімфоцитів. Найкраще досліджені бактеріальні ліпополісахариди (ендотоксини), які можуть індукувати лімфоцити мишей *in vitro* до утворення антитіл проти ДНК, тимоцитів та еритроцитів.

3. Дисбаланс Т-супресорів і Т-хелперів. Зниження функціональної активності Т-супресорів сприяє розвитку аутоімунитету і, навпаки, надмірна активність Т-хелперів може викликати підвищення продукції аутоантитіл В-лімфоцитами. Наприклад, при системний червоний вовчак спостерігається порушення функціонування або зменшення кількості (іноді те й інше одночасно) Т-супресорів. Активація Т-хелперів зустрічається у деяких хворих на системний червоний вовчак.

4. Поява секвестроване антигену. Будь аутоантиген, який повністю ізольований в процесі розвитку організму, розглядається як чужорідний, якщо потрапляє в кровотік і на нього розвивається імунна відповідь. Сперматозоїди, основний білок мієліну і Кристалін кришталика ставляться до таких антигенів. Наприклад, при травмі яєчок відбувається викид сперми в тканини, слідом за яким з'являються антитіла до сперматозоїдів. Цей механізм аутоімунних реакцій зустрічається лише в особливих випадках.

5. Генетичні чинники імунітету визначають частоту і природу аутоімунних захворювань. По-перше, існує сімейна схильність до деяких аутоімунних захворювань людини, таким як системний червоний вовчак, аутоімунна гемолітична анемія і аутоімунний тиреоїдит. По-друге, є зв'язок деяких аутоімунних захворювань з HLA, особливо молекул класу II головного комплексу гістосумісності (ГКГС).

Молекулярний аналіз молекул класу II ГКГС показав, що у більшості хворих на ревматоїдний артрит є аллель HLA-DR4 або HLA-DR1 або обидва цих аллеля.

Ці алелі мають спільну ділянку з чотирьох амінокислот, розташований в проміжку DR-молекули, пов'язаному з антигеном. Таким чином, зв'язок між ревматоїдним артритом і деякими DR-молекулами може бути пояснена здатністю цих DR-молекул зв'язувати артритогенний антиген. Якщо відповідний аллель ГКГС погано уявляє аутоантиген, то делеція відповідного аутореактивних клону Т-лімфоцитів може і не статися. Утім, хто успадкував такі молекули класу II ГКГС, підвищений ризик розвитку аутоімунітету.

6. Мікробні агенти в аутоімунітет. Різні мікроби, мікоплазми та віруси можуть бути залучені в розвиток аутоімунітету. По-перше, вірусні антигени і аутоантигени можуть зв'язуватися, утворюючи імуногенні одиниці. По-друге, деякі віруси, наприклад, вірус Епштейна-Барр, являють собою неспецифічні поліклональні В-лімфоцитарні міто- гени і можуть викликати утворення аутоантитіл. По-третє, вірусна інфекція може призвести до зниження функції супресорних Т-лімфоцитів.

Віруси і деякі мікроби, особливо бактерії, такі як стрептококи і клебсієли, можуть володіти епітопами, перехресно реагують з аутоантигенами. Деякі інфекційні агенти викликають сильну активацію і проліферацію CD4 Т-клітин. Цитокіни, утворені в цих умовах, порушують толерантність анергічних Т-лімфоцитів.

Всі імунодефіциту ділять на первинні, які майже завжди детерміновані генетично, і вторинні, пов'язані з ускладненнями інфекційних захворювань, порушенням всмоктуванням, старінням, побічними ефектами імуносупресії, опроміненням, хіміотерапією раку та іншими аутоімунними хворобами.

Первинні імунодефіцити є генетично детермінованими захворюваннями і вражають специфічний імунітет (гуморальний і клітинний) або неспецифічні механізми захисту господаря, обумовлені комплементом і клітинами (фагоцитами або природними кілерами). Хоча більшість імунодефіцитів зустрічається досить рідко, деякі з них, наприклад дефіцит IgA, досить-таки поширені, особливо у дітей. Зазвичай первинні

імунодефіциту проявляються у дітей у віковому інтервалі між 6 місяцями і 2 роками підвищеною чутливістю до рецидивуючим інфекційним захворюванням.

Агаммаглобулінемія Еру то на, пов'язана з Х-хромосою, є одним з найпоширеніших первинних імунодефіцитів і характеризується відсутністю сироваткових імуноглобулінів, хоча малі кількості IgG і можуть бути виявлені. Це захворювання пов'язане з Х-хромосою і зустрічається у осіб чоловічої статі. Важкі рецидивуючі інфекції починаються, зазвичай, у віці 8-9 міс, коли дитина перестає отримувати материнські імуноглобуліни. Найчастіше виявляються піогенні мікроорганізми (стафілококи), а хворі страждають рецидивними кон'юнктивітом, фарингіт, середній отит, бронхіт, пневмонію і шкірними інфекціями. З більшістю вірусних та грибкових інфекцій хворий справляється успішно, так як клітинний імунітет не порушений. Разом з тим існує особливий ризик розвитку ускладнень, пов'язаних з вакцинацією проти поліомієліту, енцефаліту, викликаного вірусами ЕСНО, а також пневмоцистної пневмонії. Персистуюча лямбліозна інфекція призводить до порушення всмоктування. При хворобі Брутона найчастіше розвиваються аутоімунні ураження. У половини дітей зустрічаються захворювання типу ревматоїдного артрити, а також системний червоний вовчак, дерматоміозит та інші аутоімунні захворювання. У цих пацієнтів, за винятком рідкісних випадків, відсутні В-лімфоцити. Пре-В-лімфоцити, що представляють собою великі клітини з IgM в цитоплазмі, але без імуноглобулінів на поверхні, виявляються в кістковому мозку в нормальних кількостях. Лімфатичні вузли і селезінка не мають центрів розмноження. У лімфатичних вузлах, селезінці, кістковому мозку і сполучної тканини відсутні плазматичні клітини. Піднебінні мигдалини особливо погано розвинені або рудиментарні. У той же час є нормальна кількість циркулюючих і тканинних Т-лімфоцитів, функція яких не змінена.

Загальний варіабельний імунодефіцит являє собою гетерогенну групу захворювань. Вони можуть бути вродженими чи набутими, спорадичними або сімейними (з непостійним типом успадкування). Спільною особливістю всіх пацієнтів є гіпогаммаглобулінемія, зазвичай пов'язана з недостатністю антитіл всіх класів, але іноді тільки IgG. На противагу агаммаглобулінії Брутона, більшість хворих має нормальну кількість В-лімфоцитів в крові і лімфоїдної тканини. Ці В-лімфоцити, однак, не можуть диференціюватися в плазматичні клітини. У більшості випадків дефект виражається в термінальній диференціювання В-лімфоцитів, внаслідок чого вони не можуть секретувати нормальні кількості імуноглобулінів навіть тоді, коли є хелперні Т-лімфоцити, а супресорні Т-лімфоцити відсутні.

Молекулярна основа аномальної диференціювання В-лімфоцитів може бути різною. У деяких хворих виникають мутації, які впливають на експресію імуноглобулінових генів, в інших - є дефектні В-лімфоцити, так само як і функціональні аномалії CD4 + Т - хелперів або CD8 + Т - супресорів. Причому кількість CD4 + Т - клітин може бути нормальним, але вони продукують знижене кількість інтерлейкіну (ІЛ) -2 і у-інтерферону. Так як цитокіни необхідні для секреції імуноглобулінів, ці дефекти Т-лімфоцитів призводять до гіпогаммаглобулінемії. У інших хворих проблема може полягати не у відсутності Т-лімфоцитів, а скоріше в абсолютному збільшенні кількості CD8 + Т-клітин, пригнічують секрецію антитіл нормальними В-лімфоцитами. Отримано дані про генетичну схильність до загального варіабельності імунодефіциту. Клінічно захворювання проявляється рецидивуючими інфекціями. Гістологічно спостерігається гіперплазія В-клітинних ділянок лімфоїдної тканини (лімфоїдних фолікулів в лімфатичних вузлах, селезінці і кишечнику). Крім бактеріальних, ці хворі страждають важкими ентеровірусною інфекцією, рецидивуючим герпесом та персистуючу діарею, викликану лямбліями. У них висока частота аутоімунних захворювань (близько 20%), включаючи ревматоїдний артрит, перніціозну і гемолітичну анемію. Ізольований дефіцит IgA дуже поширений. Для захворювання характерний низький рівень як сироваткового, так і секреторного IgA. Імунодефіцит може бути сімейним або придбаним після токсоплазмозу, кору і деяких інших вірусних інфекцій. Так як IgA є основним імуноглобуліном зовнішньої секреції, при його дефіциті порушується захист слизових оболонок і розвиваються інфекції дихальної, шлунково-кишкової та сечостатевої систем. Хворі нерідко страждають сино-пульмональною інфекціями (поєднання синуситів і пневмоній) і діареєю. У пацієнтів з дефіцитом IgA висока частота алергії респіраторного тракту і різних аутоімунних хвороб, особливо системного червоного вовчак і ревматоїдного артрити. Причина підвищеної частоти аутоімунних і алергічних захворювань невідома. Основною причиною цього імунодефіциту є дефект диференціювання В-лімфоцитів, які продукують IgA. У більшості хворих з селективним дефіцитом IgA є нормальна кількість IgA-позитивних В-лімфоцитів, однак, більшість з них експресують незрілий фенотип. Лише деякі з цих клітин здатні *in vitro* трансформуватися в IgA-плазматичні клітини. Сироваткові антитіла до IgA виявлені приблизно у 40% хворих. Синдром Ді Джорджі (гіпоплазія тимуса) - приклад селективного дефіциту Т-лімфоцитів, поява якого пов'язане з порушенням розвитку третього і четвертого глоткових кишень, що дають початок тимусу, околичітовідніе залозам, деяким світлим клітинам щитовидної залози і ультімобронхіальному бичка. Таким чином, у цих хворих повністю відсутнє клітинну імунну відповідь (через гіпоплазії або відсутності тимуса), розвиваються тетанія (відсутність околичітовідних залоз) і

вроджені дефекти серця і великих судин. Крім того, зовнішній вигляд рота, вух і особи можуть відрізнятися від ненормальних. Відсутність клітинного імунітету відбивається в низькому рівні циркулюючих Т-лімфоцитів і слабкому захисті проти деяких грибкових і вірусних інфекцій. У лімфоїдній тканини нормальна кількість плазматичних клітин, але тимус-залежні Паракортикальні зони лімфатичних вузлів і періартеріолярних оболонок в селезінці відсутні.

Рівні імуноглобулінів - у межах норми. Синдром Ді Джорджі не відноситься до числа генетично детермінованих захворювань, але, мабуть, є результатом внутриматочного пошкодження плоду на восьмому тижні вагітності. Важкі комбіновані імунодефіцитні захворювання характеризуються комбінованим В- і Т-лімфоцитарні дефектом. Хворі діти страждають від важких рецидивуючих інфекцій. Серед збудників слід виділити: *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, *Pseudomonas*, а також цитомегаловірус, вірус вітряної віспи та інші. Без пересадки кісткового мозку смерть настає в перші роки життя. В залежності від локалізації мутантного гена і природи генетичного дефекту розрізняють два типи успадкування: аутосомно-рецесивний і рецесивний, пов'язаний з Х-хромосомою. Приблизно у 40% хворих аутосомно-рецесивною формою захворювання відсутній фермент аденозиндеамінази, дефіцит якого веде до накопичення деоксіаміназіна і його похідних, особливо токсичних для незрілих лімфоцитів, в першу чергу, Т-лімфоцитів. Рідше при аутосомно-рецесивним типі цього захворювання зустрічається дефект активації Т-лімфоцитів. У цих хворих є нормальна кількість Т-лімфоцитів, однак існує дефіцит однією з декількох молекул, що беруть участь в активації цих клітин. Приблизно у 50% хворих зустрічається рецесивний тип спадкування, пов'язаний з Х-хромосомою. У цих хворих відбувається мутація, яка впливає на білок, що є рецептором для ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-7.

Характер морфологічних змін залежить від виду генетичного дефекту. При двох найбільш поширених формах імунодефіциту (відсутність аденозиндеамінази і мутація рецепторів) тимус маленький, позбавлений лімфоїдних клітин. В інших випадках лімфоїдна тканина гіпопластична з помітним зменшенням зон Т-лімфоцитів, а в деяких випадках Т- і В-зон.

Імунодефіцит з тромбоцитопенією і екземою (синдром Віскотта Олдріча) - рецесивное, пов'язане з Х-хромосомою захворювання, яке характеризується тромбоцитопенією, екземою, сприйнятливістю до рецидивуючої інфекції і рано закінчується смертю. Тимус морфологічно нормальний, однак спостерігається прогресуюче вторинне виснаження Т-лімфоцитів в периферичній крові та паракортикальній (тимус-залежних) зонах лімфатичних вузлів з одночасним зниженням клітинного імунітету. Рівень IgM в сироватці крові низький, проте рівень IgG нормальний. У хворих часто розвиваються злоякісні лімфоми.

Генетичний дефіцит системи комплементу описаний для всіх компонентів системи комплементу і двох її інгібіторів. Дефіцит компонентів комплементу, особливо C3, який необхідний як для класичного, так і альтернативного шляху його активації, викликає підвищену чутливість до інфекції патогенними бактеріями. Вроджений дефіцит C1q, C2 і C4 підвищує ризик розвитку імунокомплексних захворювань, наприклад, системного червоного вовчака. Відсутність інгібітора C1-естерази викликає неконтрольовану активацію C1-естерази з утворенням кініну C2. У цих хворих розвивається вроджений ангіоневротичний набряк, який характеризується місцевим набряком ураженої шкіри та слизових оболонок. Дефіцит компонентів класичного шляху (C5-8) призводить до рецидивуючим нейссеріальним (гонококковим, менінгококовим) інфекціям.

Всі імунодефіцити ділять на первинні, які майже завжди детерміновані генетично, і вторинні, пов'язані з ускладненнями інфекційних захворювань, порушенням всмоктування, старінням, побічними ефектами імуносупресії, опроміненням, хіміотерапією раку та іншими аутоімунними хворобами.

Первинні імунодефіцити є генетично детермінованими захворюваннями і вражають специфічний імунітет (гуморальний і клітинний) або неспецифічні механізми захисту господаря, обумовлені комплементом і клітинами (фагоцитами або природними кілерами). Хоча більшість імунодефіцитів зустрічається досить рідко, деякі з них, наприклад дефіцит IgA, досить-таки поширені, особливо у дітей. Зазвичай первинні імунодефіцити проявляються у дітей у віковому інтервалі між 6 місяцями і 2 роками підвищеною чутливістю до рецидивуючим інфекційним захворюванням.

Агаммаглобулінемія Брутона, пов'язана з X-хромосомою, є одним з найпоширеніших первинних імунодефіцитів і характеризується відсутністю сироваткових імуноглобулінів, хоча малі кількості IgG і можуть бути виявлені. Це захворювання пов'язане з X-хромосомою і зустрічається у осіб чоловічої статі. Важкі рецидивуючі інфекції починаються, зазвичай, у віці 8-9 міс, коли дитина перестає отримувати материнські імуноглобуліни. Найчастіше виявляються піогенні мікроорганізми (стафілококи), а хворі страждають рецидивними кон'юнктивітом, фарингіт, середній отит, бронхіт, пневмонію і шкірними інфекціями. З більшістю вірусних та грибкових інфекцій хворий справляється успішно, так як клітинний імунітет не порушений. Разом з тим існує особливий ризик розвитку ускладнень, пов'язаних з вакцинацією проти поліомієліту, енцефаліту, викликаного вірусами ЕСНО, а також пневмоцистної пневмонії. Персистуюча лямбліозна інфекція призводить до порушення всмоктування. При хворобі Брутона найчастіше розвиваються аутоімунні ураження. У половини дітей зустрічаються захворювання типу ревматоїдного артриту, а також системний червоний

вовчак, дерматоміозит та інші аутоімунні захворювання. У цих пацієнтів, за винятком рідкісних випадків, відсутні В-лімфоцити. Пре-В-лімфоцити, що представляють собою великі клітини з IgM в цитоплазмі, але без імуноглобулінів на поверхні, виявляються в кістковому мозку в нормальних кількостях. Лімфатичні вузли і селезінка не мають центрів розмноження. У лімфатичних вузлах, селезінці, кістковому мозку і сполучної тканини відсутні плазматичні клітини. Піднебінні мигдалини особливо погано розвинені або рудиментарні. У той же час є нормальна кількість циркулюючих і тканинних Т-лімфоцитів, функція яких не змінена.

Загальний варіабельний імунодефіцит являє собою гетерогенну групу захворювань. Вони можуть бути вродженими чи набутими, спорадичними або сімейними (з непостійним типом успадкування). Спільною особливістю всіх пацієнтів є гіпогаммаглобулінемія, зазвичай пов'язана з недостатністю антитіл всіх класів, але іноді тільки IgG. На противагу агамаглобулінемії Брутона, більшість хворих має нормальну кількість В-лімфоцитів в крові і лімфоїдної тканини. Ці В-лімфоцити, однак, не можуть диференціюватися в плазматичні клітини. У більшості випадків дефект виражається в термінальній диференціювання В-лімфоцитів, внаслідок чого вони не можуть секретувати нормальні кількості імуноглобулінів навіть тоді, коли є хелперні Т-лімфоцити, а супресорні Т-лімфоцити відсутні.

Молекулярна основа аномальної диференціювання В-лімфоцитів може бути різною. У деяких хворих виникають мутації, які впливають на експресію імуноглобулінових генів, в інших - є дефектні В-лімфоцити, так само як і функціональні аномалії CD4 + Т - хелперів або CD8 + Т - супресорів. Причому кількість CD4 + Т - клітин може бути нормальним, але вони продукують знижене кількість інтерлейкіну (ІЛ) -2 і у-інтерферону. Так як цитокіни необхідні для секреції імуноглобулінів, ці дефекти Т-лімфоцитів призводять до гіпогаммаглобулінемії. У інших хворих проблема може полягати не у відсутності Т-лімфоцитів, а скоріше в абсолютному збільшенні кількості CD8 + Т-клітин, пригнічують секрецію антитіл нормальними В-лімфоцитами. Отримано дані про генетичну схильність до загального варіабельності імунодефіциту.

Клінічно захворювання проявляється рецидивуючими інфекціями. Гістологічно спостерігається гіперплазія В-клітинних ділянок лімфоїдної тканини (лімфоїдних фолікулів в лімфатичних вузлах, селезінці і кишечнику). Крім бактеріальних, ці хворі страждають важкими ентеровірусною інфекцією, рецидивуючим герпесом та персистуючу діарею, викликаної лямбліями. У них висока частота аутоімунних захворювань (близько 20%), включаючи ревматоїдний артрит, перніціозну і гемолітичну анемію.

Ізольований дефіцит IgA дуже поширений. Для захворювання характерний низький рівень як сироваткового, так і секреторного IgA. Імунодефіцит

може бути сімейним або придбаним після токсоплазмозу, кору і деяких інших вірусних інфекцій. Так як IgA є основним імуноглобуліном зовнішньої секреції, при його дефіциті порушується захист слизових оболонок і розвиваються інфекції дихальної, шлунково-кишкової та сечостатевої систем. Хворі нерідко страждають сино-пульмональна інфекціями (поєднання синуситів і пневмоній) і діареєю. У пацієнтів з дефіцитом IgA висока частота алергії респіраторного тракту і різних аутоімунних хвороб, особливо системного червоного вовчака і ревматоїдного артриту. Причина підвищеної частоти аутоімунних і алергічних захворювань невідома.

Основною причиною цього імунодефіциту є дефект диференціювання В-лімфоцитів, які продукують IgA. У більшості хворих з селективним дефіцитом IgA є нормальна кількість IgA-позитивних В-лімфоцитів, однак, більшість з них експресують незрілий фенотип. Лише деякі з цих клітин здатні *in vitro* трансформуватися в IgA-плазматичні клітини. Сироваткові антитіла до IgA виявлені приблизно у 40% хворих.

Синдром Ді Джорджі (гіпоплазія тимуса) - приклад селективного дефіциту Т-лімфоцитів, поява якого пов'язане з порушенням розвитку третього і четвертого глоткових кишень, що дають початок тимусу, околощитовидні залози, деяким світлим клітинам щитовидної залози і ультімобронхіальному бичка.

Таким чином, у цих хворих повністю відсутнє клітинну імунну відповідь (через гіпоплазії або відсутності тимуса), розвиваються тетанія (відсутність околощитовидних залоз) і вроджені дефекти серця і великих судин. Крім того, зовнішній вигляд рота, вух і особи можуть відрізнятися від ненормальних. Відсутність клітинного імунітету відбивається в низькому рівні циркулюючих Т-лімфоцитів і слабкому захисті проти деяких грибкових і вірусних інфекцій. У лімфоїдній тканини нормальна кількість плазматичних клітин, але тимус-залежні Паракортикальні зони лімфатичних вузлів і періартеріолярних оболонок в селезінці відсутні. Рівні імуноглобулінів - у межах норми.

Синдром Ді Джорджі не відноситься до числа генетично детермінованих захворювань, але, мабуть, є результатом внутриматочного пошкодження плоду на восьмому тижні вагітності.

Важкі комбіновані імунодефіцитні захворювання характеризуються комбінованим В- і Т-лімфоцитарні дефектом. Хворі діти страждають від важких рецидивуючих інфекцій. Серед збудників слід виділити: *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, *Pseudomonas*, а також цитомегаловірус, вірус вітряної віспи та інші. Без пересадки кісткового мозку смерть настає в перші роки життя.

В залежності від локалізації мутантного гена і природи генетичного дефекту розрізняють два типи успадкування: аутосомно-рецесивний і рецесивний, пов'язаний з Х-хромосомою. Приблизно у 40% хворих аутосомно-рецесивною формою захворювання відсутній фермент

аденозіндеамінази, дефіцит якого веде до накопичення деоксіаміназіна і його похідних, особливо токсичних для незрілих лімфоцитів, в першу чергу, Т-лімфоцитів. Рідше при аутосомно-рецесивним типі цього захворювання зустрічається дефект активації Т-лімфоцитів. У цих хворих є нормальна кількість Т-лімфоцитів, однак існує дефіцит однією з декількох молекул, що беруть участь в активації цих клітин. Приблизно у 50% хворих зустрічається рецесивний тип спадкування, пов'язаний з Х-хромосомою. У цих хворих відбувається мутація, яка впливає на білок, що є рецептором для ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-7.

Характер морфологічних змін залежить від виду генетичного дефекту. При двох найбільш поширених формах імунодефіциту (відсутність аденозіндеамінази і мутація рецепторів) тимус маленький, позбавлений лімфоїдних клітин. В інших випадках лімфоїдна тканина гіпопластична з помітним зменшенням зон Т-лімфоцитів, а в деяких випадках Т- і В-зон. Імунодефіцит з тромбоцитопенією і екземою (синдром Віскотта Олдріча) - рецесивне, пов'язане з Х-хромосомою захворювання, яке характеризується тромбоцитопенією, екземою, схильністю до рецидивуючої інфекції і рано закінчується смертю. Тимус морфологічно нормальний, однак спостерігається прогресуюче вторинне виснаження Т-лімфоцитів в периферичній крові та паракортикальній (тимус-залежних) зонах лімфатичних вузлів з одночасним зниженням клітинного імунітету. Рівень IgM в сироватці крові низький, проте рівень IgG нормальний. У хворих часто розвиваються злоякісні лімфоми.

Генетичний дефіцит системи комплементу описаний для всіх компонентів системи комплементу і двох її інгібіторів. Дефіцит компонентів комплементу, особливо С3, який необхідний як для класичного, так і альтернативного шляху його активації, викликає підвищену чутливість до інфекції патогенними бактеріями. Вроджений дефіцит С1q, С2 і С4 підвищує ризик розвитку імунокомплексних захворювань, наприклад, системного червоного вовчака. Відсутність інгібітора С1-естерази викликає неконтрольовану активацію С1-естерази з утворенням кініну С2. У цих хворих розвивається вроджений ангіоневротичний набряк, який характеризується місцевим набряком ураженої шкіри та слизових оболонок. Дефіцит компонентів класичного шляху (С5-8) призводить до рецидивуючим нейссеріальним (гонококковим, менінгококовим) інфекціям.

Епідеміологія. До початку ХХІ ст. СНІД зареєстрований у більш, ніж 165 країнах світу. Найбільша кількість інфікованих осіб виявлено в Азії та Африці. Ідентифіковано п'ять груп ризику серед дорослих людей: гомосексуальні і бісексуальні чоловіки (до 60% хворих); особи, які вводять внутрішньовенно наркотики (до 23%); хворі на гемофілію (до 1%); реципієнти крові та її компонентів (близько 2%); гетеросексуальні контакти членів інших груп підвищеного ризику, головним чином,

наркоманів (6%). Приблизно в 6% випадків фактори ризику не визначаються. Близько 2% хворих на СНІД діти. У 80% випадків зараження відбувається від матері, а інші 20% - діти, хворі на гемофілію.

Етіологія. Збудником СНІДу є вірус імунодефіциту людини - ретровірус, що відноситься до сімейства лентивірусів. Цей вірус має низку особливостей: тривалим інкубаційним періодом, тропізмом до кровотворної та нервової системи, здатність викликати імуносупресію і цитопатична ефекти *in vitro*. Розрізняють дві генетично різних форми вірусу СНІДу - віруси імунодефіциту людини 1 і 2 (HIV-1 і HIV-2). HIV-1 - найбільш поширений тип. Він зустрічається в США, Європі та Центральній Африці, а HIV-2 - головним чином, в Західній Африці.

Патогенез. Існують дві основні мішені для вірусу СНІДу: імунна система і центральна нервова система. Иммунопатогенез СНІДу характеризується розвитком глибокої імунодепресії, що пов'язано, головним чином, з вираженим зменшенням кількості CD4 + Т-клітин. Є безліч доказів того, що молекула CD4 є високоафінним рецептором для вірусу СНІДу. Це пояснює селективний тропізм вірусу до CD4 + Т-КнерКаМ. Інфекція починається зі зв'язування глікопротеїну оболонки вірусу gp120 з молекулами CD4. Потім відбувається злиття вірусу з клітинною мембраною і його інтерналізація. Генотип клітини піддається зворотної транскрипції, що призводить до утворення провірусної ДНК.

У покояються Т-лімфоцитах вірус і провірусна ДНК можуть залишатися в цитоплазмі в лінійній епісомальній формі. У діляться Т-лімфоцитах провірусна ДНК входить в ядро, а потім інтегрується в геном господаря. Після цього провірус може залишатися в хромосомі протягом ряду місяців і років. З цих пір інфекція може стати латентної. Навпаки, провірусна ДНК може бути транскрибуватися з утворенням повноцінних вірусних частинок, які відокремлюються від клітинної мембрани. Інфекція, пов'язана з інтенсивним отпочковивання вірусу, веде до смерті клітини. Ініціація транскрипції провірусної ДНК відбувається під впливом антигенів або цитокінів. Окрім загибелі інфікованих CD4 + Т-клітин, існують і інші непрямі механізми розвитку захворювання. По-перше, відбувається зменшення кількості незрілих попередників CD4 + Т-клітин, пов'язане з їх прямим інфікуванням в тимусі, а також інфікуванням клітин, які секретують цитокіни, необхідні для диференціювання CD4 + Т-клітин. По-друге, спостерігається злиття інфікованих і неінфікованих клітин з утворенням синцитія (гігантських клітин), відбувається аутоімунна деструкція як інфікованих, так і неінфікованих CD4 + Т-клітин. Багато хворих мають циркулюючі антитіла до gp120. Тому клітини, що мають на поверхні gp120, можуть бути зруйновані. Зменшення кількості CD4 + Т-клітин викликає зміна співвідношення CD4-CD8 в периферичній крові. Виникають також якісні дефекти Т-клітин. Наприклад, спостерігається

зниження проліферативної активності Т-клітин, викликаного антигеном, і вироблення цитокінів ІЛ-2 і у-інтерферону.

Інфікування моноцитів і макрофагів є виключно важливою ланкою патогенезу СНІДу. Як і Т-лімфоцити, більшість макрофагів, інфікованих вірусом імунодефіциту, утворено в тканинах, а не в периферичній крові. Багато макрофаги експресують малі кількості CD4, а вірус може інфікувати ці клітини за допомогою gp120-CD4 - механізму. Крім того, вірус може проникати в макрофаги за допомогою фагоцитозу або ендцитозу його частинок, покритих антитілами, за допомогою Fc-рецепторів. Інфіковані макрофаги відбруньковуються відносно малі кількості вірусу, але ці клітини містять великі кількості вірусних частинок, розташованих виключно у внутрішньоклітинних вакуолях. Незважаючи на той факт, що в макрофагах можлива реплікація вірусу, на відміну від CD4 Т-клітин, вони резистентні до цитоплазматичної дії вірусу.

Інфікування макрофагів призводить до того, що моноцити і макрофаги перетворюються на справжню фабрику з виробництва вірусів і резервуар для їх зберігання. Крім того, макрофаги здатні транспортувати вірус по всьому тілу, особливо в нервову систему. На відміну від тканинних макрофагів кількість моноцитів в кровотоці знижується. Одночасно знижується протимікробна активність, хемотаксис, секреція ІЛ-1, ФНОα, здатність представляти антигени Т-лімфоцитам. Важливим резервуаром вірусу є також дендритні клітини в центрах розмноження лімфатичних вузлів.

Таким чином, CD4 Т-клітини, макрофаги і дендритні клітини, а не клітини крові, є головними резервуарами вірусу. Крім того, у хворих на СНІД розвиваються глибокі порушення функціонування В-лімфоцитів. Так, у цих хворих спостерігаються гіпергаммаглобулінемія і циркулюючі імунні комплекси, пов'язані з поліклональною активацією В-лімфоцитів. Серед причин цього феномена називають інфікування В-лімфоцитів цитомегаловірусом і вірусом Епштейна-Барр, кожен з яких є поліклональним активатором В-лімфоцитів. Gp120 сам по собі може викликати ріст і диференціювання В-лімфоцитів, а інфіковані вірусом СНІДу макрофаги продукують підвищені кількості ІЛ-6, який сприяє активації В-лімфоцитів.

Незважаючи на наявність спонтанно активованих В-лімфоцитів, хворі на СНІД не здатні підтримувати антитільний відповідь на новий антиген і тому схильні дисемінованій інфекції, викликаній інкапсульованими бактеріями.

Макрофаги і мікроглія (клітини, що відносяться до моноцитам і макрофагів) є основними типами клітин мозку, які інфікуються вірусом імунодефіциту людини. Інфіковані макрофаги продукують цитокіни, які можуть бути токсичні для нейронів або порушувати їх функції. Відомо також про пряме пошкодження нейронів допомогою розчинної gp120. Протягом *синдрому набутого імунодефіциту складається з трьох фаз,*

що відображають динаміку взаємодії вірусу з організмом господаря: ранній (гострої) фази; середньої (хронічної) фази; фінальної (кризової) фази. У ранню фазу розвивається первинний відповідь імунітетної людини на вірус. Вона характеризується високим рівнем освіти вірусу, віремія і поширенням обсемененням лімфоїдної тканини. У цей період, проте, інфекція контролюється за допомогою антивірусної імунної відповіді. Хронічна фаза являє собою період відносного стримування вірусу. Імунна система інтактна, однак спостерігається слабка реплікація вірусу, переважно в лімфоїдної тканини. Ця фаза може тривати кілька років. Фінальна фаза характеризується порушенням захисних механізмів господаря і нестримною реплікацією вірусу. Знижується вміст CD4 Т-клітин. Після нестійкого періоду з'являються серйозні опортуністичні інфекції, вторинні пухлини, ознаки неврологічного захворювання.

Амілоїдоз. Амілоїд являє собою білок, який відкладається між клітинами в різних тканинах і органах. Його розпізнавання в клініці залежить виключно від виявлення в біоптатах. При світлооптичному дослідженні з використанням традиційних забарвлень амілоїд виглядає як аморфне, еозинофільне, гіаліноподібне міжклітинне речовина, в результаті прогресуючого накопичення та тиску якого розвивається атрофія клітин. Щоб відрізнити амілоїд від інших депозитів (колаген, фібрин), використовують ряд гістохімічних методів, наприклад, забарвлення конго червоним. У поляризаційному мікроскопі амілоїд зеленуватого кольору і дає подвійне променезаломлення.

Незважаючи на те, що всі депозити мають однаковий вигляд і тинкторіальні властивості, хімічно амілоїд неоднорідний. Розрізняють дві основні і кілька малих біохімічних форм. Вони утворюються за участю різних патогенетичних механізмів. Тому амілоїдоз являє собою групу захворювань, основною ознакою якої є відкладення схожих речовин білкового будови.

Фізична природа амілоїду. При електронній мікроскопії амілоїд складається з нерозгалужених фібрил довжиною приблизно 7,5-10 нм. Ця структура амілоїду однакова при всіх видах амілоїдозу. При кристалографії і інфрачервоної спектроскопії виявлено характерне складчасте будову оболонки. Ця особливість будови і пояснює появу подвійного променезаломлення. Крім того, в менших кількостях виявлено і другий компонент (Р-компонент), який має пентагональну будову.

Хімічна природа амілоїду. Приблизно 95% амілоїду складається з фібрилярної білка, решта 5% залишаються на частку глікопротеїнового Р-компонента. Серед 15 різних біохімічних варіантів амілоїдного білка виділені два основних: амілоїд з легких ланцюгів (AL), який утворюється плазматичними клітинами (імунітоцитами) і містить легкі ланцюги імуноглобуліну; пов'язаний амілоїд (AA) - унікальний неімунітоглобуліновий білок, що синтезується печінкою. AA-фібрили утворюються з більш великих попередників, які у крові (амілоїд,

пов'язаний з сироваткою крові) - SAA. AA-білок утворюється при вторинному амілоїдозі.

В депозитах амілоїду виявляють і інші білки. Транстиретин - нормальний білок сироватки, який зв'язує і транспортує тироксин і ретинол. Мугантная форма транстиретин (ATTR) виявляється при сімейній амілоїдних полінейропатії. р2-амілоїд - пептид, що становить ядро мозкових бляшок при хворобі Альцгеймера. Він утворюється з найбільш великих трансмембранних глікопротеїдів. Зустрічаються також депозити амілоїду, утворені з різних попередників, таких як гормони (прокальцитонін) і кератин. Р-компонент відрізняється від амілоїдних фібрил, але тісно з ними пов'язаний при всіх формах амілоїдозу. Він володіє структурної гомологією з С-реактивним білком. Сироватковий Р-компонент має спорідненості з антифібриляторних амілоїду і необхідний для утворення депозитів в тканинах.

Класифікація амілоїдозу заснована на хімічному будову амілоїду (AL, AA, ATTR) і клінічних синдромах. Амілоїдоз може бути системним (генералізований) з ураженням декількох систем органів або місцевим, коли депозити виявляються тільки в одному органі. Системний (генералізований) амілоїдоз буває первинним, якщо пов'язаний з дискразією іммуноцитів, або вторинним, коли виникає як ускладнення хронічного запалення або деструктивних процесів в тканинах. Природжений (сімейний) амілоїдоз утворює окрему гетерогенну групу. Дискразія іммуноцитів з амілоїдозом (первинний амілоїдоз). Цей тип амілоїдозу носить системний характер. AL-амілоїд зустрічається в 75% всіх спостережень цього типу амілоїдозу. В основі захворювання лежить розвиток діскразії плазматичних клітин. Первинний амілоїдоз зустрічається у хворих з множинною миєлоїомою, для якої характерні остеолітичні пошкодження скелета.

Необхідним, хоча і недостатньою умовою розвитку амілоїдозу є наявність білка Бене-Джонса, який володіє тільки легкими ланцюгами. Реактивний системний амілоїдоз. Для цього виду амілоїдозу характерно освіту AA-амілоїду. Його ще називають вторинним амілоїдозом, так як він пов'язаний з хронічним запаленням, що супроводжується руйнуванням тканин. Вторинний амілоїдоз зустрічається при туберкульозі, бронхоектатичній хворобі, хронічному остеомієліті. Найчастіше реактивний системний амілоїдоз ускладнює перебіг ревматоїдного артрити та інших захворювань сполучної тканини, таких як анкілозуючий спондиліт і запальні захворювання кишечника. Амілоїдоз, пов'язаний з гемодіалізом, виникає у хворих після тривалого гемодіалізу, проведеного у зв'язку з нирковою недостатністю, внаслідок випадання р2-мікроглобуліну. Цей білок виявляється у великих кількостях в сироватці крові нефрологічних хворих, так як не фільтрується через діалізні мембрани. Приблизно у 70% хворих виявляються депозити амілоїду в синовії, суглобах і сухожиллях.

Вроджений сімейний амілоїдоз є відносно рідкісним захворюванням і зустрічається в певних географічних районах. Найкраще досліджений аутосомно-рецесивний варіант сімейного амілоїдозу, який називають сімейної середземноморської лихоманкою. Клінічно це захворювання характеризується нападами лихоманки, що супроводжуються запаленням серозних оболонок, включаючи очеревину, плевру і синовіальні оболонки. Це захворювання зустрічається зазвичай у вірмен, сефардів і арабів. Амілоїд при цьому захворюванні представлений АА-варіантом.

На відміну від аутосомно-рецесивного варіанту аутосомно-домінантний сімейний амілоїдоз характеризується випаданням амілоїду, переважно, в периферичних нервах. Сімейна амілоїдна полинейропатія описана в різних регіонах світу. Наприклад, невропатичний амілоїдоз виявлений в Португалії, Японії, Швеції та США. При всіх цих генетичних захворюваннях фібриламілоїда складаються з АТTR. Локалізований амілоїдоз. Депозити амілоїду зазвичай утворюються у вигляді вузликів, що визначаються тільки під мікроскопом і, як правило, тільки в одному органі. Пухлиноподібні депозити амілоїду найчастіше зустрічаються в легенях, гортані, шкірі, сечовому міхурі, мовою і біля очей. Часто на периферії амілоїдних мас знаходять інфільтрацію лімфоцитами і плазматичними клітинами, яку розцінюють як відповідь на випадання амілоїду.

Ендокринний амілоїдоз. Мікроскопічні депозити амілоїду іноді виявляються в деяких ендокринних пухлинах, таких як медулярний рак, пухлини острівців підшлункової залози, феохромоцитома, низькодиференційовані карциноми шлунка, а також в острівцях підшлункової залози при II типі цукрового діабету. У цих випадках амілоїдогенних білки утворюються з поліпептидних гормонів, наприклад, амілоїдний поліпептид острівців (IAPP) підшлункової залози.

Амілоїд старіння. При старінні зустрічаються два види амілоїдних депозитів. Старечий серцевий амілоїдоз характеризується випаданням амілоїду в серці старих хворих (зазвичай, на 8-9-му десятиріччю життя). Він зустрічається в двох формах: випадання транстиретин, вовлекающего шлуночки, і випадання атріаль- ного натрійуретичного пептиду, що ушкоджує передсердя. Захворювання, як правило, протікає безсимптомно, але може викликати тяжкі порушення серцевої діяльності. Депозити амілоїду одночасно виявляються в легенях, підшлунковій залозі і селезінці. Це дозволяє припускати, що старечий амілоїдоз є системним захворюванням. Старечий церебральний амілоїдоз розвивається в результаті відкладення депозитів в мозкові кровоносні судини і бляшки у хворих хворобою Альцгеймера.

Патогенез. Хоча попередники двох основних амілоїдних білків ідентифіковані, деякі аспекти їх походження ще неясні. При реактивному системному амілоїдозі має значення тривале руйнування тканин і

запалення, які призводять до підвищення рівня SAA в сироватці крові. SAA синтезується клітинами печінки під впливом цитокінів. Підвищений рівень SAA характерний для запалення, але в більшості випадків не призводить до амилоидозу. У разі іммуноцитарної дискразії виявлений надлишок легких ланцюгів імуноглобулінів, а амілоїд якраз і може утворюватися в результаті протеолізу легких ланцюгів імуноглобулінів. При сімейному амілоїдозі випадання транстиретин у вигляді амілоїдних фібрил не є наслідком гіперпродукції транстиретин. Вважають, що генетично детерміновані пошкодження структури підштовхують до утворення транстиретин, схильних до аномальної агрегації і протеолізу. Клітини, що беруть участь у перетворенні білків-попередників в фібрили, ще не охарактеризовані, але основними кандидатами на виконання цих функцій є макрофаги.

Питання для самоперевірки:

1. Патогенез вродженого амілоїдозу.
2. Фізична та хімічна природа амілоїдозу.
3. Ознаки аутоімунних захворювань.
4. Профілактика СНІДу.

Лекція №11

ПРОЦЕСИ АДАПТАЦІЇ ТА КОМПЕНСАЦІЇ. РЕГЕНЕРАЦІЯ І РЕПАРАЦІЯ. СКЛЕРОЗ.

ПЛАН.

1. Фази компенсаторно-приспосувальних процесів.
2. Морфогенез регенераційного процесу.
3. Класифікація регенерацій.
4. Класифікація гіпертрофії (гіперплазії).
5. Загальна та місцева атрофії. Класифікація.

Компенсаторно – пристосувальні процеси.

Приспосовування – широке біологічне поняття, яке об'єднує усі процеси життєдіяльності, завдяки якому відбувається взаємозв'язок організму з зовнішнім середовищем. Приспосовування спрямоване на збереження виду, тому охоплює як здоров'я, так і хворобу. Компенсація – окремий прояв пристосовування для корекції порушень функції при захворюванні, для “збереження себе” при пошкодженні.

Процеси пристосовування і компенсації структури і функції тісно переплітаються між собою і іноді провести межі між ними дуже важко. У

зв'язку з цим доцільно говорити про компенсаторно-приспосувальні процеси організму, які виникають при захворюваннях і відіграють важливу роль в їх перебігу.

Компенсаторно-приспосувальні процеси проходять три фази: становлення, закріплення і виснаження. *Фаза становлення* компенсації характеризується включенням усіх структурних резервів і налагодженням найбільш економного типу обміну органу (системи) у відповідь на патогенну дію. У *фазу закріплення* компенсаторні можливості розкриваються найбільш повно: з'являється перебудова структури ураженого органу, виникає нова морфологічна якість (гіперплазія, гіпертрофія), в органі (системі) налагоджується новий тип обміну, який забезпечує відносно стійку тривалу компенсацію. Ця фаза може продовжуватися тривалий час (наприклад, компенсована вада серця, компенсований цироз печінки). Проте, в залежності від багатьох умов (вік хворого, тривалість і важкість хвороби) розвивається недостатність компенсаторно-приспосувальних можливостей, яка характеризує *фазу виснаження* компенсації, або *декомпенсації* (декомпенсована вада серця, декомпенсований цироз печінки). У фазі виснаження заново утворені (гіпертрофовані і гіперплазійовані) структури ураженого органа не забезпечуються в повній мірі киснем, енергією, ферментами, що призводить до розвитку в них дистрофічних процесів, які і лежать в основі декомпенсації.

Слід пам'ятати, що оптимальне розкриття компенсаторної реакції і нормалізація порушених функцій не завжди означають виздоровлення, а нерідко являють собою лише період прихованого перебігу хвороби, що може несподівано виявитись при несприятливих для хворого умовах.

Компенсаторно-приспосувальні процеси найбільш яскраво представлені регенерацією, гіпертрофією і гіперплазією, атрофією, перебудовою тканин, метаплазією, організацією і дисплазією.

Регенерація (загальні відомості).

Регенерація – відновлення структурних елементів тканини замість загинувших. В біологічному розумінні регенерація є приспосувальним процесом, який притаманний усьому живому. При регенерації відбувається самовідтворювання живої матерії, причому це самовідтворювання живого відображує принцип авторегуляції і автоматизації життєвих функцій (відправлень).

Регенераторне поновлення структури може відбуватися на різних рівнях – молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному і органному, проте завжди йде мова про поновлення структури, яка здатна виконувати спеціалізовану функцію. Регенерація – це відновлення як структури, так і функції.

Відновлення структури і функції може здійснюватися за допомогою клітинних або внутрішньоклітинних гіперпластичних процесів. Тому

розрізняють клітину і внутрішньоклітинну форми регенерації. Для клітинної форми регенерації характерне розмноження клітин, для внутрішньоклітинної – збільшення числа (гіперплазія) і розмірів (гіпертрофія) ультраструктур (ядра, мітохондрій, рибосом, комплексу Гольджі) і їх компонентів.

Внутрішньоклітинна форма регенерації є універсальною, так як вона властива усім органам і тканинам. Усі органи і тканини володіють здатністю до регенерації, різні лише її форми в залежності від структурно-функціональної спеціалізації тканини чи органу.

Морфогенез регенераторного процесу складається із двох фаз – проліферації і диференціації. Особливо добре ці фази виражені при клітинній формі регенерації. У фазі проліферації розмножуються молоді, недиференційовані клітини. Ці клітини називають камбіальними, стовбуровими клітинами і клітинами - попередниками. У фазі диференціації молоді клітини дозрівають, відбувається їх структурно-функціональна спеціалізація. Та ж зміна гіперплазії ультраструктур їх диференціацією (“дозріванням”) лежить в основі механізму внутрішньоклітинної регенерації.

Регуляція регенераторного процесу. Серед регуляторних механізмів розрізняють: 1) гуморальні; 2) імунологічні; 3) нервові; 4) функціональні.

Гуморальні регулятори синтезуються як в клітинах ушкоджених органів і тканин (внутрішньотканинні і внутрішньоклітинні регулятори), так і за їх межами (гормони, медіатори, фактори росту та ін.). До гуморальних регуляторів відносяться кейлони – речовини, здатні пригнічувати поділ клітин і синтез ДНК. *Імунологічні механізми* регуляції пов’язані з “регенераційною інформацією”, яку переносять лімфоцити. *Нервові механізми* регуляції пов’язані з трофічною функцією нервової системи, а *функціональні механізми* – з функціональним “запитом” органу, тканини, який розглядається як стимул до регенерації.

Розвиток регенераторного процесу залежить від ряду загальних і місцевих умов, або факторів. До загальних слід віднести вік, конституцію, характер харчування, стан обміну і кровотворення, до місцевих – стан іннервації, крово- і лімфообігу тканини, проліферативну активність її клітин, характер патологічного процесу.

Класифікація. Розрізняють три види регенерації: 1) фізіологічну, 2) репаративну, 3) патологічну.

1. *Фізіологічна регенерація* відбувається на протязі усього життя і характеризується постійним оновленням клітин, волокнистих структур, основної речовини сполучної тканини. Немає таких структур, які б не підлягали фізіологічній регенерації. Там, де домінує клітинна форма регенерації, має місце оновлення клітин. Так, відбувається постійна зміна покривного епітелію шкіри і слизових оболонок, секреторного епітелію екзокринних залоз, клітин, які вистеляють серозні і синовіальні оболонки, клітинних елементів сполучної тканини, еритроцитів, лейкоцитів і

тромбоцитів крові. В тканинах і органах, де клітинна форма регенерації втрачена, наприклад в серці, головному мозку, відбувається оновлення внутрішньоклітинних ультраструктур.

Поряд з оновленням клітин і субклітинних структур постійно здійснюється біохімічна регенерація, тобто оновлення молекулярного складу всіх компонентів тіла.

2. *Репаративна, або відновлювальна, регенерація* спостерігається при різних патологічних процесах, які призводять до ушкодження клітин і тканин. Репаративна регенерація може бути повною і неповною.

Повна регенерація, або реституція, характеризується покриттям дефекту тканиною, яка ідентична загиблій. Вона розвивається переважно в тканинах, де переважає клітинна регенерація. Так, в сполучній тканині, кістках, шкірі і слизових оболонках навіть відносно великі дефекти органу можуть шляхом поділу клітин замінюватися тканиною, яка ідентична загиблій.

При *неповній регенерації, або субституції*, дефект замінюється сполучною тканиною, рубцем. Субституція характерна для органів і тканин, в яких переважає внутрішньоклітинна форма регенерації, або вона поєднується з клітинною регенерацією. Значення неповної регенерації не в заміщенні дефекту рубцем, а в компенсаторній гіперплазії елементів збереженої спеціалізованої тканини, маса якої збільшується, тобто гіпертрофується. Отже, при неповній регенерації, тобто загоюванні тканини рубцем, збережена тканина підлягає гіпертрофії, яку називають регенераційною. А регенераційна гіпертрофія є біологічним сенсом неповної регенерації.

Регенераційна гіпертрофія здійснюється двома шляхами – за допомогою гіперплазії клітин або гіперплазії і гіпертрофії клітинних ультраструктур, тобто гіпертрофії клітин.

Відновлення початкової маси органу і його функції за рахунок переважно гіперплазії клітин відбувається при регенераційній гіпертрофії печінки, нирок, підшлункової залози, наднирників, легень, селезінки. Регенераційна гіпертрофія за рахунок гіперплазії клітинних ультраструктур характерна для міокарду, головного мозку, тобто тих органів, де переважає внутрішньоклітинна форма регенерації. В міокарді, наприклад, по периферії рубця, який замінив інфаркт, розміри м'язових волокон значно збільшуються, тобто вони гіпертрофуються у зв'язку з гіперплазією їх субклітинних елементів.

Обидва шляхи регенераційної гіпертрофії не виключають один одного, а, навпаки, нерідко поєднуються. Так, при регенераційній гіпертрофії печінки відбувається не тільки збільшення кількості клітин у збереженій після пошкодження частині органу, але і гіпертрофія їх, обумовлена гіперплазією ультраструктур.

1. Про *патологічну регенерацію* говорять в тих випадках, коли в результаті тих чи інших причин є спотворення регенераторного процесу,

порушення зміни фаз проліферації і диференціації. Патологічна регенерація проявляється у надлишковому або недостатньому утворенні регенеруючої тканини (гіпер- або гіпорегенерація), а також перетворенням в ході регенерації одного виду тканини в інший (метаплазія). Прикладами можуть бути гіперпродукція сполучної тканини з утворенням келоїду, надлишкове утворення кісткового мозоля при зростанні перелому, в'яле загоювання ран.

Патологічна регенерація розвивається при порушеннях загальних і місцевих умов регенерації (порушення іннервації, білкове і вітамінне голодування, хронічне запалення тощо).

Регенерація окремих тканин і органів.

Регенерація крові відбувається таким чином, що спочатку компенсується плазма за рахунок надходження в кровеносне русло тканинної рідини, а потім – формені елементи крові за рахунок надходження у кровоток новоутворених клітин із кровотворної тканини.

Репаративна регенерація крові відрізняється від фізіологічної не тільки більшою інтенсивністю, а і тим, що кровотворення може відбуватися поза червоним кістковим мозком – позакісткове, або екстрамедулярне, кровотворення. При цьому активний червоний мозок з'являється у довгих трубчастих кістках на місці жирового кісткового мозку. Жирові клітини витісняються острівцями кровотворної тканини, яка заповнює кістковомозковий канал. В результаті виселення із кісткового мозку стовбурових клітин кровотворної тканини вогнища екстрамедулярного кровотворення з'являються в багатьох органах і тканинах - селезінці, печінці, лімфатичних вузлах, слизових оболонках, жировій клітковині і т.д.

Регенерація крові може бути різко пригніченою (наприклад, при променевій хворобі, агранулоцитозі), або спотворена (наприклад, при злоякісній анемії, лейкозі). В кров при цьому надходять незрілі, функціонально неповноцінні формені елементи, які швидко руйнуються. В таких випадках говорять про *патологічну регенерацію крові*.

Кістковий мозок володіє дуже високими пластичними властивостями і може відновлюватися навіть при значних ушкодженнях.

Можливості і форми **регенерації кровоносних і лімфатичних судин** в значній мірі залежать від їх калібру. Мікросудини володіють більшою здатністю регенерувати, ніж великі судини. Новоутворення мікросудин може відбуватися шляхом брунькування або аутогенно.

При регенерації судин *шляхом брунькування* на певному відрізку стінки існуючої дрібної судини з'являється бокове випинання за рахунок посиленого поділу ендотеліальних клітин. Утворена брунька в подальшому трансформується в тяж. У цьому тяжі, який складається із ендотелію, в напрямку від старої судини до периферії з'являється просвіт, завдяки чому тяж перетворюється у вистелену ендотелієм трубку, в яку

надходить кров чи лімфа із материнської судини. Інші елементи судинної стінки утворюються за рахунок диференціації ендотелію і сполучнотканинних клітин, які оточують судину. В судинну стінку врастають нервові волокна, які відгалужуються від попередньо існуючих нервів.

Аутогенне новоутворення судин полягає в тому, що в сполучній тканині з'являються скупчення недиференційованих клітин, між якими виникають щілини. В ці щілини відкриваються попередньо існуючі капіляри а проникає кров. При цьому клітини сполучної тканини, які оточують щілини, набувають ознак ендотеліоцитів, а також утворюють інші елементи стінки мікросудини.

Великі судини не володіють достатніми пластичними властивостями. Тому при пошкодженні їх стінки (артеріїт, аортит, травма) відновлюються лише структури внутрішньої оболонки, її ендотеліальне вистелення; елементи середньої і зовнішньої оболонок звичайно заміщаються сполучною тканиною, що призводить нерідко до звуження або облітерації просвіту судини.

Регенерація сполучної тканини починається з проліферації молодих мезенхімальних елементів і новоутворення мікросудин. Утворюється молода, багата клітинами і тонкостінними судинами сполучна тканина, яка називається грануляційною тканиною. В подальшому відбувається дозрівання грануляційної тканини, в основі якого лежить диференціація клітинних елементів, волокнистих структур, а також судин. Молоді мезенхімальні клітини диференціюються у фібробласти. За рахунок проліферації фібробластів їх кількість збільшується. Вони синтезують колаген, із макромолекул якого будуються колагенові волокна. В міру перетворення (дозрівання) фібробластів у фіброцити збільшується і кількість колагенових волокон, вони групуються в пучки. Одночасно зменшується кількість судин, вони диференціюються в артерії і вени. Дозрівання грануляційної тканини завершується утворенням грубоволокнистої рубцевої тканини.

Новоутворення сполучної тканини спостерігається не тільки при її пошкодженні, але і при неповній регенерації інших тканин, процесах організації та інкапсуляції, при загоєнні ран, продуктивному запаленні.

Дозрівання грануляційної тканини може мати ті чи інші відхилення. Запалення, яке розвивається в грануляційній тканині, призводить до затримки її дозрівання, а надмірна синтетична активність фібробластів – до надлишкового утворення колагенових волокон з наступним різко вираженим гіалінозом. В таких випадках виникає рубцева тканина у вигляді пухлиноподібного утвору синюшно-червоного кольору, який підіймається над поверхнею шкіри у вигляді келоїду. Келоїдні рубці утворюються після різних травматичних уражень шкіри, особливо після опіків.

Регенерація жирової тканини відбувається за рахунок новоутворення сполучнотканинних клітин, які перетворюються в жирові шляхом скупчення в цитоплазмі ліпідів.

Регенерація кісткової тканини при переломі кісток в значній мірі залежить від ступеня руйнації кістки, правильної репозиції кісткових відламків, місцевих умов (стан кровообігу, запалення і т. д.). При *неускладненому* кістковому переломі, коли кісткові відламки нерухомі, може відбуватися *первинне кісткове зрощення*. Воно починається з вrostання в ділянку дефекту і гематоми між відламками кістки молодих мезенхімальних клітин і судин. Виникає так звана *попередня сполучнотканинна мозоль*, в якій зразу ж починається утворення кістки. Воно пов'язане з активацією і проліферацією остеобластів в зоні пошкодження, але перш за все в періості і ендості. В остеогенній тканині з'являються малозвапнені кісткові балочки, кількість яких наростає. Утворюється *попередня кісткова мозоль*. В подальшому вона дозріває і перетворюється в зрілу пластинчасту кістку: так утворюється *остаточна кісткова мозоль*, яка по своїй будові відрізняється від кісткової тканини лише безладним розміщенням кісткових перекладок. Після того як кістка починає виконувати свою функцію і з'являється статичне навантаження, знову утворена тканина за допомогою остеокластів і остеобластів підлягає перебудові, з'являється кістковий мозок, відновлюється васкуляризація та іннервація. При порушенні місцевих умов регенерації кістки (розлад кровообігу), рухливості відламків, великих діафізарних переломах відбувається *вторинне кісткове зрощення*. Для цього виду кісткового зрощення характерне утворення між кістковими відламками спочатку хрящової тканини, на основі якої будується кісткова тканина. Тому при вторинному зрощенні говорять про попередню кістково-хрящову мозоль, яка з часом перетворюється в зрілу кістку. Вторинне кісткове зрощення у порівнянні з первинним зустрічається значно частіше і займає більше часу.

При несприятливих умовах регенерація кісткової тканини може бути порушеною. Так, при інфікуванні рани регенерація кістки затримується. Іноді попередня кістково-хрящова мозоль не диференціюється в кісткову. У цих випадках кінці зламаної кістки залишаються рухливими, утворюється несправжній суглоб.

Регенерація хрящової тканини відбувається неповно. Лише невеликі дефекти можуть замінятися новоутвореною тканиною за рахунок камбіальних клітин охрястя – хондробластів. Ці клітини утворюють основну речовину хряща, а потім перетворюються у хондроцитит. Великі дефекти хрящової тканини замінюються рубцевою.

Регенерація м'язової тканини, її можливості і форми різні в залежності від виду цієї тканини. *Гладкі м'язи*, клітини яких володіють здатністю до мітозу, при незначних дефектах можуть регенеруватися достатньо повно. Значні ділянки пошкодження гладких м'язів

заміщуються рубцем. При цьому в збережених ділянках гладкі м'язові волокна підлягають гіпертрофії.

Регенерація поперечносмугастої мускулатури відбувається лише при збереженні сарколеми, що оточує м'язове волокно. В сарколемі розташовані міосателіоцити - камбіальні елементи м'язового волокна, за рахунок яких відбувається процес росту і регенерації. У випадку травми міосателіоцити починають посилено поділятися, потім підлягають диференціації і забезпечують відновлення м'язового волокна.

Якщо при пошкодженні м'язу цілість сарколеми порушується, то на місці травми звичайно утворюється рубець

Регенерація м'язу серця, як і поперечносмугастої мускулатури, закінчується рубцюванням дефекту. Однак, в збережених м'язових волокнах відбувається інтенсивна гіперплазія ультраструктур, що призводить до гіпертрофії волокон і відновлення функції органу.

Регенерація епітелію здійснюється в більшості випадків досить повно, оскільки він володіє високою регенераторною здатністю. Особливо добре регенерує покривний епітелій. Відновлення багатошарового плоского роговіючого епітелію можливе навіть при досить великих дефектах шкіри.

При порушенні регенерації епітелію шкіри утворюються виразки, які не загоюються, нерідко з розростанням в їх краях атипового епітелію, що може стати основою для розвитку раку шкіри.

Аналогічним чином регенерує покривний епітелій слизових оболонок. Дефект слизової оболонки відновлюється за рахунок проліферації клітин, які вистеляють крипти і вивідні протоки залоз. Паралельно частково або повністю відновлюються і залози слизової оболонки (наприклад, трубчасті залози кишки, залози ендометрію).

Регенерація специфічного епітелію печінки, підшлункової залози, нирок, залоз внутрішньої секреції, легневих альвеол здійснюється за типом регенераційної гіпертрофії - в ділянках ушкодження тканина заміщується рубцем, а по його периферії відбувається гіперплазія і гіпертрофія клітин паренхіми.

Регенерація спеціалізованого епітелію може перебігати атипово, що призводить до розростання сполучної тканини, структурної перебудови і деформації органу. В таких випадках говорять про цироз. (цироз печінки, нефроцироз, пневмоцироз).

Регенерація різних відділів нервової системи відбувається неоднозначно. У *головному і спинному мозку* новоутворення гангліозних клітин (нейронів) не відбувається і при руйнуванні їх відновлення функції можливе лише за рахунок внутрішньоклітинної регенерації збережених клітин. Нейроглії, особливо мікроглії, властива клітинна форма регенерації, тому дефекти тканини головного і спинного мозку звичайно заповнюються проліферуючими клітинами нейроглії – виникають гліальні рубці.

При порушенні цілості **периферичного нерва** регенерація відбувається за рахунок відрізка, який зберіг зв'язок з клітиною, в той час як периферичний відрізок гине. Клітини шваннівської оболонки загиблого периферичного відрізка нерва розмножуються, розмішуються вздовж нього і утворюють футляр, в який врастають регенеруючі осьові циліндри із проксимального відрізка. Регенерація нервових волокон завершується їх мієлінізацією і відновленням нервових закінчень.

Якщо регенерація нерва внаслідок певних причин порушується (значне розходження частин нерва, розвиток запального процесу), то в місці його розриву утворюється рубець, в якому безладно розміщуються регенеровані осьові циліндри проксимального відрізка нерва.

Гіпертрофія (від грець. *hyper* – надмірний, *trophe* – живлення) і гіперплазія (від грець. *plaseo* – утворюю.) відіграють надзвичайно важливу роль в компенсаторно-приспосувальних процесах, забезпечуючи збереження гомеостазу при багатьох хворобах. Ці процеси по своїй суті близькі до регенерації. Проте вони спрямовані не тільки на компенсацію дефекту в клітинах, тканинах, але і на посилення їх функції у зв'язку з виникаючою підвищеною функціональною активністю.

Гіпертрофія – збільшення об'єму клітин, тканини, органу за рахунок розмноження клітин або збільшення кількості і розмірів внутрішньоклітинних ультраструктур.

Гіперплазія – збільшення кількості структурних елементів тканин і клітин.

В одних тканинах і органах зустрічаються переважно процеси гіпертрофії з внутрішньоклітинною гіперплазією (наприклад, м'язові клітини серця, скелетна мускулатура, нейрони головного мозку), в інших (наприклад, сполучна тканина, кістки, слизові оболонки, кістковий мозок) - гіперплазія клітини.

Гіпертрофію, яка представлена збільшенням діяльної маси органу (тканини), яка забезпечує його спеціалізовану функцію, називають *істинною гіпертрофією*. В тих випадках, коли об'єм (маса) органу збільшується за рахунок сполучної або жирової тканини, говорять про *несправжню гіпертрофію*.

Морфологічні прояви: органи збільшуються в розмірі, але зберігають свою конфігурацію. В клітинах гіпертрофованого органу спостерігається структурно-функціональні зміни, які свідчать про підвищення інтенсивності обміну. Так, в клітинах гіпертрофованого міокарду збільшується кількість міофіламентів і мітохондрій, відбувається інтенсивний синтез білка, підвищується вміст РНК і ДНК, посилюється активність окисно-відновних ферментів.

Таким чином, посилення функціональних можливостей гіпертрофованого органу відбувається за рахунок збільшення кількості

його специфічних внутрішньоклітинних утворень, що призводить до збільшення об'єму клітин, або за рахунок утворення нових клітин.

Класифікація. В залежності від механізму виникнення виділяють декілька видів гіпертрофії (гіперплазії): 1) робоча (компенсаторна); 2) вікарна, 3) нейрогуморальна, 4) гіпертрофічне розростання.

1. Робоча (компенсаторна) гіпертрофія (гіперплазія) розвивається при посиленій роботі органу, коли спостерігається збільшення об'єму (кількості) клітин, які забезпечують його спеціалізовану функцію. Робоча гіпертрофія може спостерігатися при посиленому навантаженні і у фізіологічних умовах (наприклад, гіпертрофія серця і виражена гіпертрофія скелетної мускулатури у спортсменів і осіб фізичної праці). З ослабленням фізичного навантаження або з її припиненням гіпертрофія зникає. При хворобах посилена робота органу необхідна у випадках наявності в ньому дефектів, які компенсуються посиленою роботою частин органу, які зберегли свою структуру і функцію.

Гіпертрофія серця є найбільш яскравим прикладом компенсаторної гіпертрофії і досягає найбільших ступенів при вроджених і набутих вадах клапанів, які супроводжуються стенозом передсердношлуночкових отворів, при гіпертонічній хворобі, вродженому звуженні аорти і т. д. Збільшується маса серця і його розміри. В основі гіпертрофії міокарду лежить збільшення маси саркоплазми м'язових клітин, розмірів ядра, кількості міофіламентів, величини і кількості мітохондрій, тобто гіперплазія внутрішньоклітинних ультраструктур. При цьому об'єм м'язових волокон збільшується.

Одночасно з гіпертрофією міокарду відбувається співдружннн гіперплазія волокнистих структур строми, що слід розглядати як укріплення сполучнотканинного каркасу серця, яке напружено працює. Одночасно з гіпертрофією м'язових клітин збільшується кількість інтрамуральних судинних гілок, гіпертрофуються елементи нервового апарату серця.

Розвитку компенсаторної гіпертрофії серця сприяють не тільки механічні фактори, які перешкоджають течії крові, а і нейрогуморальні впливи. Повноцінне здійснення компенсаторної гіпертрофії потребує відповідного рівня іннервації органу і гормонального балансу.

В фазі компенсації морфологічні зміни міокарду можуть наростати, якщо не усунена причина, яка їх викликала. В гіпертрофованих кардіоміоцитах виникають дистрофічні зміни, в стромі міокарду – склеротичні процеси, скоротлива діяльність міокарду поступово ослаблюється і розвивається серцева декомпенсація, тобто стан, при якому м'яз серця не в стані продовжувати напружену роботу. При декомпенсації гіпертрофованого міокарду відбувається міогенне розширення порожнини шлуночків серця.

Якщо причину, яка викликала гіпертрофію міокарду, усунути до розвитку декомпенсації серця, розміри і маса його можуть поступово

зменшитися до нормальних або майже нормальних. Це означає, що гіпертрофія міокарду є зворотним процесом. При цьому м'язові клітини серця знову набувають звичайних розмірів.

Гіпертрофія стінки шлунка або кишки виникає вище місця звуження їх просвіту. Гладком'язовий шар їх стінки гіпертрофується, функціональна здатність органу зберігається. Просвіт порожнини вище звуження звичайно розширений. В подальшому, якщо не усунено причину, яка викликала звуження просвіту, фаза компенсації змінюється декомпенсацією.

2. Вікарна (замісна) гіпертрофія спостерігається при загибелі у зв'язку з хворобою або після оперативного видалення одного із парних органів (нирки, легені). Компенсація порушеної функції забезпечується посиленою роботою залишеного органу, який підлягає гіпертрофії.

3. Нейрогуморальна гіпертрофія і гіперплазія виникають на ґрунті порушень функції ендокринних залоз (гормональні гіпертрофія і гіперплазія). Фізіологічним прототипом таких гіпертрофії і гіперплазії, які мають пристосувальне значення, може бути гіпертрофія матки і молочних залоз при вагітності і лактації. У вагітній матці гладкі м'язові волокна стають довшими і ширшими; молочні залози різко збільшуються.

В умовах, коли виникає дисфункція яєчників, у слизовій оболонці матки розвивається гіперплазія залоз, іноді з кістозним розширенням їх просвіту – так звана залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію, яка супроводжується нерегулярними матковими кровотечами.

При атрофічних процесах в яєчках у мужчин в їх грудній залозі розвивається гіперплазія залозистих часточок, що призводить до збільшення розмірів всієї залози – спостерігається гінекомастія (від грец. *gynē* – жінка, *mastos* – груди).

Гіперфункція передньої частки гіпофізу, яка виникає звичайно на ґрунті аденоми, супроводжується збільшенням органів і частин скелету, які виступають (збільшення надбрівних дуг, виличних кісток, вушних раковин, носа, губ, язика, кистей і стіп; нижня щелепа виступає вперед, грудна клітка збільшена в об'ємі) – розвивається акромегалія (від грец. *aktos* – крайній, який виступає, *megalos* – великий).

4. Гіпертрофічні розростання, які призводять до збільшення розмірів тканин і органів, виникають в результаті різних причин. Вони часто зустрічаються при хронічному запаленні, наприклад, на слизових оболонках з утворенням поліпів, кондилом, гіперплазією залоз; при порушеннях лімфообігу в нижніх кінцівках і застої лімфи, що призводить до розростання сполучної тканини, розвитку слоновості. Гіпертрофічне розростання жирової і сполучної тканини виникає при частковій або повній атрофії органу (несправжня гіпертрофія). Так, при атрофії м'яза між волокнами розростається жирова тканина, при атрофії нирки жирової тканини навколо неї стає більше.

Значення гіпертрофії і гіперплазії для організму велике. За їх рахунок відбувається компенсація порушених функцій органів і тканин.

Атрофія – прижиттєве зменшення об'єму органів, тканин, клітин, яке супроводжується ослабленням або припиненням їх функції.

Класифікація. Атрофію поділяють на фізіологічну та патологічну.

Фізіологічна атрофія спостерігається на протязі життя людини – від моменту народження до глибокої старості. Так, після народження атрофуються і облітеруються пупкові артерії, артеріальна (Боталова) протока; у похилих людей атрофуються статеві залози, у старечому віці – кістки, міжхребцеві хрящі. Стареча атрофія супроводжується зниженням інтенсивності метаболічних процесів в тканинах і органах.

Патологічна атрофія спостерігається в будь-якому віці і викликається різними причинами, серед яких найбільше значення мають недостатнє харчування, порушення діяльності ендокринних залоз, центральної і периферичної нервової системи, інтоксикації. Патологічна атрофія – зворотній процес. Після усунення причин, які викликають атрофію, якщо вона не досягла високого ступеня, можливе повне відновлення структури і функції органу. Патологічна атрофія може мати загальний або місцевий характер.

Загальна атрофія, або виснаження, зустрічається в наступних формах: 1) аліментарне виснаження; 2) виснаження при раковій кахексії; 3) виснаження при гіпофізарній кахексії; 4) виснаження при церебральній кахексії; 5) виснаження при інших захворюваннях.

Слід зазначити, що поняття "виснаження" і "кахексія" не однозначні. Кахексія (від грец. *kakos* – поганий, *hexis* – стан) може в початковій стадії не супроводжуватися виснаженням, а виражатись в прогресуючих дистрофічних змінах органів і у наростаючому остеопорозі.

Аліментарне виснаження спостерігається при недостатньому надходженні поживних речовин або при порушенні їх всмоктування в шлунково-кишковому каналі. Поступово в організмі зменшуються запаси жиру, атрофується мускулатура. Атрофована жирова клітковина набуває охряно-жовтий колір у зв'язку з нагромадженням пігменту – ліпохрому. В шкірі голодуючих людей відбувається пігменту меланіну, і тому вона набуває сіро-коричневе забарвлення, епідерміс стоншується. Розвивається остеопороз. Серце і печінка зменшуються. У м'язових клітинах міокарду, у клітинах печінки, у волокнах скелетної мускулатури, у клітинах центральної нервової системи скупчується пігмент ліпофусцин, внаслідок чого органи набувають буровато-коричневе забарвлення. В таких випадках говорять про буру атрофію органів.

Процес атрофії при голодуванні відбувається нерівномірно. Раніше всього атрофія розвивається в підшкірній клітковині, пізніше в серці і головному мозку. Зміни органів при інших формах виснаження подібні до тих, які описані при голодуванні.

2. *Виснаження при раковій кахексії* спостерігається при будь-якій локалізації пухлини. Особливо різко воно виражене при раку стравоходу, шлунка, кишківника внаслідок порушення травлення, а також загальної дії пухлини на організм.

3. *Виснаження при гіпофізарній кахексії* розвивається при атрофічних процесах у гіпофізі, наприклад, від утворення рубців після крововиливів, емболій.

4. *Виснаження при церебральній кахексії* виникає при ушкодженні гіпоталамуса на ґрунті запалення чи пухлини і розвивається у зв'язку з порушенням засвоєння поживних речовин.

5. *Кахексія при інших захворюваннях* спостерігається звичайно при хронічних затяжних інфекціях (туберкульоз, хронічна дизентерія, бруцельоз) і пов'язане з глибокими порушеннями обміну речовин і всмоктування поживних речовин у кишківнику..

Зовнішній вигляд хворих при виснаженні характерний. Спостерігається різке схуднення (зменшення ваги тіла), підшкірна жирова клітковина відсутня, очі запалі, шкіра суха, в'яла, живіт втягнутий.

Місцева атрофія виникає від багатьох причин. Розрізняють наступні види місцевої атрофії: 1) дисфункціональна; 2) від недостатності кровопостачання; 3) від тиску; 4) нейротична; 5) під дією фізичних і хімічних чинників.

1. *Дисфункціональна атрофія, або атрофія від бездіяльності* розвивається в результаті зниження функціонального навантаження на органу. До цього виду відносяться атрофії: м'язів при переломах кісток, захворюваннях суглобів. У таких хворих інтенсивність обміну речовин в тканинах понижена, до них притікає недостатня кількість крові, поживних речовин. Однак при стимуляції діяльності клітин, наприклад скелетної мускулатури за допомогою гімнастики, масажу і інших заходів, можна підтримувати життєдіяльність тканини на нормальному рівні.

2. *Атрофія від недостатності кровопостачання* розвивається внаслідок звуження просвіту артерій, які живлять даний орган. Недостатній притік крові викликає гіпоксію, внаслідок чого діяльність паренхіматозних елементів знижується, розміри клітин зменшуються. Гіпоксія стимулює проліферацію фібробластів, тому в органі з недостатнім кровопостачанням розвивається склероз. Такий процес спостерігається в міокарді, коли на ґрунті поступово прогресуючого склерозу вінцевих артерій розвивається дифузний кардіосклероз; при склерозі судин нирок розвиваються атрофія і зморщування нирок. Склероз судин головного мозку викликає атрофію і розростання нейроглії. В корі головного мозку (старече слабоумство).

3. *Атрофія від тиску* розвивається у органі, якщо на нього чиниться тиск (пухлина, аневризма). Атрофія від тиску виникає у нирках при перешкоді відтоку сечі у сечовий міхур. Сеча розтягує просвіт миски,

стискає тканину нирки, в якій поступово ослаблюється і припиняється сечоутворення. З часом нирка перетворюється в мішок з тонкими стінками, що позначають як гідронефроз. При утрудненні відтоку спинномозкової рідини відбуваються розширення шлуночків і атрофія тканини мозку – гідроцефалія.

4. *Нейротична атрофія* зумовлена порушенням зв'язку органа з нервовою системою, що відбувається при руйнуванні нервових провідників, яке виликається травмою, запаленням, пухлиною, а також при ушкодженні нервових клітин. Частіше всього цей вид атрофії розвивається в поперечносмугастих м'язах в результаті загибелі моторних нейронів передніх рогів спинного мозку або нервових стовбурів, які мають відношення до даних м'язів, при поліомієліті, при запаленні лицевого нерва. При атрофії м'язових волокон посилено розвиваються міжм'язова сполучна і жирова тканини.

5. *Атрофія під дією фізичних і хімічних чинників.* Під дією променевої енергії атрофія буває особливо вираженою в кістковому мозку. При тривалому застосуванні кортикостероїдів може виникнути атрофія кори наднирників і розвинути наднирникова недостатність.

Зовнішній вигляд органу при атрофії різний. У більшості випадків розміри органу зменшуються, поверхня його гладка (гладка атрофія). Рідше органи, наприклад нирки, печінка, набувають зернистого виду (зерниста атрофія). При гідронефрозі, гідроцефалії органи збільшені, але не за рахунок паренхіматозних елементів, а внаслідок скупчення рідини.

Значення атрофії для організму обумовлюється ступенем зменшення органу і зниження його функції. Якщо атрофія і склероз не досягли значного ступеня, то після усунення причини, яка викликала атрофію, можливе відновлення структури і функції.

Питання для самоперевірки:

1. Морфологія регенерації сполучної тканини.
2. Дайте визначення – пристосування і компенсація.
3. Дайте визначення поняття – регенерація.
4. Назвіть регуляторні механізми регенераторного процесу.
5. Гіпертрофія, її форми - клітинна і внутрішньоклітинна гіперплазія.
6. Дайте характеристику гіперплазії.
7. Наслідки гіпертрофії міокарду.
8. Коли виникає дисфункціональна атрофія.

Лекція №12

ЗАГАЛЬНЕ ВЧЕННЯ ПРО ПУХЛИНИ.

ПЛАН.

1. Метаплазія, організація, дисплазія.

2. Мікроскопічна будова пухлин.
3. Морфологічний і гістохімічний атипізм пухлин.
4. Основні теорії етіології пухлин.
5. Доброякісні і злоякісні пухлини.
6. Морфогенез пухлин.

Перебудова тканин.

Перебудова тканин у більшості випадків є морфологічним вираженням пристосування. В її основі лежать гіперплазія і регенерація. Прикладом перебудови може служити колатеральний кровообіг, який виникає при утрудненні руху крові в магістральних судинах. При ньому відбувається розширення просвіту вен і артерій, які відходять від ураженої магістральної судини, потовщення стінок за рахунок гіпертрофії м'язових і новоутворення еластичних волокон. Структура дрібних судин набуває характер більших. Перебудова в кістках губчастої речовини спостерігається при зміні напрямку навантаження на кістку (наприклад, після перелому, при рахіті, захворюваннях суглобів).

Метаплазія (від грец. *metaplasso* – перетворювати) - перехід одного виду тканини в інший, споріднений їй вид. Метаплазія частіше зустрічається в епітелії і сполучні тканині.

Метаплазія *епітелію* частіше всього проявляється у переході призматичного епітелію в зроговілий плоский (епідермальна метаплазія). Вона спостерігається, наприклад, в дихальних шляхах при хронічному бронхіті, бронхоектазах, у курців, при недостатності вітаміну А. Метаплазія починається з розмноження камбіальних клітин, які диференціюються в напрямку не призматичного, а багатошарового плоского. Спостерігається метаплазія епітелію шлунка в кишковий, метаплазія епітелію слизової оболонки кишківника в епітелій слизової оболонки шлунка.

На основі метаплазії епітелію може розвиватися ракова пухлина.

Метаплазія *сполучної тканини* з утворенням хряща і кістки зустрічається в рубцях (особливо часто в післяопераційних рубцях передньої стінки живота), в стінці аорти при атеросклерозі, в стромі м'язів, в стромі пухлин. У всіх цих випадках утворенню хрящової і кісткової тканини передують виражені в різній мірі проліферація молодих клітин сполучної тканини, які диференціюються в напрямку хондро- і остеобластів.

Організацією називають заміщення ділянки некрозу, дефекту тканини або тромбу сполучною тканиною.

Розрізняють наступні основні процеси організації: 1) загоювання ран; 2) заміщення ділянки омертвіння або тромботичних мас сполучною тканиною; 3) інкапсуляція.

І. *Загоювання ран* у шкірі та інших органах перебігає за одним типом, причому темпи загоювання, його наслідки залежать від ступеня і глибини раневого ушкодження, структурних особливостей органу, загального стану організму, методів лікування, які застосовуються.

Виділяють наступні види загоювання ран: 1) безпосереднє закриття дефекту епітеліального покриву; 2) загоювання під струпом; 3) загоювання рани первинним натягом; 3) загоювання рани вторинним натягом, або загоювання рани через нагноєння.

Перший вид – це просте загоювання, яке спостерігається на рогівці, слизових оболонках. Воно проявляється як би наповзанням епітелію на поверхневий дефект і закриттям його суцільним шаром.

Другий вид загоювання стосується дрібних дефектів, на поверхні яких швидко виникає кірочка, яка підсихає (струп) із згорнутої крові і лімфи. Епідерміс відновлюється під кірочкою, яка відпадає через 3 – 5 діб після поранення.

Третій вид – загоювання *первинним натягом*. Спостерігається у ранах з пошкодженням не тільки шкіри, але і підлеглої тканини. Зустрічається звичайно при загоюванні ран, нанесених гострим ножом, наприклад при хірургічних розрізах. У цих випадках краї рани рівні; сама рана заповнюється згортками фібрину крові, яка вилилась, що захищає краї рани від інфекції. Краї рани на протязі перших діб дещо набряклі, інфільтровані нейтрофілами і незернистими лейкоцитами, еритроцитами. Під впливом протеолітичних ферментів нейтрофілів відбувається частковий лізис згортка крові, тканинного детриту. Нейтрофіли швидко гинуть, їм на зміну приходять макрофаги, які фагоцитують еритроцити, залишки нелізованої тканини. Частина вмісту рани видаляється самостійно в перший день поранення разом з ексудатом або при обробці рани. На 2-3 добу в краях рани з'являються фібробласти і новоутворені капіляри, які ростуть назустріч один одному, виникають колагенові волокна. Так в рані з'являється грануляційна тканина. На 10-15 добу грануляційна тканина повністю дозріває, раневий дефект епітелізується і рана загоюється ніжним рубчиком. В хірургічній рані загоювання первинним натягом прискорюється у зв'язку з тим, що її краї стягуються нитками шовку або кетгуту.

Четвертий вид – загоювання *вторинним натягом*, або загоювання через нагноєння. Спостерігається звичайно при великих пораненнях, які супроводжуються розтрощенням і омертвінням тканин, проникненні в рану сторонніх тіл, різних мікробів. На місці рани виникають крововиливи, травматичний набряк країв рани, швидко з'являються ознаки демаркаційного гнійного запалення на межі з омертвілою тканиною, розплавлення некротичних мас. На протязі деякого часу (5-6 діб)

відбувається відторгнення некротичних мас, і в краях рани починає з'являтися грануляційна тканина.

Дозрівання грануляційної тканини при загоюванні вторинним натягом супроводжується синтезом фібробластами колагену, який починається з 5 – 7 доби після нанесення рани. По мірі дозрівання грануляцій в них зменшується кількість клітин, наростає кількість колагенових волокон, зменшується кількість судин. Поверхня грануляції покривається пластом епідермісу, який регенерує. При загоюванні рани шляхом вторинного натягу завжди утворюється щільний рубець.

II. **Заміщення ділянки змертвіння або тромботичних мас сполучною тканиною (власне організація)** відбувається у тому випадку, коли маси підлягають розсмоктуванню і одночасно в них вростає молода сполучна тканина, яка потім перетворюється в рубцеву.

III. Про **інкапсуляцію** говорять у тих випадках, коли омертвілі маси, тваринні паразити, сторонні тіла не розсмоктуються, а обростають сполучною тканиною і відмежовуються від решти органа капсулою. Маси некрозу просочуються вапном, виникають петрифікати.

Дисплазія характеризується порушенням проліферації і диференціації епітелію з розвитком клітинної атипії (різні розміри і форма клітин, збільшення розмірів ядер і їх гіперхромія, збільшення кількості мітозів і їх атипія) і порушенням гістоархітектоніки (втрата полярності епітелію, його гісто- і органоспецифічності). Отже, дисплазія – поняття не тільки клітинне, але і тканинне.

Виділяють 3 ступеня дисплазії: легкий, помірний і важкий.

Важка дисплазія – передраковий процес, до того ж важку дисплазію важко відрізнити від карциноми *in situ* (“рак на місці”).

ПУХЛИНИ.

Загальні відомості.

Пухлина, новоутворення, бластома (від грець. *blasto* - паросток) патологічний процес, який характеризується безупинним розмноженням клітин. Розмноження клітин при пухлині не підпорядковуються регуляторним впливам організму. *Автономний, або безконтрольний, ріст* – перша з основних властивостей пухлини.

Клітини пухлини під впливом ряду факторів набувають особливих властивостей, які відрізняють їх від нормальних клітин. *Атипізм клітини*, який стосується її структури, обміну, функції, розмноження та диференціації – друга важлива властивість пухлини. Придбання пухлинною клітиною нових, не характерних для нормальної клітини, властивостей отримало назву катаплазії (від грець. *kata* - вниз, *plasis* – утворення).

За даними ВООЗ, до 90% пухлин пов'язані з дією зовнішніх чинників.

Вивченням пухлин займається спеціальна дисципліна – онкологія (від грец. *oncos* – пухлина).

КЛАСИФІКАЦІЯ І МОРФОЛОГІЯ ПУХЛИН.

Сучасна класифікація пухлин побудована за гістогенетичним принципом із врахуванням морфологічної будови, локалізації, особливостей структури в окремих органах, доброякісності чи злоякісності. Виділяються сім груп пухлин:

- I. Епітеліальні пухлини без специфічної локалізації (органонеспецифічні).
- II. Пухлини екзо- і ендокринних залоз, а також епітеліальних покривів (органоспецифічні).
- III. Мезенхімальні пухлини.
- IV. Пухлини меланінутворюючої тканини.
- V. Пухлини нервової системи і оболонки мозку.
- VI. Пухлини системи крові.
- VII. Тератоми.

I. Епітеліальні пухлини без специфічної локалізації (органонеспецифічні).

Пухлини цього типу розвиваються із плоского або залозистого епітелію, який не виконує будь-яку специфічну функцію. Це епідерміс, епітелій порожнини рота, стравоходу, ендометрію, сечовивідних шляхів тощо.

Органонеспецифічні пухлини поділяють на доброякісні і злоякісні (рак). Різновидності пухлин цієї групи показані в таблиці 1.

Епітеліальні органонеспецифічні пухлини

Таблиця 1

Джерело пухлини	Доброякісні пухлини	Злоякісні пухлини
Плоский і перехідний епітелій	Папілома	“Рак на місці”. Аденокарцинома. Плоскоклітинний рак: зі зроговінням, без зроговіння
Призматичний епітелій слизових оболонок і залозистий епітелій залозистих органів	Аденома: ацинарна, тубулярна, трабекулярна, сосочкова, фіброаденома, аденоматозний поліп.	“Рак на місці”. Аденокарцинома. Слизистий (колоїдний) рак

Стовбурові клітини і клітини-попередники	Рак: солідний, дрібноклітинний, фіброзний, медулярний
--	---

Отже, до доброякісних епітеліальних пухлин відносяться папілома і аденома. Злоякісні пухлини, які розвиваються із малодиференційованих або недиференційованих клітин епітелію (стовбурових клітин або клітин-попередників), позначають як рак.

БУДОВА ПУХЛИНИ І ВЛАСТИВОСТІ ПУЛИННОЇ КЛІТИНИ.

Зовнішній вигляд пухлини різноманітний. Пухлина може мати форму вузла, шляпки гриба або нагадувати цвітну капусту. Поверхня її буває гладкою, шорсткою, горбистою чи сосочковою. Пухлина може бути розташованою в товщі органу або на його поверхні. У деяких випадках вона дифузно пронизує весь орган. Пухлина, розташована на поверхні органу чи слизової оболонки (поліп), нерідко буває з'єднаною з ними ніжкою. В компактних органах пухлина може виступати над поверхнею, проростати і руйнувати капсулу, арозіювати (роз'їдати) судини, внаслідок чого виникає внутрішня кровотеча. Пухлина часто звизраковується. В деяких органах (наприклад, в яєчниках) пухлина складається із окремих порожнин-кіст, які заповнені рідким або слизистим вмістом.

Розміри пухлини різні; консистенція залежить від переважання паренхіми чи строми: у першому випадку пухлина м'яка, у другому – щільна.

Мікроскопічна будова пухлин вирізняється великою різноманітністю. Проте всі пухлини мають деякі загальні риси будови. Кожна пухлина складається із паренхіми і строми. Однак в одних пухлинах переважає паренхіма, в інших – строма, у ще інших – паренхіма і строма розподілені рівномірно.

Паренхіму пухлини утворюють клітини, які характеризують даний вид пухлини. Строма пухлини утворена сполучною тканиною органу, в якому вона розвилась. Вона містить судини і нервові волокна.

Більшість пухлин за будовою нагадують орган, тобто мають паренхіму і виражену в тій чи іншій мірі строму. Такі пухлини називають *органотипними*. У деяких, особливо недиференційованих пухлинах, строма розвинута слабо і складається лише із тонкостінних судин і капілярів. Такі пухлини називають *гістотипними*.

Морфологічний атипізм пухлини може бути тканинним і клітинним.

Тканинний атипізм характеризується порушенням тканинних взаємовідношень, які властиві даному органу, тобто відображує порушення органотипічної і гістотипічної диференціації. Мова йде про порушення форми і розмірів епітеліальних структур, співвідношень

паренхіми і стромы в епітеліальних, особливо залозистих, пухлинах; про різну товщину волокнистих (сполучнотканинних, гладком'язових та ін.) структур, про їх хаотичне розташування – в пухлинах мезенхімального походження. Тканинний атипізм характерний для зрілих, доброякісних пухлин.

Клітинний атипізм, як прояв пухлинного росту на рівні клітини, відображує порушення цитотипічної диференціації. Він виражається у поліморфізмі (різна форма і розміри) клітин і ядер, гіперхромії (більш інтенсивне забарвлення) ядер, змінах ядерно-цитоплазматичного індексу в користь ядер у зв'язку з їх збільшенням, збільшенні кількості ДНК, частій анеуплоїдії (непарна кількість хромосом), збільшенні кількості мітозів, неправильних мітозах. Клітинний атипізм характерний для незрілих, злоякісних пухлин.

Атипізм ультраструктур виражається в збільшенні кількості рибосом. Змінюються форма, розміри і розташування мітохондрій, з'являються аномальні мітохондрії. Цитоплазми мало, але ядро велике. З'являються численні мембранні контакти ядра, мітохондрій і ендоплазматичної сітки, які в нормальній клітині вкрай рідко зустрічаються.

Біохімічний атипізм пухлинної тканини виражається рядом особливостей обміну. Тканина пухлини багата холестеринном, глікогеном і нуклеїновими кислотами, в пухлинній тканині переважають явища анаеробного гліколізу над окислювальними процесами. Виражений анаеробний гліколіз супроводжується нагромадженням в тканинах молочної кислоти.

Гістохімічний атипізм – відхилення від нормального метаболізму, які виявляються за допомогою гістохімічних методів. Гістохімічне дослідження має велике значення для діагностики пухлини, оскільки дозволяє виявити специфічні ферменти (ферменти-маркери), характерні для даного виду пухлини (в клітинах раку передміхурової залози виявлена висока активність кислої фосфатази, естерази і неспецифічної λ-екзонуклеази – ферментів, які властиві епітелію цього органа в нормі).

Антигенний атипізм пухлини проявляється в тому, що вона містить ряд властивих тільки їй антигенів. Серед пухлинних антигенів розрізняють: 1) антигени вірусних пухлин; 2) антигени пухлин, які викликані канцерогенами; 3) ізоантигени трансплантаційного типу (виявляються в пухлинах, індукованих онкорнавірусами – лейкози, рак молочної залози); 4) ембріональні антигени (антигени пухлини, специфічні для ембріональної стадії розвитку організму, які відсутні в постнатальному періоді); 5) гетероорганні антигени (органоспецифічні антигени, які не відповідає органу, в якому розвивається пухлина – поява специфічного ниркового антигену в карциномі печінки).

Функціональні властивості пухлинної клітини, які відображують тканинну і органну специфіку, залежать від ступеня морфологічної і

біохімічної катаплазії. Більш диференційовані пухлини зберігають функціональні особливості клітин тканини, з якої походять. Наприклад, пухлини наднирників, передньої частки гіпофізу виділяють велику кількість відповідних гормонів і дають характерні клінічні симптоми.

Малодиференційовані і надиференційовані клітини пухлини можуть втратити здатність виконувати функцію тканини, з якої походять. Водночас своєрідність іноді зберігається в різко катаплазійованих ракових клітинах, наприклад, шлунка.

Ріст пухлини. В залежності від ступеня диференціації розрізняють три види росту пухлини: експансивний, апозиційний, інфільтруючий (інвазивний).

1. При експансивному рості пухлина росте “сама із себе”, відсовуючи оточуючі тканини. Експансивний ріст пухлини повільний, він характерний для зрілих, доброякісних пухлин. Проте деякі злоякісні пухлини (рак нирки, рак щитоподібної залози та ін.) можуть рости експансивно.

2. Апозиційний ріст пухлини відбувається за рахунок неопластичної трансформації нормальних клітин в пухлинні.

3. Інфільтруючий, або інвазивний, ріст характеризується тим, що клітини пухлини вростають за її межами в оточуючі тканини і руйнують їх (деструючий ріст). Інфільтруючий ріст пухлини швидкий, він характерний для незрілих, злоякісних пухлин.

За відношенням до просвіту порожнистого органу ріст пухлини може бути ендofітним або екзофітним.

Ендofітний ріст – інфільтруючий ріст пухлини в глиб (товщу) стінки органу.

Екзофітний ріст – експансивний ріст пухлини в порожнину органа.

Доброякісні і злоякісні пухлини.

В клінічному відношенні пухлини поділяють на три групи: 1) доброякісні; 2) злоякісні; 3) пухлини з місцевим деструючим ростом.

1. *Доброякісні*, або зрілі, пухлини складаються з клітин, в такій мірі диференційованих, що майже завжди є можливість визначити, із якої тканини вони ростуть (гомологічні пухлини). Ріст таких пухлин експансивний і повільний. Пухлина не чинить згубного впливу на організм, як правило, не дає метастазів. Доброякісна пухлина може малігнізуватися (від лат. *malignum* – злоякісний), тобто перетворитися у злоякісну.

2. *Злоякісні*, або незрілі, пухлини складаються із мало- або недиференційованих клітин; вони втрачають схожість з тканиною, із якої походять (гетерологічні пухлини). Ріст пухлини інфільтруючий і швидкий. Злоякісні пухлини дають метастази, рецидивують, чинять не тільки місцевий, але і загальний вплив на організм.

Метастазування проявляється в тому, що пухлинні клітини попадають у кровоносні і лімфатичні судини, утворюють пухлинні

емболи, розносяться течією крові і лімфи від основного вузла, затримуються в капілярах органів чи лімфатичних вузлах і там розмножуються. Так виникають метастази, або вторинні (дочірні) пухлинні вузли.

Розрізняють гематогенні, лімфогенні, імплантаційні й змішані метастази.

Одні злоякісні пухлини (наприклад, саркома) метастазують головним чином по течії крові – гематогенні метастази, інші (наприклад, рак) – по течії лімфи у лімфатичні вузли – лімфогенні метастази, а вже потім ракові клітини попадають в течію крові. Про імплантаційні (контактні) метастази говорять при розповсюдженні клітин по серозних оболонках, які прилягають до вузла пухлини.

Рецидивування пухлини – поява її на тому місці, звідки вона була видалена хірургічним шляхом або за допомогою променевої терапії. Пухлина розвивається із окремих пухлинних клітин, які залишилися в зоні пухлинного поля. Рецидиви пухлини іноді виникають із найближчих лімфогенних метастазів, які не були видалені під час операції.

Вплив пухлини на організм можн бути місцевим і загальним.

Місцевий вплив пухлини залежить від її характеру: доброякісна пухлина лише стискає оточуючі тканини і сусідні органи, злоякісна – руйнує їх.

Загальний вплив на організм особливо характерний для злоякісних пухлин. Він виражається в порушеннях обміну речовин, розвиткові кахексії.

3. *Пухлини з місцевим деструючим ростом* займають ніби проміжне положення між доброякісними і злоякісними: вони мають ознаки інфільтруючого росту, але не метастазують.

Морфогенез пухлин.

Механізм розвитку пухлин в морфологічному освітленні можна розділити на стадію передпухлинних змін і стадію формування та росту пухлини.

Передпухлинні зміни є обов'язковою стадією розвитку пухлини. Серед них виділяють так звані фонові зміни, які проявляються дистрофією і атрофією, гіперплазією і метаплазією. Ці зміни, які призводять до структурної перебудови органів і тканин, стають основою для виникнення вогнищ гіперплазії і дисплазії, які і розглядаються як власне передпухлинні.

Передпухлинні (передракові) зміни в різних органах різноманітні: в молочній залозі – це доброякісні дисплазії; в шийці матки – ендоцервікози, лейкоплакія; в тілі матки – гіперплазії слизової оболонки; в шлунку – залозисті поліпи, хронічні виразки, атрофічно-гіперпластичний гастрит; в товстій кишці – аденоматозні паліпи; в легенях – хронічний

бронхіт з метapлазією епітелію слизової оболонки; в шкірі – виразки і тріщини, гіперкератози.

Виходячи з того, що одні передракові стани обов'язково переходять в рак, а інші – не переходять, їх поділяють на облігатний та факультативний передрак.

Облігатний передрак, тобто передрак, який обов'язково завершується розвитком раку, частіше пов'язаний із спадковою схильністю. Це вроджений поліпоз товстої кишки, пігментна ксеродерма та ін. До факультативного передраку відносять гіперпластично-диспластичні процеси, а також деякі дисембріоплазії.

Імунна реакція організму на антигени пухлини.

Більшість людей не хворіють на онкозахворювання не тому, що пухлинні клітини не виникають, а тому, що вони своєчасно розпізнаються і знешкоджуються імунною системою.

На антигени пухлинних клітин виникають дві форми імунної відповіді: гуморальна з появою антитіл і клітинна з нагромадженням Т-лімфоцитів-кілерів, які є сенсифілізованими проти пухлинних клітин. За допомогою макрофагів Т-кілери руйнують пухлинні клітини. Постійне функціонування імунокомпатантних клітин забезпечує протипухлинний імунітет. Отже, виникнення злоякісних пухлин – це наслідок імунодефіциту.

Етіологія пухлин. Виникнення пухлин може бути пов'язане з різними ендогенними і екзогенними, фізичними і хімічними чинниками – канцерогенами, а також з вірусами і спадковими генетичними порушеннями.

1. ***Хімічні канцерогени.*** Чітко встановлений зв'язок між різними хімічними агентами і виникненням пухлин. Прикладами можуть бути:

1) тютюнопаління – рак легені; 2) азбест – мезотеліома, рак легені; 3) анілінові барвники – рак сечового міхура; 4) афлатоксин В – рак печінки; 5) бензол – гострий лейкоз; 6) їжа, багата нітрозамінами, – рак шлунка; 7) полівінілхлорид – ангіосаркома печінки.

2. ***Фізичні канцерогени.*** Приклади: 1) сонячна (ультрафіолетова) радіація – рак шкіри, меланома шкіри; 2) іонізуюча радіація – рак щитоподібної залози, лейкози.

3. ***Віруси.*** Доказана етіологічна роль наступних вірусів: 1) вірус папіломи людини – передрак і рак шийки матки; 2) вірус Епштейна – Барра – носоглоткова карцинома; 3) вірус гепатиту В, С – печінковоклітинний рак; 4) лімфотропний вірус людини – Т-клітинний лейкоз.

4. ***Роль спадкових генетичних порушень*** підтверджується: 1) наявністю сімей з високою частотою захворюваності певними злоякісними пухлинами; 2) наявністю онкогенетичних синдромів (спадкові захворювання, які часто супроводжуються виникненням певних пухлин): хвороба Дауна (трисомія по 21-й хромосомі) – часто виникає

гострий лімфобластний лейкоз; синдром диспластичних невусів (аномалія 1-ї хромосоми) – часто розвивається меланома шкіри.

Питання для самоперевірки:

1. Визначення поняття пухлини. Назвіть характерні основні властивості пухлин.
2. Відміна доброякісних пухлин від злоякісних.
3. Мікроскопічна будова пухлин.
4. Морфологічний тканинний і клітинний атипізм пухлин.
5. Що таке екзофітний і ендофітний ріст пухлин?
6. Що так рецидив пухлини?

Лекція №13

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПУХЛИН З ТКАНИН, ЩО ПОХОДЯТЬ З МЕЗЕНХІМИ.

ПЛАН:

1. Морфологія пухлин.
2. Охарактеризуйте передпухлинні процеси.
3. Як відбувається метастазування пухлин?
4. Мезенхімальні пухлини.
5. Пухлини екзо та ендокринних залоз.

Пухлини екзо-і ендокринних залоз, а також епітеліальних покривів (органоспецифічні).

Органоспецифічні пухлини характеризуються тим, що вони розвиваються із клітин певного органу і зберігають морфологічні, але іноді і функціональні риси, притаманні даному органу. Ці пухлини зустрічаються як в екзокринних залозах і епітеліальних покритвах (табл. 2), так і в ендокринних залозах (табл. 3).

Органоспецифічні пухлини органів з екзокринною секрецією Табл.

2

Печінка Гепатоцити	Аденома (гепатома)	Печінково-клітинний рак
Нирки Епітелій каналців	Аденома	Нирково-клітинний рак

Шкіра Епітелій проток потних залоз Епітелій секреторних відділів потових залоз Епітелій волосяних фолікулів Епітелій різних відділів придатків шкіри	Сирінгоаденома Гідраденома Трихоепітеліома	Рак Рак Базально-клітинний рак
Молочна залоза Епітелій альвеол і вивідних проток Епідерміс соска і ареоли; епітелій проток	Фіброаденома (периканалікулярна, інтраканалікулярна)	Часточковий “рак на місці”, протоковий “рак на місці” Хвороба Педжета (рак)
Матка Оболонка хоріону	Міхуровий занос	Деструючий (злякисний) міхуровий занос; хоріонепітеліома (хоріонкарцинома)

Органоспецифічні пухлини ендокринних залоз

Таблиця 3

Яєчники Трубно-матковий епітелій Строма статевого тяжа (тека, гранульоза) Клітини зачатка (рудименту) чоловічої статевої залози	Серозна цистаденома; Муциозна цистаденома Текома Гранульозоклітинна пухлина	Серозна цистаденокарцинома; Псевдомуциозна цисткарцинома Текома злякисна Гранульозоклітинна пухлина злякисна Дисгермінома
---	---	---

Шлунково-кишковий тракт Ентерохромафінні клітини	Карциноїд	Злоякісний карциноїд
Гіпофіз	Аденома: хромобластна, еозинофільна, базофільна	Рак
Епіфіз	Пінеалома	

Мезенхімальні пухлини можуть розвиватися із фіброзної, жирової, м'язової тканин, кровоносних і лімфатичних судин, синовіальної і мезотеліальної тканин і кісток. Вони можуть бути доброякісними і злоякісними. Злоякісну мезенхімальну пухлину визначають терміном “саркома”. На розрізі вона нагадує риб'яче м'ясо (від грец. sarcos – м'ясо). Саркома звичайно метастазує гематогенним шляхом.

Основні різновидності цієї групи пухлин наведені в таблиці 4.

Фіброзна тканина	Фіброма: щільна, м'яка, десмоїд	Фібросаркома: диференційована, недиференційована
Жирова тканина	Ліпома Гібернома	Ліпосаркома Злоякісна гібернома
Поперечно-смугаста м'язова тканина	Рабдоміома	Рабдоміосаркома
Гладка м'язова тканина	Лейоміома	Лейоміосаркома
Кровоносні судини	Гемангіома: капілярна, венозна, кавернозна; доброякісна гемангіоперицитоміа Гломусна пухлина	Ангіосаркома: злоякісна гемангіоендотеліома, злоякісна гемангіоперицитоміа
Лімфатичні судини	Лімфангіома	Лімфангіосаркома
Синовіальні оболонки	Доброякісна синовіома	Злоякісна синовіома
Мезотеліальна тканина серозних оболонок (плеври)	Доброякісна мезотеліома	Злоякісна мезотеліома
Кісткова тканина	Остеома, доброякісна остеобластома	Остеосаркома

Хрящова тканина	Хондрома, доброякісна хондробластома	Хондросаркома
-----------------	--------------------------------------	---------------

Пухлини меланінутворюючої тканини.

Меланінутворюючі клітини нейрогенного походження (меланоцити) можуть бути джерелом пухлиноподібних утворів, які називаються невусами, і справжніх пухлин - меланом.

Невуси зустрічаються в шкірі, часто на обличчі, тулубі у вигляді утворів, які вибухають, темного кольору.

Меланома (меланобластома, злоякісна меланома, меланокарцинома) – злоякісна пухлина меланінутворюючої тканини, одна із найбільш злоякісних пухлин з великою схильністю до метастазування. Вона розвивається в шкірі, райдужній оболонці ока і сітківці, мозкових оболонках, мозковому шарі наднирників, рідко – в слизових оболонках. Можливий розвиток меланоми із невусу. Більшість меланом локалізується в шкірі обличчя, кінцівок, тулуба. Меланома може мати вигляд коричневої плями з рожевими і чорними краплями, синьо-чорного вузла або бляшки. Інколи зустрічаються безпігментні меланоми.

Пухлини нервової системи і оболонок мозку.

Пухлини нервової системи виникають із різних елементів нервової системи: центральної, вегетативної, периферичної, а також мезенхімальних елементів, які входять до складу цієї системи. Пухлини нервової системи поділяють на доброякісні і злоякісні, проте по локалізації в головному чи спинному мозку вони по суті завжди є злоякісними, оскільки навіть при повільному рості чинять тиск на життєво важливі центри і викликають порушення їх функцій.

Пухлини ЦНС підрозділяють на нейроектодермальні (нейроепітеліальні) і менінгосудинні.

Нейроектодермальні (нейроепітеліальні) пухлини головного і спинного мозку побудовані із похідних нейроектодерми і є органоспецифічними. Вони частіше, ніж пухлини інших органів, розвиваються із залишкових скупчень клітин-попередників зрілих елементів ЦНС. Нейроектодермальні пухлини поділяють на 1) астроцитарні; 2) олігодендрогліальні; 3) епендимальні і пухлини хоріоїдного епітелію (епітелію судинного сплетення мозку); 4) нейрональні; 5) низькодиференційовані і ембріональні.

Злоякісні нейроектодермальні пухлини метастазують, як правило, в межах порожнини черепа.

Менінгосудинні пухлини – виникають із оболонок мозку і споріднених їм тканин. Найбільш часті серед них – менінгіома

(доброякісна пухлина із клітин м'якої мозкової оболонки) і менингіальна саркома (злоякісний аналог менингіоми).

Пухлини вегетативної нервової системи розвиваються із різної зрілості гангліозних клітин (симпатогонії, симпатобласти, гангліонейроцити) симпатичних гангліїв.

Пухлини периферичної нервової системи виникають із оболонок нервів (оболонок, які складаються зі шваннівських клітин).

Пухлини системи крові поділяють на системні, або лейкози, і регіонарні, або злоякісні лімфоми.

Лейкози (син.: лейкемія, білокрів'я) – характеризуються системним прогресуючим розростанням в кістковому мозку кровотворних клітин пухлинної природи (лейкозні клітини), які поступово заміщують нормальні ростки кровотворення. В подальшому спостерігається гематогенне “виселення” лейкозних клітин в інші органи і тканини, в першу чергу – печінку, селезінку, лімфатичні вузли, з розвитком лейкозних інфільтратів.

Лімфоми – регіонарні злоякісні пухлини лімфоїдної тканини. Діагноз лімфом встановлюється перш за все при біопсії лімфатичних вузлів.

Відмінності між лейкозами і лімфомами полягають не тільки в наявності чи відсутності системності ураження. Другою важливою відмінністю лейкозів від лімфом є те, що при лейкозах пухлина первинно виникає на “території” кісткового мозку, а при лімфомах кістковий мозок уражається вторинно в результаті метастазування.

Тератоми – розвиваються при відщепленні однієї із бластомер ембріона. Складаються із однієї або кількох тканинних структур – похідних всіх трьох зародкових листків. Тератоми є доброякісними пухлинами, але можуть малігнізуватися, тоді розвивається злоякісна пухлина - тератобластома.

Питання для самоперевірки:

1. Особливості пухлин із покривного епітелію.
2. Дайте морфологічне визначення невуса.
3. Шляхи метастазування саркоми.
4. Назвіть доброякісні мезенхімальні пухлини.
5. Назвіть доброякісні пухлини із епідермісу шкіри, сальних залоз,

Лекція №14

Номенклатура і морфологічні особливості пухлин нервової тканини.

ПЛАН.

1. Класифікація пухлин нервової системи.
2. Пухлини центральної нервової системи: види, морфологічна характеристика.
3. Пухлини вегетативної нервової системи: види, морфологічна характеристика.
4. Пухлини периферичної нервової системи: види, морфологічна характеристика.

Пухлини центральної нервової системи

Пухлини центральної нервової системи поділяються на нейроектодермальні та менінгосудинні.

Нейроектодермальні (нейроепітеліальні) пухлини

Ці пухлини є похідними нейроектодерми.

Найчастіше ці пухлини мають дизонтогенетичне походження (тобто розвиваються з залишків клітин-попередників зрілих елементів ЦНС).

До нейроектодермальних пухлин належать:

I. Астроцитарні пухлини:

1. **Астроцитома.** Доброякісна пухлина, що розвивається з астроцитів, частіше зустрічається в молодих людей, росте повільно, містить мало судин, локалізується у всіх відділах мозку, від навколишньої мозкової тканини нечітко відмежована, на розрізі має однорідний вигляд, іноді зустрічаються кісти. Найпоширеніша з пухлин мозку. Астроцитома представлена трьома гістологічними варіантами: фібрилярним, протоплазматичним і змішаним (фібрилярно-протоплазматичним).

2. **Астробластома.** Злоякісна пухлина, росте з астроцитів, характеризується швидким ростом, клітинним поліморфізмом, некрозами, метастазує за лікворними шляхами. Зустрічається рідко.

II. Олігодендрогліальні пухлини:

1. **Олігодендрогліома.** Доброякісна пухлина, росте з олігодендроцитів, має вигляд вузла однорідної сіро-рожевої тканини, росте повільно, нерідко містить кісти та петрифікати. Мікроскопічно представлена веретеноподібними та невеликими округлими клітинами.

2. **Олігодендрогліобластома.** Злоякісна пухлина, росте з олігодендроцитів із вираженим клітинним поліморфізмом, великою кількістю патологічних мітозів, часто зазнає некрозу, пізно метастазує.

III. Епендимальні пухлини та пухлини хоріоїдного епітелію:

1. Епендимома. Доброякісна пухлина, росте з клітин епендими шлуночків. Має вигляд вузла, розташованого як усередині, так і ззовні шлуночків, часто містить кісти та фокуси некрозу. Це є типовим для епендимомы формування псевдорозеток і розеток навколо судин.

2. Епендимобластома. Злоякісна епендимома. Пухлина має виражений клітинний атипізм, швидкий ріст, інфільтрує навколишні тканини, метастазує за лікворними шляхами.

3. Хоріоїдна папілома (хоріоїдна папілома). Доброякісна пухлина, росте з епітелію судинного сплетіння мозку. Має вигляд ворсинчастого вузла в порожнині шлуночків мозку, клітини мають кубічну та призматичну форму.

4. Хоріоїдкарцинома. Злоякісна пухлина, росте з епітелію судинного сплетіння мозку, має вигляд вузла, який розташовується в шлуночках, пов'язана з судинним сплетінням. Представлена анаплазованими клітинами судинного сплетення. Зустрічається вкрай рідко.

IV. Низькодиференційовані й ембріональні пухлини:

1. Медулобластома. Пухлина побудована з незрілих клітин (медулобластів) високого ступеня злоякісності, зустрічається переважно в дітей, часто локалізується в хробаку мозочка.

2. Гліобластома. Злоякісна пухлина, часто зустрічається в осіб віком 40 - 60 років, локалізується в білій речовині будь-яких відділів головного мозку, дуже швидко росте. Має м'яку консистенцію, строкатий вигляд (за рахунок осередків крововиливу та некрозу). Клітини пухлини поліморфні, містять глікоген. Метастазує лише в межах головного мозку.

V. Нейрональні пухлини:

1. Гангліоневрома. Доброякісна пухлина, локалізується в ділянці дна III-го шлуночка, рідше в півкулях головного мозку. Представлена гангліозними клітинами, пучки яких розділені гліальною стромою. Зустрічається дуже рідко.

2. Гангліонейробластома. Злоякісна пухлина, клітини якої мають виражений поліморфізм, росте швидко. Зустрічається дуже рідко.

3. Нейробластома. Злоякісна пухлина високого ступеня злоякісності, частіше зустрічається в дітей. Представлена великими клітинами з

пухирцеподібними ядрами, численними мітозами. Клітини пухлини ростуть у вигляді синцитію, васкуляризація пухлини рясна.

Менінгосудинні пухлини

1. Менінгіома. Доброякісна пухлина, росте з м'яких оболонок мозку, має вигляд щільного вузла, часто спаяного з твердою мозковою оболонкою. Представлена ендотеліоподібними клітинами, які утворюють скупчення. Найчастіше в пухлинну тканину відкладається вапно з утворенням псамомних тілець.

2. Менінгеальна саркома. Злоякісний аналог менінгіоми, гістологічно нагадує фібросаркому.

Пухлини вегетативної нервової системи

Пухлини вегетативної нервової системи розвиваються з гангліозних клітин різного ступеня зрілості.

До них належать:

1. Доброякісна нехромафінна парагангліома (хемодектома). Пухлина морфологічно нагадує апудому (пухлина з клітин APUD-системи), здатна синтезувати серотонін і АКТГ. Клітини пухлини формують альвеолярні та трабекулярні структури.

2. Злоякісна нехромафінна парагангліома (хемодектома). Пухлина зустрічається вкрай рідко, має виражений клітинний поліморфізм, інфільтративний ріст. Метастазує переважно лімфогематогенно.

3. Симпатобластома. Пухлина високого ступеня злоякісності, зустрічається зазвичай у маленьких дітей.

Пухлини периферичної нервової системи

Пухлини периферичної нервової системи розвиваються з оболонок нервів.

До них належать:

1. Нейрофіброма. Доброякісна пухлина, яка росте з оболонок нерва, представлена білими щільними вузликами, які складаються зі сполучної тканини. Системне захворювання, що характеризується розвитком множинних нейрофібром, називається хворобою Реклінгхаузена.

2. Неврилемома (шванома). Доброякісна пухлина, клітини якої веретеноподібної форми з паличкоподібними ядрами. Клітини та волокна складаються в пучки, які формують «палісадні» структури

паралельно лежачих ядер (тільца Верокаї) і ділянок, які складаються з волокон, що надає мікроскопічно пухлині «строкатого» вигляду.

3. Злоякісна неврилемома (нейрогенна саркома). Зустрічається дуже рідко, для неї характерний виражений клітинний поліморфізм, атипізм. Клітини пухлини найчастіше формують симпласти та «палісадоподібні» структури.

Питання для самоперевірки:

1. Класифікація пухлин нервової системи.
2. Пухлини центральної нервової системи: види, морфологічна характеристика.
3. Пухлини вегетативної нервової системи: види, морфологічна характеристика.
4. Пухлини периферичної нервової системи: види, морфологічна характеристика.

Лекція 15

Номенклатура і морфологічні особливості пухлин з епітелію.

ПЛАН

1. Епітеліальні пухлини доброякісного генезу.
2. Злоякісні епітеліальні пухлини.
3. Пухлини внутрішніх органів.

Епітеліальні пухлини розвиваються з плоского або залозистого епітелію, що не виконує жодної специфічної функції (епідерміс, епітелій порожнини рота, стравоходу, ендометрія, сечовивідних шляхів тощо).

Пухлини цієї групи поділяються на доброякісні та злоякісні.

До доброякісних епітеліальних пухлин належать:

1. **Папілома.** Пухлина з плоского та перехідного епітелію, має кулясту форму, сосочкоподібний вигляд (нагадує квітчасту капусту), м'яка на дотик, легко травмується, запалюється та кровоточить. Папілома найчастіше зустрічається на слизовій оболонці порожнини рота, голосових зв'язок, у мисках нирок, сечоводах, сечовому міхурі. При постійному подразненні може перероджуватися в рак.
2. **Аденома.** Пухлина залозистих органів і слизових оболонок, що вислані призматичним епітелієм. Має вигляд добре відмежованого вузла м'якої консистенції, на розрізі біло-рожевого кольору, іноді містить кісти. Аденоми зустрічаються в молочній, підшлунковій, передміхуровій та інших залозах. Аденома може перероджуватись в рак. Аденома на ніжці називається поліпом.

До злоякісних епітеліальних пухлин належать:

1. **Рак на місці (carcinoma in situ).** Росте в межах епітеліального шару, без проростання базальної мембрани і переходу на прилеглі тканини. Визначається мікроскопічно.
2. **Плоскоклітинний незроговілий і зроговілий рак.** Розвивається в шкірі та слизових оболонках, покритих плоским і перехідним епітелієм (порожнина рота, стравохід, шийка матки, піхва тощо). При зроговінні утворюються ракові «перлини».
3. **Аденокарцинома.** Розвивається з призматичного епітелію слизових оболонок і епітелію залоз. Аденокарциноми зустрічаються в молочній, підшлунковій, передміхуровій залозах, у стінці шлунка, кишки й ін.
4. **Слизовий (колоїдний) рак.** Пухлина має вигляд слизової маси. Ракові клітини продукують величезну кількість слизу й гинуть у ній.
5. **Солідний рак.** Щільна біло-сіра пухлина, росте швидко та рано дає метастази. Співвідношення строми і паренхіми приблизно 50 на 50%.
6. **Дрібноклітинний рак.** Клітини пухлини нагадують лімфоцити, які не утворюють жодних структур. Пухлина росте швидко, рано дає метастази.
7. **Скір (фіброзний рак).** Пухлина щільна на дотик (за рахунок переваги в ній строми), високого ступеня злоякісності, рано дає метастази. Часто зустрічається в молочній залозі та шлунку.
8. **Медулярний мозкоподібний рак.** У пухлині переважає паренхіма над стромою, вона м'яка на дотик, біло-рожевого кольору, нагадує тканину головного мозку. Пухлина високого ступеня злоякісності, часто зазнає некрозу, рано дає множинні метастази.

Пухлини екзо- й ендокринних залоз та епітеліальних покривів.

Ці пухлини характеризуються тим, що вони розвиваються з клітин певного органа та зберігають морфологічні а, іноді, й функціональні риси, властиві даному органу.

Печінка:

1. **Печінково-клітинна аденома.** Доброякісна пухлина, побудована з клітин печінки (гепатоцитів). Зустрічається у вигляді одного або декількох вузлів.
2. **Печінково-клітинний (гепатоцелюлярний) рак.** Злоякісна пухлина, представлена одним або декількома вузлами, паренхіма пухлини переважає над стромою.

Нирки:

1. **Аденома.** Доброякісна пухлина, має вигляд добре відмежованого вузла м'якої консистенції, на розрізі біло-рожевого кольору.
2. **Нирково-клітинний (гіпернефроїдний) рак.** Пухлина представлена вузлом м'якої консистенції строкатого виду. Швидко дає гематогенні метастази в легені, печінку, кістки, протилежну нирку.

3. **Нефробластома (пухлина Вільмса).** Ембріональний рак нирки, частіше зустрічається в дітей.

Молочна залоза:

1. **Фібroadенома (інтра-і-периканалікулярна).** Доброякісна пухлина, має вигляд інкапсульованого вузла щільної консистенції.
2. **Неінфільтруючий часточковий рак (carcinoma in situ).** Розвивається в незмінній часточці або на фоні дисплазії. Переходить в інвазивну форму.
3. **Неінфільтруючий внутрішньочасточковий рак (carcinoma in situ).** Розвивається усередині протоки та переходить в інвазивну форму.
4. **Хвороба Педжета.** Пухлина соска, що проявляється у вигляді екзематозного ураження ареоли та проток молочної залози. У пухлині знаходять великі світлі клітини (клітини Педжета). Клітини Педжета ніколи не інфільтрують дерму. Пухлина прогресує апоозиційно.

Матка:

1. **Міхуровий занос.** Ворсини хоріона збільшуються в розмірах, зазнають слизового перетворення, покривний епітелій розмножується, а синцитіальні клітини врастають в стінку матки (деструючий міхуровий занос). Пухлина має вигляд вузла темного кольору, губчаста, нагадує тканину посліду. Мікроскопічно складається із однорідних світлих з чисельними мітозами ланггансових клітин і крупних з гіперхромними ядрами синцитіальних утворень. Часто трансформується в хоріонепітеліому.
2. **Хоріонепітеліома (хоріонкарцинома).** Злоякісна пухлина, яка розвивається із залишків посліду після абортів, трубно-вагітності, пологів і міхурового заносу. Пухлина гормонально активна, продукує хоріонічний гонадотропін, який виявляється в сечі. Метастазує гематогенно, насамперед у легені.

Шкіра:

1. **Сирингоаденома.** Доброякісна пухлина, росте з епітелію проток потових залоз.
2. **Гідраденома.** Доброякісна пухлина, росте з секреторного епітелію потових залоз.
3. **Трихоепітеліома.** Доброякісна пухлина, росте з волосяних фолікулів.
4. **Базаліома (базально-клітинний рак).** Найчастіша пухлина шкіри. Пухлина зазвичай локалізується на тулубі та шиї, має вигляд бляшки або виразки, характеризується деструктивним ростом, рецидивує, не дає метастазів.
5. **Рак потових, сальних залоз і волосяних фолікулів.** Злоякісні пухлини, зустрічаються рідко.

Яєчники:

1. **Серозна цистаденома (кістома).** Епітеліальна доброякісна пухлина, однокамерна, може досягати величезних розмірів, містить слиз.
2. **Серозна цистаденокарцинома.** Епітеліальна злоякісна пухлина яєчника, одна з частих форм рака яєчника. Пухлинні клітини проростають у стінку кісти, поширюються по її поверхні та переходять на очеревину.
3. **Текома.** Доброякісна пухлина строми статевого тяжа яєчника (росте з теки), досягає великих розмірів, щільна, жовтого кольору, частіше спостерігається в жінок старше 50 років. Пухлина гормонально активна, продукує естрогени, у дівчат проявляється передчасним статевим дозріванням, у молодих жінок – порушеннями менструального циклу, у жінок похилого віку – матковими кровотечами. Може стати злоякісною.
4. **Фолікулома.** Доброякісна пухлина статевого тяжа яєчника (росте з гранульозної тканини фолікула), являє собою вузол з горбистою поверхнею, сіро-жовтого кольору, з осередками крововиливів. Пухлина гормонально активна, продукує естрогени, у дівчат проявляється передчасним статевим дозріванням, у молодих жінок – порушеннями менструального циклу, підвищенням оволосіння, у жінок похилого віку – матковими кровотечами. Може стати злоякісною.
5. **Дисгермінома.** Злоякісна пухлина, яка утворюється зі статевих клітин зачатка чоловічої статевої залози (нагадує семіному в чоловіків). Має вигляд великого вузла, на розрізі сіра, з вогнищами крововиливів, рано метастазує у лімфатичні вузли.

Яєчки:

1. **Семінома (дисгермінома).** Злоякісна пухлина яєчка, яка найбільш часто зустрічається в чоловіків віком 40-50 років, рано метастазує у парааортальні та здухвинні лімфатичні вузли, у легені, печінку, нирки, плевру.
2. **Пухлина з клітин Лейдіга та клітин Сертолі.** Доброякісні пухлини, ростуть із однойменних клітин, гормонально активні, викликають у хлопчиків передчасне статеве дозрівання, у дорослих чоловіків – фемінізацію та гінекомастію.

Щитоподібна залоза:

1. **Аденома (фолікулярна, солідна, папілярна).** Доброякісна пухлина, гормонально активна, може стати злоякісною.
2. **Рак (фолікулярний, солідний, папілярний, недиференційований).** Злоякісна пухлина, частіше розвивається з аденоми. Рано дає гематогенні метастази, переважно в легені та кістки.

Надирникові залози:

1. **Аденома (світлоклітинна, темноклітинна, змішана).** Доброякісна пухлина кіркової речовини надирникових залоз, гормонально активна, проявляється гіперальдостеронізмом (синдромом Конна, синдромом Іценко-Кушинга) за рахунок підвищеної продукції мінералокортикоїдів.

2. **Феохромоцитома.** Доброякісна пухлина мозкової речовини наднирникових залоз, зазвичай однобічна, сіро-червоного або бурого кольору на розрізі. Клітини пухлини виділяють катехоламіни, що зумовлює артеріальну гіпертензію та ряд інших розладів.
3. **Адренокортикальний рак.** Злоякісна пухлина кіркової речовини наднирникових залоз, зустрічається рідко.
4. **Злоякісна феохромоцитома.** Злоякісна пухлина мозкової речовини наднирникових залоз, зустрічається вкрай рідко.

Вилочкова залоза (тимус):

Пухлини вилочної залози (тимоми) – розвиваються з кортикальних і медулярних епітеліальних клітин. Вони бувають доброякісними та злоякісними. Вони мають вигляд одного або декількох інкапсульованих вузлів, можуть проростати в органи переднього середостіння. Клінічний перебіг часто безсимптомний або з проявами здавлювання навколишніх органів, а також автоімунних захворювань (міастенія, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит тощо) або імунодефіцитних синдромів.

Гіпофіз:

Морфологічно розрізняють хромофобну, еозинофільну та базофільну аденоми. Це доброякісні пухлини, які мають гормональну активність (у надлишку продукують ті або інші гормони гіпофіза) та супроводжуються відповідними симптомами.

Підшлункова залоза:

1. До доброякісних пухлин підшлункової залози відносять **аденоми**. Аденоми з клітин острівців (з α , β і G-клітин) називають інсуломами. α -інсуломи продукують глюкагон, β -інсуломи – інсулін, G-інсуломи – гастрин з відповідною клінічною симптоматикою.
2. Злоякісні варіанти інсулом називають **злоякісними інсуломами**, вони можуть зберігати гормональну активність.

Питання для самоперевірки:

1. Загальна характеристика епітеліальних пухлин.
2. Морфологічна характеристика доброякісних епітеліальних пухлин.
3. Морфологічна характеристика злоякісних епітеліальних пухлин.
4. Епітеліальні пухлини екзокринних залоз: морфологічна характеристика.
5. Епітеліальні пухлини ендокринних залоз: морфологічна характеристика.

Лекція 16

Номенклатура та особливості пухлин, що походять із меланінутворюючої тканини.

ПЛАН

1. Невуси – механізм виникнення, протікання.
2. Види невосів.
3. Меланома виникнення та профілактика ускладнень.

Невуси – це доброякісні ураження шкіри, які розвиваються з меланоцитів епідерміса або дерми. Загальновизнано на теперішній час нейрогенне походження меланоцитів.

Невуси розглядаються як вади розвитку нейроектодермальних пігментних елементів. Вони мають вигляд коричневих плям різних розмірів на будь-якій ділянці поверхні шкіри. Можуть бути плоскими, злегка підніматися над поверхнею шкіри або мати вигляд бородавчатих розростань. У рідких випадках спостерігаються гігантські ураження в немовлят (гігантські пігментні невоси).

Виділяють наступні види невосів:

1. опограничний невос;
2. складний невос;
3. внутрішньодермальний невос;
4. епітеліоїдний і (або) веретенотклітинний невос;
5. невос із балонотподібних клітин;
6. галоневос;
7. гігантський пігментований невос;
8. фіброзна папула носа (інволюційний невос);
9. блакитний невос;
10. клітинний блакитний невос.

Пограничний невос. Гнізда невосних клітин виявляються на межі епідерміса та дерми. Вони зазвичай не містять багато пігменту, мають круглу, витягнуту або полігональну форму, гомогенну або злегка зернисту цитоплазму та велике округле або овальне пухирцеподібне ядро. Невусні клітини в основному локалізуються в ділянці вершин гребеня сітчастого шару. Базальний шар епідермісу в цій зоні може виглядати нормальним або містити трохи збільшену кількість меланоцитів. У деяких випадках невосні клітини розташовуються внутрішньоепідермально в нижніх шарах епідерміса, немовбито сповзають із базального шару у вигляді скупчень з нечіткими контурами, невеликих груп і поодиноких клітин, які мають тенденцію до проникнення в дерму (активний пограничний невос). Іноді гнізда невосних клітин розташовані вільно в дермі.

Складний невос (змішаний невос). На додаток до невосних клітин, розташованих на межі дерми й епідермісу (як припограничному невосі), є гнізда невосних клітин на різній глибині дерми.

Внутрішньодермальний невос. Найчастіше зустрічається ця форма пігментного невосу. Невусні клітини фактично розташовуються тільки в дермі, хоча окремі клітини можуть бути знайдені і на межі дерми й епідермісу. Клітини розташовуються у вигляді гнізд, тяжів, а іноді

поодинокі серед фіброзної тканини. У верхніх відділах дерми гнізда складаються з невисних клітин овальної форми з круглим темним ядром і базофільною цитоплазмою. Найбільша кількість меланіну зазвичай буває у зоні розташування невисних клітин. У деяких випадках невисні клітини лежать у вигляді «компактної маси». Запальна реакція відсутня, крім випадків механічного подразнення або вторинної інфекції. Епідерміс над невисом часто атрофований, однак в окремих невисах спостерігаються гіперкератоз і папіломатозні розростання з акантозом. У базальних шарах епідермісу помітна лінійна проліферація меланоцитів. Можливі комбінації внутрішньодермального невиса з гіперплазією сальних залоз і волосяних фолікулів. Макроскопічно внутрішньодермальний невис має папіломатозний вигляд і може містити волосся.

Епітеліоїдний, або веретенноклітинний невис (ювенільний невис). Найчастіше зустрічається на обличчі, але може локалізуватися на будь-якій ділянці, головним чином у дітей. Проявляється у вигляді плоского або кулястого, чітко відмежованого, у більшості випадків поодинокого вузла. Поверхня шкіри в цьому місці гладенька, але іноді спостерігають бородавчасті або папіломатозні зміни. Колір блідо-червоний, жовтуватосірий, рідко – коричневий або чорний. По краях виявляються телеангіоектазії. Мікроскопічно – це складний невис, часто з вторинними змінами, іноді спостерігається виражений акантоз. Меланін зазвичай виявляється в мінімальній кількості або зовсім відсутній. Клітини мають світлу або злегка базофільну цитоплазму та гіперхромні ядра. Можуть зустрічатися епітеліоподібні клітини з великою світлою пінистою цитоплазмою й округлим ядром, розташованим ексцентрично. Зазвичай в одній пухлині спостерігаються обидва види клітин з поодинокими мітозами. Веретеноподібні клітини часто формують пучки, перпендикулярні до епідермісу. Характерна наявність одноядерних або багатоядерних гігантських клітин неправильної форми, з інтенсивно базофільною цитоплазмою, які нагадують клітини Тутона або Пирогова-Лангханса. В таких невисах зазвичай виявляється багато судин. У дермі може спостерігатися виражена лімфоїдна та плазмоцитарна інфільтрація. Мікроскопічна картина місцями подібна до такої, як при меланомах, однак кількість фігур мітозів при невисі значно менша, відсутні виражені ознаки атипії клітин, виявляється мала кількість пігменту, багато телеангіоектазій, гігантських багатоядерних клітин.

Невис із балоноподібних клітин є різновидом невоклітинного невиса. Складається з великих мономорфних пластинчастих клітин із прозорою цитоплазмою. Ядра дрібні, часто гіперхромні. Клітини розташовані шарами. Ближче до поверхні вони наближаються за виглядом до звичайних клітин невиса. Цей вид невиса необхідно диференціювати з ксантомою. Відмінними рисами балоноклітинного невиса є наявність ділянок, які містять і клітини звичайного виду невиса, і балоноподібні клітини в епідермісі.

Галоневус являє собою пігментний невус, оточений зоною депігментованої шкіри. Поступово зменшується в об'ємі й нарешті зникає, залишаючи після себе депігментовану ділянку шкіри. Частіше зустрічається в дітей і молодих людей. Локалізується зазвичай на тулубі, можливо й первинно-множинне ураження. Невусні клітини розташовуються в епідермо-дермальній зоні, мають полігональну форму, пухирцеподібне ядро. У цитоплазмі розташовується різна кількість меланіну. Можуть зустрічатися скупчення веретеноподібних клітин. В епідермісі спостерігаються гіперкератоз і акантоз. Епідерміс депігментованої зони не має меланіну, але містить допа-негативні світлі клітини у всіх шарах епідермісу. У поверхневих шарах невуса клітини утворюють гніздоподібні структури. У більш глибоких шарах можна бачити окремі ізольовані групи невусних клітин, які не містять пігменту. У дермі навколо гнізд невусних клітин відзначається виражена клітинна інфільтрація, іноді інфільтрат заміщує невус.

Гігантський пігментований невус розташовується на шкірі будь-якої частини тіла, часто спостерігаються сателіти. Цей невус являє собою сильно пігментовану пляму, часто покриту волоссям. Поверхня його може бути вузлуватою. Вроджений невус мікроскопічно складається з двох частин – поверхневої і глибокої. Поверхнева частина має будову, подібну до інтрадермального або складного невусу. Глибока частина містить переважно веретеноподібні клітини, які складаються в пучки або вузлики. Зазвичай ці клітини проростають у підшкірно-жирову клітковину; можуть спостерігатися невроїдні структури. Меланін визначається тільки у верхніх шарах дерми. На фоні цього невусу в деяких хворих розвивається меланома.

Фіброзна папула носа (інволютивний невус) макроскопічно являє собою куполоподібне піднесення шкіри носа неподалік від його країв; поверхня його пігментована або ангіоматозна. Мікроскопічно складається з фіброзної тканини, серед якої розкидані багатоядерні гігантські клітини. У пограничній зоні інколи визначаються гнізда невусних клітин (меланоцити мають схильність групуватися в цій зоні).

Блакитний невус. Макроскопічно являє собою блакитну, блакитно-коричневу або блакитно-сіру пляму круглої або овальної форми (до 15 мм у діаметрі), яка не піднімається над поверхнею шкіри. Можуть зустрічатися й вузлуваті форми. Розташовується зазвичай на обличчі, передпліччі, кистях. Мікроскопічно в дермі відзначаються розростання меланоцитів витягнутої форми. Вони розташовуються групами, можуть проростати в підшкірно-жирову клітковину, зазвичай лежать паралельно епідермісу.

У *клітинному блакитному невусі* кількість меланоцитів велика; клітини тісно прилягають одна до одної і утворюють пучки, що нагадують нервові стовбури. Крім клітин з дендритоподібними відростками, зустрічаються веретеноподібні, округлі. Меланін, котрий лежить позаклітинно,

зустрічається рідко. *Клітини можуть проростати в підшкірно-жирову клітковину*. Мітози зустрічаються рідко. При великих розмірах невус може мати чорний колір. Меланома на фоні цього невусу розвивається винятково рідко. Клітинний блакитний невус дуже рідко може метастазувати, однак метастази спостерігаються лише в регіонарних лімфатичних вузлах. Прогноз сприятливий.

Меланома

Одна з найбільш злоякісних пухлин людини, яка метастазує лімфогенним і гематогенним шляхами в усі органи та тканини тіла. Досить часто характерна дисемінація по шкірі.

70% Меланом розвиваються в шкірі, локалізуючись на нижніх, верхніх кінцівках, обличчі, тулубі.

Залежно від того, чи виникає меланома в ділянці рідної плями або на видимо здоровій шкірі, виділяють два типи росту цього новоутворення.

Перший тип характеризується наявністю попередньої пігментації, яка поширюється (інтраепідермальна проліферація меланоцитів) до появи інвазивного вузла. Меланоми цього типу поділяються на два види:

1) Меланому, яка розвивається на фоні пігментної плями (веснянки) Хатчінсона або злоякісного лентиго (злоякісна лентиго-меланома).

2) Меланому, яка поширюється поверхнево.

При другому типі росту перед появою пухлини не спостерігається ділянок з пігментацією. Пухлина проникає в дерму з самого початку свого виникнення. До цього типу меланом відносять вузлову форму меланоми – меланому інвазивну без приєднання інтраепідермального компоненту.

Меланома інвазивна з інтраепідермальним компонентом типу веснянки Хатчінсона (злоякісна лентиго-меланома) являє собою пляму коричневого кольору, з нерівними контурами, ділянками блакитного та сірувато-білуватого кольору, які можуть бути результатом спонтанної регресії. Пляма з роками збільшується. Локалізується частіше на ділянках шкіри, відкритих для сонця. Передінвазивна стадія триває у середньому 10 - 15 років, але іноді вузол пухлини на цьому фоні може виникнути раніше або набагато пізніше.

Мікроскопічно передінвазивна стадія характеризується лінійною проліферацією меланоцитів у базальному шарі епідермісу. У меланоцитах нарастають явища анаплазії. Вони стають великими, світлими, ніби з «порожньою» цитоплазмою, яка містить небагато меланіну. Потім число клітин збільшується, вони набувають витягнутої форми, утворюють «палісадні» структури. Характерною рисою меланотичної веснянки Хатчінсона є участь у патологічному процесі меланоцитів зовнішньої частини волосяних фолікулів й іноді потових залоз.

У випадку розвитку інвазивної меланоми спостерігається прорив базальної мембрани епітелію та занурення анаплазованих клітин у дерму. При цьому клітини меланоми мають переважно веретеноподібну форму. У поверхневих шарах дерми виражена лімфоїдна інфільтрація.

Меланома, яка поширюється поверхнево, характеризується наявністю плями на шкірі, яка злегка припіднята над навколишньою шкірою. Колір плями коричневий з рожево-сірими та чорними вкрапленнями, з ділянками фіолетово-червоного й навіть синього та білого кольору.

Мікроскопічно багатошаровий плоский епітелій у ділянці плями пронизаний атипovими великими світлими меланоцитами з гіперхромним ядром, які нагадують клітини Педжета. Мітозів мало. Клітини порівняно мономорфні, розташовані групами у всіх шарах епідермісу. При інвазії в дерму клітини мають вигляд епітеліоподібних; можуть зустрічатися веретеноподібні, типу невусних. У дермі зазвичай виражена запальна інфільтрація.

Вузлова форма меланоми являє собою вузол, який виступає над поверхнею шкіри. У ряді випадків пухлина виглядає як синьо-чорна бляшка з неправильним контуром або поліп на ніжці. Меланома цього типу не супроводжується розповсюдженою пігментацією прилеглих ділянок шкіри. Пухлина швидко збільшується. Виразка в пухлині з'являється рано. Меланоми цього типу виникають на будь-якій ділянці шкіри, а також на слизовій оболонці рота, кон'юнктиви, статевих органів, анальній області.

Мікроскопічно меланома характеризується вертикальним глибоким ростом. Клітини можуть мати вигляд епітеліоподібних, веретеноподібних, типу невусних, кількість мітозів варіює від поодиноких до декількох у полі зору.

Клітинний склад зазначених вище різновидів меланом різноманітний. Однак можна виділити три різновиди клітин, які переважно зустрічаються в пухлині:

1. Епітеліоїдноподібні – округлі, зі світлою або злегка еозинофільною цитоплазмою. Ядра клітин округлі, часто гіперхромні. В окремих ядрах зернятка хроматину збираються навколо ядерця у вигляді ниток, утворюючи так звані «променисті» фігури.
2. Веретеноподібні клітини з подовженими, іноді гіперхромними ядрами. Подібного типу клітини зазвичай утворюють безладні пучки, які переплітаються, іноді концентричні структури. Клітини можуть містити різну кількість меланіну.
3. Невусоподібні клітини – дрібні, округлої або трохи овальної форми, мономорфні. Майже вся клітини зайнята гіперхромним ядром. Клітини ростуть шарами. У меланомах можуть зустрічатися також гігантські багатоядерні й одноядерні клітини.

Прогноз при меланомі несприятливий.

Клітинний склад не впливає на клінічний перебіг пухлинного процесу, однак такі ознаки, як мітотична активність, рівень інвазії в дерму, виразки та деякі інші, мають прогностичне значення.

Найбільше прогностичне значення має глибина проростання шарів шкіри меланомою.

Відповідно до глибини проростання шкіри виділяють п'ять стадій інвазивного росту меланоми (за Кларсом):

1. Неінвазивна пухлина обмежена епідермісом (інтраепідермальний рівень) відповідає меланомі in situ. Прогноз сприятливий (100% 5-річного виживання).
2. Інвазивна пухлина, яка проростає у папілярний шар дерми.
3. Пухлина проростає шар дерми, досягаючи ретикулярного шару.
4. Пухлина проростає ретикулярний шар дерми.
5. Пухлина проростає за межі дерми в підшкірно-жирову клітковину.

Прогноз несприятливий.

При сучасних методах лікування меланоми підлягають передопераційній променевої, хіміопроменевої, регіонарній хіміотерапії.

Патологоанатомові доводиться зустрічатися з явищами лікарського патоморфозу меланом. Після променевої, хіміопроменевої і хіміотерапії, проведеної методом перфузії та інфузії, морфологічні зміни пухлини зазвичай аналогічні.

Вони виражаються в дисконфлексії клітин і їхніх дистрофічних змінах, які полягають у збільшенні розмірів, появі в ядрі та цитоплазмі вакуолей, утворенні багатоядерних клітин, а також клітин з спотвореними гіперхромними ядрами. В окремих клітинах відзначається різке перевантаження грубими гранулами меланіну. Крім того, у пухлині виявляється пігмент, який лежить позаклітинно. Подібне перевантаження клітин меланіном після лікування деякі автори розглядають як ознаку глибокого ушкодження пухлини.

Меланоми варто диференціювати з епітеліальними злоякісними пухлинами (базаліоми, солідний рак) та саркомами (міогенні, синовіальні, ангіогенні).

Характерною рисою меланом є шкірна дисемінація, можливе виникнення первинно-множинних меланом (спостерігається в 1,28 - 3,6% хворих з меланомою).

Виникає необхідність у диференціальній діагностиці між первинною меланомою та її метастазами в шкіру. Найбільш важливими ознаками в цих випадках є визначення інтраепідермального компонента, характерного для первинних меланом і відсутність його в метастатичних пухлинах. Однак зрідка інвазія епідермісу метастатичною меланомою може призвести до порушення дермоепідермального з'єднання та симулювати внутрішньоепідермальні зміни. За наявності розповсюдженого метастазування ступінь диференціації пухлини різко знижується, меланома може втратити характерні риси та здобути подібність із ангіогенною саркомою. У цих випадках у метастатичних пухлинах спостерігається велика кількість судин, оточених муфтами пухлинних клітин.

Питання для самоперевірки:

1. Невус: поняття, загальна морфологічна характеристика.
2. Морфологічна характеристика різних видів неvusів.
3. Меланома: морфологічні ознаки, шляхи метастазування.
4. Прогноз меланоми.
5. Диференціальна діагностика меланоми.

Предметний покажчик

А

Альтерація
Ауторегуляція
Атрофія
Аномальний
Адсорбція
Абсорбція
Ангіоневроз
Аневризма
Атерома
Атероматоз
Анаболізм
АКТГ
Аденома
Аденома прищитоподібних залоз
Аутоліз
Алергія
Агонія
Арефлексія
Абсцес
Анасарка
Аутоінфекція
Асфіксія
Асептичний
Аутоімунізація
Аутоалергія
Аутоагресія
Аутоантиген
Аутоантитіло
Атипія
Атипізм
Ангіосаркома

Б

Біопсія
Біоптат
Білки
Бласти
Біліарний
Барбітурати
Базальний
Базофіл
Бластомер

В

Волокно колагенове

Волокно ретикулярне

Волокно еластичне

Васкуляризація

Васкуліт системний

Везикула

Вірус

Волокно м'язове скелетне

Волокно нервовe

Г

Гомеостаз

Гуморальний

Гіперфункція

Гіпоксія

Гідратація

Гіперкератоз

Гомогенний

Гіпертонія

Гематогенний

Генералізація

Гіподинамія

Гемоліз

Гемосидероз

Гемобластози

Гліколіпопротеїд

Глобулін- α

Гіперпаратиреоз

Гіпоплазія

Гангрена газова (анаеробна)

Глюкокортикоїди

Гранульома

Гуморальний

Гідрофільний

Д

Декомпресія

Декомпенсація

Дегідратація

Диференціація

Декомпенсація

Домінування

Дисембріоплазія

Е

Ендокринний

Епітелій

Ендокард

Ембол

Емболія тромбобактеріальна

Ектазія

Ендогенний

Емфізема

Ендотеліоцити

Екстрамедулярний

Ендост

Ендометрій

Експансивний

Ендоцервікоз

Є

Євнухоїдизм

З

Застій

Зоб

Запалення

Звапнення

Згортuvanість крові

Залоза надниркова

Залози екзокринні

І

Ішемія

Ініціальний

Інфільтрат

Інкапсуляція

Інтерстицій

Імуноглобуліни

Інтрамуральний

Імплантація
Іннервація
Інкапсульований
Імуногенез
Інтима
Інтоксикація
Інсулін
Імунітет
Імунітет гуморальний
Імунітет клітинний
К
Коагуляція
Коліквація
Кіста
Колоїд
Колаген
Кров
Крововилив
Кальциноз
Катаболізм
Ксеродерма
Каротиноїди
Каталізатор
Казеозний
Компресія
Кахексія
Компресійний
Кондилома гострокінцева
Компенсація
Клітини-попередники
Компенсація
Кислоти нуклеїнові
Канцерогени
Карцинома
Ксеродерма пігментна

Л

Лізис
Лізосома
Ліпоцити
Лімфостаз
Лімфангіектазія
Лімфедема
Лімфорея
Лімфаденіт
Ліпоматоз
Лімфоцити
Лейкоцити
Лімфоцити-Т
Лімфоцити-В
Лімфангіт
Лейкоз
Лімфома
Лімфогранулематоз
Лакткія
Ліпохром
Ліпофусцин
Лейкоцити незернисті
Лімфогенний
Лейкоплакія

М

Морфологія
Морфогенез
Метаболізм
Мезенхіма
Метастаз
Меланоз
Макрофаги
Міомаляція
Мальція
Менінгокок
Мезотелій
Менінгоенцефаліт
Метаплазія
Мезотеліома
Меланома

Магістральний
Міокардит
Мелена
Метрорагія
Мембрана базальна
Мезобронхіт
Мезофлебіт
Мезофарингіт
Моноцити
Мобілізація
Мікобактерія туберкульозу

Н

Некроз
Невротичний
Нейтрофіли
Нейроглія
Нерв
Неоплазма
Невус
Нейроектодерма
Нейрон

О

Обтурація
Організація
Оксалати
Остеомієліт
Облітерація
Ортоградний
Остеобласти
Остеопороз
Облігатний

П

Патогенез
Патогенний
Пухлина
Паренхіма
Повнокрів'я
Протеїни
Периферія
Плазморагія
Преципітація
Петрифікація
Протеїди
Пролежень
Перфорація
Перитоніт
Петехія
Піогенний
Плеврит
Петрифікат

Поліп
Периферія
Патологічний
Пластичність
Проліферація
Періост
Поліомієліт
Поліпоз

Р

Реактивність
Резорбція
Регенерація
Реанімація
Регенерація (гепатоцитів)
Ретроградний
Резервний
Резорбція
Резистентність
Рецидив
Рециркуляція
Ретикулоепітелій тимуса

Реакція макрофагальна
Регіонарний
Реагіни
Репарація
С
Синтез
Строма
Сепсис
Сесибілізація
Спазм
Септичний
Склерома
Стим
Сифіліс
Саркоїдоз
Сарколема
Саркоплазма
Саркома
Стрептокок
Стафілокок
Т
Трофіка
Трансформація
Тканина проміжна (інтерстиційна)
Трофоневротичний
Токсини
Термінальний
Трансплантнція
Тотальний
Тромбоемболія
Транссудація
Тромбоцити
Трмбопластин
Тканина грануляційна
Тканина лімфоїдна
Тимус
Толерантність
Токсичний
Туберкулін
Тиреоїдит аутоімунний
Тимома
Тимоцити

У

Ультраструктура

Ультрафільтрат (плазми)

Урати

Уремія

Успадкування по аутосомно-домінантному типу

Ф

Фермент

Ферментопатія

Фібрилярний

Фіброзний

Фосфоліпіди

Феритин

Фізіологічний

Фагоцитоз

Флегмона

Х

Хвороба гіпертонічна

Хвороба Аддісонова

Хвороба ішемічна серця

Холестаз

Холемія

Холецистит

Хвороби аутоімунні

Хвороба мієломна

Хвороби ревматичні

Хвороба опікова

Ц

Циркуляція

Церебральний

Цироз

Цитопатичний

Цитотоксичний

Цитолітичний

ЛІТЕРАТУРА

1. Бадилян Л. О. Миопатия / Л. О. Бадилян, Т. Н. Копьева. – БМЭ. – Том 15. – С. 303 – 306.
2. Ейгорн А. Г. Патологическая анатомия и патологическая физиология / А. Г. Ейгорн. – М. : Медицина, 1983. – 239 с.
3. Краевский Н. А. Руководство по патологической диагностике опухолей человека / Н. А. Краевский, А. А. Смолянников. – М. : Медицина, 1997. – 233 с.
4. Менкин В. Динамика воспаления / В. Менкин. – М.: Медицина, 1948. – 118 с.
5. Серов В. В. Атлас по патологической анатомии 2-е изд / В. В. Серов и др. – М.: Медицин, 1998. – 477 с.
6. Серов В. В. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии / В. В. Серов, Т. Н. Дроздов. – М. : Медицина, 1998. – 541 с.
7. Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов / Под ред. проф. И. М. Ганжи. – К.: Здоров'я, 1985. – 208 с.
8. Струков А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия / А. И. Струков, В. В. Серов. – М. : Медицина, 1995. – 257 с.
9. Пальцев М. А. Патологическая анатомия в 2-х т / М. А. Пальцев. – М. : Медицина, 2001. – 126 с.
10. Пальцев М. А. Атлас по патологической анатомии / М. А. Пальцев. – М. : Медицина, 2003. – 439 с.

