

В.Н. Прилепская

В.В. Яглов

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

В.Н. Прилепская
В.В. Яглов

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2013

УДК 616.718.192-002

ББК 54.18

П76

Авторы:

Прилепская Вера Николаевна — д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, руководитель поликлинического отделения ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова», заслуженный деятель науки РФ;

Яглов Владимир Викторович — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог высшей категории ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова».

Прилепская В. Н.

П76 Воспалительные заболевания органов малого таза / В. Н. Прилепская, В. В. Яглов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 112 с.

ISBN 978-5-9704-2921-1

Воспалительные заболевания органов малого таза в практике акушера-гинеколога в последние годы встречаются все чаще и чаще. Их несвоевременная диагностика, а также неадекватное и необоснованное лечение могут провоцировать развитие целого ряда осложнений.

Очевидно, что понимание врачами особенностей патогенеза и характера воспалительных процессов может существенно повлиять на выбор методов диагностики и алгоритм лечения. Эта книга поможет предотвратить развитие серьезнейших осложнений и патологических состояний у Ваших пациентов: диспареунии, дисфункциональных и контактных кровотечений, опухолевидных образований матки и ее придатков, бесплодия и невынашивания беременности.

УДК 616.718.192-002

ББК 54.18

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Прилепская В.Н., Яглов В.В., 2013

© ООО Издательская группа ГЭОТАР-Медиа», 2013

© ООО Издательская группа ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2013

ISBN 978-5-9704-2921-1

Содержание

Список сокращений и обозначений	4
Введение	5
Историческая справка.....	6
Сущность и этиология воспаления.....	8
Воспаление и гиперчувствительность (иммунное воспаление).....	14
Реакции гиперчувствительности	14
Классификация воспаления.....	26
Экссудативное воспаление.....	26
Продуктивное воспаление	38
Регенерация и дисрегенерация.....	53
Кинетика воспалительно-репаративной реакции	53
Дисрегенерация.....	61
Нарушения кровообращения	74
Нарушение сосудистой проницаемости.....	75
Нарушение течения и состояния крови	77
Заключение.....	91
Воспалительные заболевания органов малого таза	92
Коды по МКБ-10	92
Клинические признаки.....	94
Дифференциальная диагностика.....	97
Лечение.....	97
Профилактика.....	101
Список литературы.....	102

Список сокращений и обозначений

♦	— обозначение торгового наименования лекарственного средства
ААР	— амилоидассоциированный белок
АДФ	— аденозина дифосфат
АТФ	— аденозинтрифосфат
АФК	— активные формы кислорода
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза
ВМС	— внутриматочная спираль
ГБ	— гранулематозные болезни
ГЗТ	— гиперчувствительность замедленного типа
ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальный колони- естимулирующий фактор
ГНТ	— гиперчувствительность немедленного типа
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ	— интерлейкины
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем
МФ	— макрофаг
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЯЛ	— полиморфно-ядерные лейкоциты
СМФ	— система моноцитарных фагоцитов
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПОЛ	— свободно-радикальное перекисное окисле- ние липидов
СРБ	— С-реактивный белок
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФАТ	— фактор активации тромбоцитов
ФБ	— фибробласт
ФНО	— фактор некроза опухолей
ЦТЛ	— цитотоксические Т-лимфоциты

Введение

В последние годы в связи с увеличением частоты обнаружения воспалительных заболеваний и соответственно с продолжительной потерей трудоспособности все большее значение придают поиску оптимальных путей решения вопросов, связанных с воспалением. В настоящее время актуальность такого подхода определяется тенденцией к генерализации и хронизации воспалительных процессов, развитием серьезнейших патофизиологических и патоморфологических изменений в пораженных тканях, вовлечением в патологический процесс иммунной, нервной, эндокринной, репродуктивной и других систем организма.

В практической деятельности акушера-гинеколога несвоевременная и неадекватная диагностика и необоснованное назначение лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) провоцируют развитие ряда патологических состояний, признаками которых являются, в частности, диспареуния, дисфункциональные и контактные кровотечения, опухолевидные образования шейки, тела и придатков матки, бесплодие, невынашивание беременности. Все это отрицательно влияет на качество жизни и способствует инвалидизации женщины.

Очевидно, что понимание практическими врачами особенностей патогенеза и характера воспалительных процессов может оказать существенное влияние на выбор методов диагностики и алгоритм оказания специализированной помощи на разных стадиях заболевания.

Историческая справка

Воспаление — один из самых распространенных общепатологических процессов, лежащих в основе многих заболеваний. На протяжении многих веков толкование воспаления лежало в основе взглядов на сущность болезни вообще. Проводили многостороннюю оценку воспалительного процесса с позиций самых разных течений медицины своего времени, а в последние десятилетия — с учетом достижений иммунологии, генетики, молекулярной биологии.

Клинические признаки воспаления были впервые описаны римским энциклопедистом Цельсом 2000 лет назад. Он относил к ним покраснение (*rubor*), припухлость ткани (*tumor*), жар (*caior*) и боль (*dolor*). В начале нашей эры греческий врач Гален дополнил эти четыре признака пятым — нарушением функции (*functio laesa*).

До середины XIX в. все многочисленные исследования воспаления носили в основном описательный характер, хотя и предпринимались попытки выделения различных его форм — катаральное, флегмонозное, гнойное, острое, хроническое воспаление (Рокитанский К., 1846). Р. Вирхов (1858) раскрыл и обосновал механизмы каждого из классических признаков воспаления: краснота и жар связаны с воспалительной гиперемией, припухлость — со скоплением в ткани экссудата, боль — с повреждением (альтерацией) ткани. Отстаивая трофическую теорию воспаления, Р. Вирхов выделил паренхиматозный и экссудативный типы воспалительного процесса.

Важным этапом в изучении механизма процесса в XIX в. стали исследования сосудистого компонента воспалительной реакции, позволившие выдвинуть сосудистую теорию воспаления (Конгейм Ю., 1878). Подтверждением этой теории послужило открытие краевого стояния лейкоцитов и межэндотелиальной миграции лейкоцитов в очаге воспаления (Шкляревский А.С., Подвысоцкий В.В., 1899).

К началу прошлого столетия сущность воспалительной реакции стала достаточно ясной: это защитно-приспосо-

бительная реакция, назначение которой заключается как в уничтожении агента, вызвавшего повреждение, так и в восстановлении поврежденной ткани. И.И. Мечников в 1892 г. предложил фагоцитарную теорию воспаления и показал, что основой воспалительной реакции является фагоцитоз, осуществляющийся с помощью клеточных «цитаз», названных впоследствии лизосомами. Однако в его монографии «Сравнительная патология воспаления» (1917) не было отражено восстановительное (репаративное) значение воспалительного процесса.

В дальнейших исследованиях была доказана роль медиаторов в кинетике воспаления: открыт первый медиатор воспаления гистамин (Dale H., Luidow P., 1909), из экссудата выделен лейкотаксин, влияющий на состояние лейкоцитов и сосудистой стенки в очаге воспаления (Menkin V., 1948). Позже к медиаторам воспаления были отнесены биогенные амины, плазменные системы, производные арахидоновой кислоты, кислородные радикалы и гидропероксидазы липидов, а также многочисленные медиаторы нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и фибробластов (Серов В.В., Пауков В.С., 1995). Эти и дальнейшие исследования позволили дать наиболее полное определение воспаления.

Сущность и этиология воспаления

Согласно современному определению, воспаление — это «...сложная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение, направленная не только на ликвидацию повреждающего агента, но и на восстановление поврежденной ткани...» (Серов В.В., Пауков В.С.), или, говоря другими словами, — «...реакция организма на чужеродные микроорганизмы и корпускулярные продукты тканевого распада ... и основной механизм естественного (врожденного) иммунитета, равно как начальный и заключительный этапы иммунитета приобретенного...» (Абелев Г.И.).

Этиология воспаления многообразна. Оно может быть вызвано самыми разными эндогенными и экзогенными биологическими (вирусы, бактерии, грибы, паразиты, антитела и иммунные комплексы), физическими (лучевая и электрическая энергия, высокие и низкие температуры, пыль и аэрозоли, травмы) и химическими (химические вещества, в том числе лекарства, токсины, яды) факторами.

Уникальность воспаления заключается в его медико-биологической значимости. С биологической точки зрения, это защитно-приспособительная реакция, направленная на устранение повреждающего агента, ведущая к восстановлению поврежденной ткани и сохранению вида; с клинической — проявление болезни и развитие патологического процесса, характеризующегося не только местными, но и системными проявлениями (лихорадкой, лейкоцитозом, изменениями состава белков крови, увеличением СОЭ, явлениями интоксикации), что по мере увеличения площади повреждения и вследствие резорбции токсичных продуктов может привести к тяжелейшим последствиям.

Основное назначение воспалительной реакции — элиминация повреждающего начала и репарация повреждения. Благоприятным исходом воспалительного процесса считают восстановление поврежденных тканей и исцеление от болезни, что в значительной степени определяется состоянием иммунной системы. Важнейшее проявление связи воспаления и иммунитета — выраженность лежащей в основе воспалительного процесса уникальной реакции терминальных сосудов и соединительной ткани на повреждающий фактор. Известно, что защиту организма обеспечивают неспецифические факторы и иммунологическая реактивность (иммунный ответ).

Ключевую роль в развитии воспалительной реакции играют фагоцитоз, система комплемента, гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ), гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ), интерфероны, лизоцим, иммунологическая толерантность, гидролитические фрагменты и другие факторы (Петров Р.В., 1982).

Включение иммунного ответа при воспалении инициируется двумя системами неспецифической защиты: системой моноцитарных фагоцитов и плазменной системой комплемента. Кинетика воспалительной реакции для достижения конечной цели (элиминации повреждающего агента и репарации ткани) определяется взаимоотношением клеточных систем защиты между собой и системой соединительной ткани (фибробласты) посредством медиаторной регуляции.

Место фагоцитоза, осуществляемого полиморфно-ядерными лейкоцитами (ПЯЛ) и моноцитарными фагоцитами (макрофаги), в системе иммунитета определяется тем, что, несмотря на неспецифичность фагоцитоза, фагоциты (особенно макрофаги) принимают участие в «очищении» антигенов, переработке их в иммуногенную форму, которую воспринимают Т-хелперы. Значение макрофагов в системе иммунитета состоит в их взаимодействии с Т- и В-лимфоцитами, что необходимо для становления иммунного ответа.

Система комплемента участвует в специфических реакциях, присоединяя свои компоненты к молекулам антител, обеспечивая лизис антигенных субстанций, против которых выработаны антитела. Другими словами, комплемент как один из неспецифических факторов защиты принимает участие в иммунном ответе и вместе с фагоцитозом дополняет формы иммунологической реактивности.

В воспалительной реакции участвуют не только ПЯЛ, макрофаги, лимфоциты и фибробласты. В развитии собственно сосудистой реакции воспаления огромную роль играют клетки-носители вазоактивных аминов — лаброциты (тучные клетки), базофилы, тромбоциты — и сдерживающие их функциональную активность эозинофилы.

Воспалительная реакция включает следующие последовательно развивающиеся фазы:

- повреждение (альтерация);
- экссудацию;
- пролиферацию и дифференцировку клеток.

Повреждение (альтерация) — обязательный компонент воспаления. Именно повреждение обуславливает развитие сосудисто-мезенхимальной реакции, составляющей сущность воспаления. Некоторые исследователи допускают возможность развития воспаления без повреждения, причем альтерация в такой ситуации подменяется функциональной недостаточностью ПЯЛ (Чернух А.М., 1979; Саркисов Д.С., Галанкин В.Н., 1988), однако такая позиция исключает понимание воспаления как сосудисто-мезенхимальной реакции на повреждение.

Повреждение и медиация — неразрывные компоненты морфогенеза воспаления. Выделяют плазменные (циркулирующие) медиаторы, представленные прежде всего калликреин-кининовой системой, системой комплемента и системой свертывания крови, а также клеточные (локальные) медиаторы, связанные с клетками (лаброцитами, тромбоцитами, базофилами, ПЯЛ, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и др.). Однако и плазменные, и клеточные медиаторы тесно связаны между

собой, что позволяет циркулирующим медиаторам обеспечивать повышение сосудистой проницаемости и осуществлять активацию хемотаксиса ПЯЛ для фагоцитоза, а внутрисосудистую коагуляцию в отводящих из очага воспаления сосудах — для отграничения возбудителя и самого очага воспаления (барьерная функция очага воспаления). При этом основные этапы сосудистой реакции (повышение проницаемости, активация хемотаксиса ПЯЛ и фактора Хагемана) дублируются медиаторами.

Взаимодействие (дублирование) и одновременно антагонизм клеточных медиаторов обеспечивает не только повышение сосудистой проницаемости, фагоцитоз и вторичную деструкцию, но и включение иммунного ответа для элиминации повреждающего агента и продуктов повреждения и, наконец, репарацию ткани путем пролиферации и дифференцировки клеток в очаге воспаления.

Наиболее ярко принцип взаимодействия выражен среди клеток-носителей вазоактивных веществ — лаброцитов, базофилов, тромбоцитов, а антагонистические начала — между этими клетками и эозинофильными лейкоцитами: медиаторы лаброцитов и базофилов стимулируют хемотаксис эозинофилов, последние же способны инактивировать эти медиаторы и фагоцитировать гранулы лаброцитов. Среди клеток, несущих медиаторы сосудистой проницаемости, возникает так называемое антагонистическое равновесие, определяющее своеобразие морфологии сосудистой фазы воспаления, особенно при аллергических реакциях. Клеточные медиаторы лейкокины, монокины (интерлейкин-1), лимфокины (интерлейкин-2) и фиброкины являются локальными регуляторами кооперации клеток (ПЯЛ, макрофага, лимфоцита и фибробласта) в очаге воспаления (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981). Другими словами, клеточные медиаторы определяют последовательность и долю участия в воспалении фагоцитарной и иммунной системы, с одной стороны, и системы соединительной ткани — с другой. Регуляторами взаимодействия клеточных медиаторов следует считать

монокины макрофагов. Макрофаги, поддерживаемые медиаторной ауторегуляцией, способны управлять с помощью монокинов дифференцировкой гранулоцитов и моноцитов из стволовой клетки, пролиферацией этих клеток, т.е. являются регуляторами фагоцитоза. Макрофаги не только влияют на функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, принимают участие в их кооперации, но и секретируют 6 первых компонентов комплемента, т.е. макрофаги — посредники привлечения иммунной системы в воспалительную реакцию. Макрофаги индуцируют рост фибробластов и синтез коллагена, т.е. являются стимуляторами завершающей фазы репаративной реакции при воспалении. Вместе с тем сами макрофаги испытывают постоянное влияние лимфокинов и фиброкинов, т.е. теснейшим образом связаны в локальной клеточной регуляции с лимфоцитами и фибробластами (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981; Маянский А.Н., Маянский Д.Н., 1983).

Клеточная рецепция также играет значительную роль в локальной клеточной регуляции при воспалении. С ней связаны межклеточное взаимодействие и привлечение в очаг воспаления компонентов иммунных реакций, так как у всех эффекторных клеток воспаления обнаружены Fc-рецепторы иммуноглобулинов и C-рецепторы комплемента. Становятся понятными неразрывная связь и неравнозначное во времени сопряжение фагоцитарной системы, иммунной системы и системы соединительной ткани в реализации конечной цели воспалительной реакции. Варианты этого взаимодействия, зависящие от особенностей как повреждающего агента, так и организма, реагирующего на повреждение, должны, вероятнее всего, определять развитие той или иной формы воспаления. Так, гнойное воспаление (вид экссудативного воспаления) отражает, вероятно, особую форму сопряжения функционально несостоятельной системы ПЯЛ с макрофагами. При этом макрофаги, усиленно фагоцитирующие распадающиеся ПЯЛ, становятся устойчивыми к возбудителю. Первичная и избирательная несостоятельность системы моноцитарных фагоцитов, разобщение ее

с системой ПЯЛ лежат в основе гранулематозного воспаления (вид продуктивного воспаления). Фагоцитарная недостаточность макрофагов определяет образование из них эпителиоидных и гигантских клеток, теряющих фагоцитарные функции. Фагоцитоз подменяется отграничением, персистенцией возбудителя. Незавершенный фагоцитоз делает незавершенной и несовершенной саму воспалительную реакцию. Она становится выражением реакции ГЗТ.

Очевидно также, что на воспалительную реакцию как по форме ее проявления и течению, так и по возможности реализации конечной цели оказывают влияние и наследственные дефекты системы защиты, и системы самой соединительной ткани.

Воспаление и гиперчувствительность (иммунное воспаление)

Связь воспаления и иммунных реакций в сенситивизированном организме известна со времени формирования понятия «аллергия» (Pirquet C.F., Schick B., 1905). Среди аллергических реакций было предложено выделять немедленную и замедленную формы. Позже R. Rossle и А.И. Абрикосов показали, что для гиперергического воспаления характерна не только выраженная экссудация, но и дистрофические и некротические (фибриноидный некроз) изменения соединительной ткани, микротромбы в сосудах, кровоизлияния. В дальнейшем было установлено, что немедленная и замедленная аллергия в своей основе имеет иммунопатологические реакции, представленные своеобразным воспалением, которое не без оснований стали называть иммунным (Струков А.И., 1979).

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности могут быть классифицированы на основе вызывающих их иммунологических механизмов.

При **реакциях гиперчувствительности I типа** (анафилактические реакции) иммунный ответ сопровождается высвобождением вазоактивных и спазмогенных веществ, которые действуют на сосуды и гладкие мышцы, нарушая их функции.

При **реакциях гиперчувствительности II типа** (цитотоксические реакции) гуморальные антитела непосредственно участвуют в повреждении клеток, делая их восприимчивыми к фагоцитозу или лизису.

При реакциях гиперчувствительности III типа (иммуно-комплексные реакции) гуморальные антитела связывают антигены и активируют комплемент. Фракции комплемента с последующим привлечением нейтрофилов вызывают повреждение ткани.

При реакциях гиперчувствительности IV типа (иммуноклеточные реакции) возникает повреждение ткани, причиной которого является патогенное действие сенсibilизированных лимфоцитов.

Реакции гиперчувствительности I типа

Реакции гиперчувствительности I типа бывают системными и местными и проходят в развитии две фазы. Первая фаза инициального ответа характеризуется расширением сосудов и повышением их проницаемости, а также, в зависимости от локализации, спазмом гладкой мускулатуры или секрецией желез. Эти признаки можно зафиксировать через 5–30 мин после экспозиции аллергена. Во многих случаях вторая (поздняя) фаза развивается через 2–8 ч без дополнительной экспозиции антигена и продолжается несколько дней. Эта поздняя фаза реакции характеризуется интенсивной инфильтрацией эозинофилами, нейтрофилами, базофилами и моноцитами, а также деструкцией ткани в виде повреждения эпителиальных клеток слизистых оболочек.

Тучные клетки и базофилы играют главную роль в развитии реакций гиперчувствительности I типа, они активируются посредством перекрестно реагирующих высокоаффинных рецепторов к IgE. Кроме того, тучные клетки активируются компонентами комплемента C5a и C3a (анафилатоксины), а также цитокинами макрофагов (ИЛ-8), некоторыми лекарственными веществами и физическими воздействиями. У человека реакции гиперчувствительности I типа вызываются иммуноглобулинами класса E. Аллерген стимулирует продукцию IgE В-лимфоцитами в основном в слизистых оболочках в месте попадания антигена и в регионарных лимфатических узлах. IgE-антитела, образовавшиеся в ответ на

аллерген, атакуют тучные клетки и базофилы, которые обладают высокочувствительными рецепторами для Fc-порции IgE. После того как тучные клетки и базофилы, атакованные цитофильными IgE-антителами, повторно встречаются со специфическим антигеном, развивается серия реакций, приводящая к выбросу ряда сильных медиаторов, ответственных за клинические проявления гиперчувствительности I типа. Вначале антиген (аллерген) связывается с IgE-антителами. При этом мультивалентные антигены связывают более одной молекулы IgE и вызывают перекрестное связывание соседних IgE-антител. Связывание молекул IgE инициирует развитие двух независимых процессов:

- дегрануляцию тучных клеток с выбросом первичных медиаторов;
- синтез *de novo* и выброс вторичных медиаторов, таких как метаболиты арахидоновой кислоты.

Эти медиаторы непосредственно ответственны за начальные симптомы реакций гиперчувствительности I типа. Кроме того, они включают цепь реакций, которые приводят к развитию второй (поздней) фазы инициального ответа.

Первичные медиаторы содержатся в гранулах тучных клеток. Их делят на четыре категории.

- **Биогенные амины** (гистамин и аденозин). Гистамин вызывает выраженный спазм гладкой мускулатуры бронхов, усиление сосудистой проницаемости, интенсивную секрецию носовых, бронхиальных и желудочных желез. Аденозин стимулирует тучные клетки к выбросу медиаторов, вызывающих бронхоспазм и торможение агрегации тромбоцитов.
- **Медиаторы хемотаксиса**. Включают эозинофильный и нейтрофильный хемотаксический фактор.
- **Ферменты, содержащиеся в матриксе гранул**. Включают протеазы (химаза, триптаза) и некоторые кислые гидролазы. Ферменты вызывают образование кининов и активацию компонентов комплемента (C3a), воздействуя на их предшественников.
- **Протеогликан, гепарин**.

К вторичным медиаторам относят два класса соединений: липидные медиаторы и цитокины.

Липидные медиаторы образуются благодаря последовательным реакциям, происходящим в мембранах тучных клеток и приводящим к активации фосфолипазы, которая воздействует на фосфолипиды мембран, вызывая выделение арахидоновой кислоты. Из арахидоновой кислоты в свою очередь образуются лейкотриены и простагландины. Лейкотриены играют исключительно важную роль в патогенезе реакций гиперчувствительности I типа. Лейкотриены C_4 и D_4 — самые сильные из известных вазоактивных и спазмогенных агентов. Они в несколько тысяч раз активнее гистамина при повышении сосудистой проницаемости и сокращении гладкой мускулатуры бронхов. Лейкотриен B_4 обладает сильным хемотаксическим действием в отношении нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов. Простагландин D_2 образуется в тучных клетках и вызывает интенсивный бронхоспазм и повышенную секрецию слизи.

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) — вторичный медиатор, вызывающий агрегацию тромбоцитов, выброс гистамина, бронхоспазм, повышение сосудистой проницаемости и расширение кровеносных сосудов. Кроме того, он обладает выраженным провоспалительным эффектом. ФАТ оказывает токсическое действие в отношении нейтрофилов и эозинофилов. В высоких концентрациях он активизирует клетки, участвующие в воспалении, вызывая их агрегацию и дегрануляцию.

Цитокины играют важную роль в патогенезе реакций гиперчувствительности I типа благодаря их способности рекрутировать и активировать воспалительные клетки. Полагают, что тучные клетки продуцируют ряд цитокинов, включая фактор некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). На экспериментальных моделях показано, что ФНО- α — важный медиатор IgE-зависимых кожных реакций. ФНО- α считают сильным провоспалительным цитокином,

который может привлекать нейтрофилы и эозинофилы, способствуя их проникновению через стенки сосудов и активируя их в тканях. Наконец, ИЛ-4 необходим для рекрутирования эозинофилов. Воспалительные клетки, накапливающиеся в местах развития реакции гиперчувствительности I типа, являются дополнительным источником цитокинов и гистаминвысвобождающих факторов, которые вызывают дальнейшую дегрануляцию тучных клеток.

Таким образом, гистамин и лейкотриены быстро выделяются из сенсibilизированных тучных клеток и ответственны за немедленно развивающиеся реакции, характеризующиеся отеком, секрецией слизи, спазмом гладкой мускулатуры. Многие другие медиаторы, представленные лейкотриенами, ФАТ и ФНО- α , включаются в позднюю фазу ответа, рекрутируя дополнительное количество лейкоцитов (базофилов, нейтрофилов и эозинофилов). Среди клеток, которые обнаруживают в позднюю фазу реакции, особенно важны эозинофилы. Набор медиаторов в них столь же велик, как и в тучных клетках. Таким образом, дополнительно рекрутированные клетки усиливают и поддерживают воспалительный ответ без дополнительного поступления антигена.

Реакции гиперчувствительности II типа

При реакциях гиперчувствительности II типа в организме образуются антитела, которые направлены против антигенов, расположенных на поверхности клеток или других компонентов тканей. Антигенные детерминанты могут быть связаны с клеточной мембраной или представляют собой экзогенный антиген, адсорбированный на поверхности клеток. В любом случае реакция гиперчувствительности возникает как следствие связывания антител с нормальными или поврежденными антигенами на поверхности клетки. Описано несколько антителозависимых механизмов развития реакции этого типа.

Комплементзависимые реакции

Существует два механизма, с помощью которых антитело и комплемент могут вызывать реакции гиперчувствительности II типа: прямой лизис и опсонизация. В первом случае антитело (IgM или IgG) реагирует с антигеном на поверхности клетки, вызывая активацию системы комплемента и приводя в действие мембрано-атакующий комплекс, который нарушает целостность мембраны, перфорируя липидный слой. Во втором случае клетки сенсibiliзирова ны к фагоцитозу посредством фиксации антитела или фрагмента комплемента к поверхности клетки (опсонизация). При этом варианте течения реакции гиперчувствительности II типа чаще всего затрагиваются клетки крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты), но антитела могут быть направлены также против внеклеточных структур, например против гломерулярной базальной мембраны. Реакции гиперчувствительности II типа — комплементзависимые реакции при аутоиммунной гемолитической анемии, агранулоцитозе и тромбоцитопении, когда происходит образование антител к собственным клеткам крови, которые затем разрушаются; при некоторых реакциях на лекарства образующиеся антитела реагируют с препаратами, образуя комплексы с эритроцитарным антигеном. Антителозависимая, связанная с клетками цитотоксичность не сопровождается фиксацией комплемента, однако вызывает кооперацию лейкоцитов. Клетки-мишени, покрытые IgG-антителами в низких концентрациях, уничтожаются несенсибилизированными клетками, которые обладают Fc-рецепторами. Несенсибилизированные клетки связывают клетки-мишени рецепторами для Fc-фрагмента IgG, а лизис клеток происходит без фагоцитоза. В этом виде цитотоксичности участвуют моноциты, нейтрофилы, эозинофилы и естественные киллеры (NK-клетки). Хотя в большинстве случаев в данном типе реакции участвуют антитела класса G, иногда (например, при связанной с эозинофилами цитотоксичности против паразитов) задействованы IgE-антитела. Этот вид цитотоксич-

ности также имеет значение при реакции отторжения трансплантата.

В некоторых случаях антитела, направленные против рецепторов на поверхности клеток, нарушают их функционирование, не вызывая повреждения клеток или развития воспаления (реакции инактивации и нейтрализации).

Реакции гиперчувствительности III типа

Реакции гиперчувствительности этого типа вызывают комплексы «антиген—антитело», которые повреждают ткань в связи с их способностью активировать различные медиаторы сыворотки крови и, главным образом, систему комплемента. Токсическая реакция возникает тогда, когда антиген связывается с антителом или в кровеносном русле (циркулирующие иммунные комплексы), или вне сосудов, где антиген может осажаться (иммунные комплексы *in situ*). Однако образование комплексов «антиген—антитело» еще не означает болезнь, так как они встречаются при многих иммунных процессах и могут представлять собой нормальный механизм элиминации антигена.

Известны два типа иммунокомплексных повреждений:

- при поступлении в организм экзогенного антигена (чужеродный белок, бактерия, вирус);
- при образовании антител к собственным антигенам (эндогенные).

Заболевания, развитие которых обусловлено иммунными комплексами, могут быть генерализованными, если иммунные комплексы образуются в крови и оседают во многих органах, или местными, когда иммунные комплексы локализованы в отдельных органах (почки, суставы, мелкие кровеносные сосуды кожи). Вслед за осаждением иммунных комплексов происходит активация системы комплемента с образованием его биологически активных компонентов. Активация системы комплемента сопровождается провоспалительными

эффектами: выбросом C_3 -опсонина, способствующего фагоцитозу, образованием хемотаксических факторов, вызывающих миграцию полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов; выбросом анафилотоксинов (C_{3a} и C_{5a}), которые увеличивают проницаемость сосудов и вызывают сокращение гладких мышц, образование мембрано-атакующего комплекса (C_{5-9}), вызывающего разрушение клеточных мембран и цитолиз.

Фагоцитоз комплексов «антиген—антитело» лейкоцитами приводит к выбросу или образованию различных дополнительных провоспалительных веществ, включая простагландины, сосудорасширяющие белки и хемотаксические вещества, например некоторые лизосомальные ферменты, в том числе протеазы, способные растворять базальную мембрану, коллаген, эластин и хрящевую ткань. Повреждение тканей опосредуется также свободными радикалами кислорода, продуцируемыми активированными нейтрофилами. Иммунные комплексы вызывают агрегацию тромбоцитов и активацию фактора Хагемана, что приводит к усилению воспалительного процесса и образованию микротромбов. В результате развиваются васкулит, гломерулонефрит, артрит и т.п. Все эти повреждения возникают при участии комплементсвязанных антител (IgG и IgM). Однако поскольку IgA может активировать комплемент по альтернативному пути, IgA-содержащие комплексы также могут вызывать тканевые повреждения. Важная роль комплемента в патогенезе тканевых повреждений подтверждается наблюдением того, что истощение комплемента в сыворотке крови (в эксперименте) обычно уменьшает выраженность повреждений.

В морфологической картине иммунокомплексного повреждения доминирует острый некротизирующий васкулит с образованием фибриноида и экссудацией нейтрофилов. Если заболевание возникает после разовой массивной экспозиции антигена (например, при остром постстрептококковом гломерулонефрите), то все повреждения имеют тенденцию к разрешению благодаря катаболизму иммунных комплексов. Для развития

хронической иммунокомплексной болезни необходима постоянная антигенемия, так как иммунные комплексы чаще всего оседают в сосудистом русле. Это явление можно наблюдать при таком заболевании, как системная красная волчанка, которая обусловлена персистенцией аутоантигенов.

Местная иммунокомплексная болезнь (реакция Артюса) заключается в местном некрозе ткани, возникающем вследствие острого иммунокомплексного васкулита. Вследствие избытка антител, когда антиген проникает в стенки сосудов, образуются крупные иммунные комплексы, которые вызывают воспалительную реакцию. В отличие от IgE-опосредованных реакций гиперчувствительности I типа, которые возникают немедленно, реакция Артюса развивается в течение нескольких часов и достигает пика через 4–10 ч. При иммунофлуоресцентном окрашивании удастся выявить комплекс, иммуноглобулины и фибриноген, осажденные в стенках сосудов, обычно венул; при светооптическом исследовании — фибриноидный некроз сосудов. Разрыв сосудов приводит к возникновению кровоизлияний, но чаще наблюдают тромбоз, способствующий развитию местных ишемических повреждений.

Реакции гиперчувствительности IV типа — иммуноклеточные реакции

Реакции гиперчувствительности IV типа вызывают специфически сенсибилизированные Т-лимфоциты. К реакциям этого типа относят классические замедленные реакции гиперчувствительности, вызываемые CD4⁺ Т-лимфоцитами, и прямую клеточную цитотоксичность, опосредованную CD8⁺ Т-лимфоцитами. Это основной тип иммунного ответа на различные внутриклеточные патогенные агенты, особенно микобактерии туберкулеза, а также на многие вирусы, грибы, простейшие и паразиты. Другими примерами являются контактная кожная чувствительность к химическим веществам и реакция отторжения.

Гиперчувствительность замедленного типа

ГЗТ характеризуется накоплением мононуклеарных клеток вокруг мелких вен и венул с образованием характерных периваскулярных манжеток. Увеличение сосудистой проницаемости сопровождается образованием пор между эндотелиальными клетками. Выход белков плазмы за пределы сосудистого русла увеличивает отек и сопровождается оседанием фибрина в интерстиции. С помощью иммунопероксидазного метода в участках повреждений обнаруживают преобладание $CD4^+$ Т-лимфоцитов-хелперов. При персистенции антигена макрофаги часто трансформируются в эпителиоидные клетки, которые окружают вал из лимфоцитов, — формируется гранулема. Такой тип воспаления характерен для реакций гиперчувствительности IV типа и называется гранулематозным воспалением. Последовательность событий при ГЗТ можно рассмотреть на примере туберкулиновой реакции, которая начинается с первой встречи индивидуума с микобактериями туберкулеза. $CD4^+$ Т-лимфоциты распознают белки туберкулезной микобактерии, связанные с молекулами гистосовместимости II класса на поверхности моноцитов или других антигенпредставляющих клеток. Эта первая встреча вызывает дифференцировку $CD4^+$ Т-клеток в Th_1 -клетки. Образование Th_1 -клеток является важным звеном в патогенезе ГЗТ, поскольку ее дальнейшее развитие зависит от цитокинов, которые секретируются Th_1 -клетками. У неиммунизированного хозяина микроорганизмы впервые подвергаются атаке макрофагами, что приводит в некоторых случаях к продукции ИЛ-12. Этот цитокин регулирует дифференцировку $CD4^+$ Т-клеток в Th_1 . Таким образом, развитие ГЗТ может быть связано с продукцией ИЛ-12. Сенсибилизированные Th_1 -клетки поступают в кровоток и остаются там длительное время, иногда годами. В ответ на инъекцию туберкулина индивидууму, который имел раньше контакт с микобактериями туберкулеза, сенсибилизированные Th_1 -клетки взаимодействуют с антигеном на поверхности антигенпредставляющих

клеток и активируются, например подвергаются трансформации и пролиферации. Эти изменения сопровождаются секрецией цитокинов, ответственных за ГЗТ. ИФН- γ является наиболее важным медиатором ГЗТ и мощным активатором макрофагов. Активированные макрофаги обладают способностью к фагоцитозу и уничтожают микроорганизмы. Макрофаги секретируют некоторые полипептидные факторы роста, такие как тромбоцитарный и трансформирующий. Последний стимулирует пролиферацию фибробластов и усиливает синтез коллагена. Таким образом, активированные макрофаги обеспечивают элиминацию антигена, а если активация продолжается, то способствуют развитию фиброза и его отграничению. ИЛ-2 вызывает ауто- и паракринную пролиферацию Т-клеток, которые аккумулируются в местах развития ГЗТ, причем включение в инфильтрат антигенспецифических CD4⁺ Т-лимфоцитов активируется ИЛ-2. ФНО- α и лимфотоксин являются цитокинами, оказывающими воздействие на эндотелиальные клетки.

Повышенная секреция простаглицина эндотелиальными клетками приводит к увеличению кровотока в результате вызываемого им расширения сосудов. Наблюдают усиление экспрессии адгезивной молекулы Е-селектина (ELAM-1), что способствует прикреплению «пришлых» лимфоцитов и моноцитов. Происходит усиление секреции низкомолекулярных хемотаксических факторов, например ИЛ-8. Все эти изменения в эндотелии способствуют выходу лимфоцитов и моноцитов за пределы сосудистого русла в места развития реакции ГЗТ. ФНО- α также играет важную роль в образовании гранулем.

Данный тип гиперчувствительности является главным механизмом защиты от различных внутриклеточных патогенных агентов, включая микобактерии, грибы и некоторых паразитов, а также может участвовать в отторжении трансплантата и опухолевом иммунитете.

Цитотоксичность, опосредованная Т-лимфоцитами

При данном типе реакции сенсibilизированные $CD8^+$ Т-лимфоциты уничтожают клетки-мишени, которые являются носителями антигена. Такие эффекторные клетки называют цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ). Т-лимфоциты, направленные против антигенов гистосовместимости на поверхности клеток, играют важную роль в отторжении трансплантата. Они также участвуют в защите от вирусных инфекций. В клетках, пораженных вирусом, вирусные пептиды связываются с молекулами I класса и в виде комплексов транспортируются к поверхности клетки. Этот комплекс распознается $CD8^+$ ЦТЛ. Лизис зараженных клеток завершается до репликации вируса, что приводит к уничтожению инфекции. Полагают, что многие опухолевые антигены также могут быть представлены на поверхности клеток, а ЦТЛ могут участвовать и в формировании противоопухолевого иммунитета.

Классификация воспаления

В классификации воспаления учитывают характер течения процесса и морфологические формы в зависимости от преобладания экссудативной или пролиферативной фазы воспаления.

По характеру течения воспаление подразделяют на **острое, подострое и хроническое**. Следует заметить, что критерии выделения подострого воспаления весьма условны. О хроническом воспалении говорят тогда, когда оказывается несостоятельной репаративная фаза. Именно поэтому хроническое воспаление является основным проявлением дисрегенерации.

По преобладанию фазы различают воспаление:

- экссудативное (серозное, фибринозное, гнойное, гнилостное, геморрагическое, смешанное, катаральное);
- пролиферативное, или продуктивное (интерстициальное, или межучточное, гранулематозное, с образованием полипов и остроконечных кондилом).

Экссудативное воспаление

Характеризуется преобладанием экссудативной фазы воспаления. Как известно, эта фаза протекает в разные сроки вслед за повреждением клеток и тканей и обусловлена выделением медиаторов воспаления. В зависимости от степени повреждения стенки капилляров и венул и интенсивности действия медиаторов характер образующегося экссудата может быть разным. При легком повреждении сосудов в очаг воспаления просачиваются только низкомолекулярные альбумины, при более тяже-

лом повреждении в экссудате появляются крупномолекулярные глобулины и, наконец, наиболее крупные молекулы фибриногена, превращающиеся в тканях в фибрин. В состав экссудата входят также клетки крови, эмигрирующие через сосудистую стенку, и клеточные элементы поврежденной ткани. Таким образом, состав экссудата может быть различным.

Классификация экссудативного воспаления учитывает два фактора: характер экссудата и локализацию процесса.

В зависимости от характера экссудата выделяют серозное, фибринозное, гнойное, гнилостное, геморрагическое, смешанное, катаральное (при локализации процесса на слизистых оболочках) воспаление.

Серозное воспаление

Характеризуется образованием экссудата, содержащего до 2% белка, единичные ПЯЛ и слушленные эпителиальные клетки. Серозное воспаление развивается чаще всего в серозных полостях, слизистых оболочках, коже, реже во внутренних органах.

Причины серозного воспаления разнообразны: инфекционные агенты, термические и физические факторы, аутоинтоксикация. Серозное воспаление в коже с образованием везикул является характерным признаком воспаления, вызванного вирусами семейства *Herpesviridae* (простой герпес, ветряная оспа). Некоторые бактерии (микобактерия туберкулеза, менингококк, диплококк Френкеля, шигелла) также могут вызывать серозное воспаление. Термические (реже — химические) ожоги характеризуются образованием в коже пузырей, заполненных серозным экссудатом.

Морфологическая характеристика

При воспалении серозных оболочек в серозных полостях скапливается мутноватая жидкость, бедная клеточными элементами, среди которых преобладают слушленные мезотелиальные клетки и единичные ПЯЛ. Серозное

воспаление паренхиматозных органов сопровождается дистрофией паренхиматозных клеток. Серозное воспаление кожи характеризуется скоплением выпота в толще эпидермиса, иногда экссудат накапливается под эпидермисом, отслаивая его от дермы с образованием крупных пузырей (например, при ожогах). При серозном воспалении всегда наблюдают полнокровие сосудов. Серозный экссудат способствует удалению из пораженных тканей возбудителей и токсинов.

Исход

Обычно благоприятный. Экссудат хорошо рассасывается. Скопление серозного экссудата в паренхиматозных органах вызывает гипоксию тканей, что может стимулировать пролиферацию фибробластов с развитием диффузного склероза.

Фибринозное воспаление

Для него характерен экссудат, богатый фибриногеном, превращающимся в пораженной ткани в фибрин, чему способствует высвобождение тканевого тромбопластина. Помимо фибрина, в составе экссудата обнаруживают также ПЯЛ и элементы некротизированных тканей. Фибринозное воспаление чаще локализуется на серозных и слизистых оболочках.

Причины фибринозного воспаления разнообразны: бактерии, вирусы, химические вещества экзогенного и эндогенного происхождения. Среди бактериальных агентов развитию фибринозного воспаления способствуют дифтерийная коринебактерия, шигелла, микобактерия туберкулеза. Фибринозное воспаление могут также вызывать диплококки Френкеля, пневмококки, стрептококки и стафилококки, некоторые вирусы. Типично развитие фибринозного воспаления при аутоинтоксикации (уремия). Развитие фибринозного воспаления определяется резким повышением проницаемости сосудистой стенки, что может быть обусловлено, с одной стороны, особенностями бак-

териальных токсинов, с другой — гиперергической реакцией организма.

Морфологическая характеристика

На поверхности слизистой или серозной оболочки появляется светло-серая пленка. В зависимости от вида эпителия и глубины некроза пленка может быть рыхло или прочно связана с подлежащими тканями, в связи с чем выделяют две разновидности фибринозного воспаления: крупозное и дифтеритическое.

Крупозное воспаление чаще развивается на однослойном эпителии слизистой или серозной оболочки, имеющем плотную соединительнотканную основу. При этом фибриновая пленка тонкая, легко снимающаяся. При ее отделении образуются поверхностные дефекты. Слизистая оболочка набухшая, тусклая. Серозная оболочка тусклая, покрыта серыми нитями фибрина, напоминающими волосяной покров.

Дифтеритическое воспаление наблюдают в органах, покрытых многослойным плоским эпителием или однослойным эпителием с рыхлой соединительнотканной основой, способствующей развитию глубокого некроза ткани. В таких случаях фибриновая пленка толстая, трудно снимающаяся, при ее отторжении возникает глубокий дефект ткани. Дифтеритическое воспаление возникает на стенках зева, слизистой оболочке матки, влагалища, мочевого пузыря, желудка и кишечника, в ранах.

Исход

На слизистых и серозных оболочках исход фибринозного воспаления неодинаков. На слизистых оболочках пленки фибрина отторгаются с образованием язв (поверхностных при крупозном воспалении и глубоких — при дифтеритическом). Поверхностные язвы обычно регенерируют полностью, при заживлении глубоких язв образуются рубцы. При недостаточной протеолитической функции нейтрофилов на месте экссудата появляется соединительная ткань (происходит организация экссуда-

та), при чрезмерной активности нейтрофилов возможно развитие абсцесса и гангрены легкого. На серозных оболочках фибринозный экссудат может расплавляться, но чаще он подвергается организации с образованием спаек между серозными листками. Также может произойти полное зарастание серозной полости — облитерация.

Гнойное воспаление

Развивается при преобладании в экссудате нейтрофилов. Гной представляет собой густую сливкообразную массу желто-зеленого цвета с характерным запахом. Гнойный экссудат богат белками (в основном это глобулины). Форменные элементы в гнойном экссудате составляют 17–29% — это живые и погибающие нейтрофилы, немногочисленные лимфоциты и макрофаги. Нейтрофилы погибают через 8–12 ч после попадания в очаг воспаления, такие распадающиеся клетки называют гнойными тельцами. Кроме того, в экссудате можно увидеть элементы разрушенных тканей, а также колонии микроорганизмов. Гнойный экссудат содержит большое количество ферментов, в первую очередь нейтральных протеиназ (эластаза, коллагеназы), выделяющихся из лизосом распадающихся нейтрофилов. Протеиназы нейтрофилов вызывают расплавление собственных тканей организма (гистолиз), усиливают проницаемость сосудов, способствуют образованию хемотаксических веществ и усиливают фагоцитоз. Гной обладает бактерицидными свойствами. Неферментные катионные белки, содержащиеся в специфических гранулах нейтрофилов, адсорбируются на мембране бактериальной клетки, в результате чего наступает гибель микроорганизма, который затем лизируется лизосомными протеиназами.

Причины

Гнойное воспаление вызывают гноеродные бактерии: стафилококки, стрептококки, гонококки, менингококки, диплококк Френкеля, брюшнотифозная палочка и др. Асептическое гнойное воспаление возможно при

попадании в ткани некоторых химических агентов (скипидар, керосин, отравляющие вещества).

Морфологическая характеристика

Гнойное воспаление может возникнуть в любых органах и тканях. Основными формами гнойного воспаления являются абсцесс, флегмона, эмпиема.

Абсцесс — очаговое гнойное воспаление, характеризующееся расплавлением ткани с образованием полости, заполненной гноем. Вокруг абсцесса формируется вал грануляционной ткани, через многочисленные капилляры которой в полость абсцесса поступают лейкоциты и частично удаляются продукты распада. Оболочку абсцесса, продуцирующую гной, называют пиогенной мембраной. При длительном течении воспаления грануляционная ткань, образующая пиогенную мембрану, созревает, и в мембране выделяются два слоя: внутренний, состоящий из грануляций, и наружный, представленный зрелой волокнистой соединительной тканью.

Флегмона — гнойное разлитое воспаление, при котором гнойный экссудат диффузно распространяется в ткани, расслаивая и лизируя тканевые элементы. Обычно флегмона образуется в тканях, где есть условия для легкого распространения гноя: в жировой клетчатке, в области сухожилий, фасций, по ходу сосудисто-нервных пучков и т.д. Диффузное гнойное воспаление может наблюдаться также в паренхиматозных органах. При образовании флегмоны, помимо анатомических особенностей, важную роль играют патогенность возбудителя и состояние защитных систем организма. Различают мягкую и твердую флегмону. Мягкие флегмоны характеризуются отсутствием видимых очагов некроза в тканях, при твердой флегмоне в тканях образуются очаги коагуляционного некроза, которые не подвергаются расплавлению, а постепенно отторгаются. Флегмону жировой клетчатки называют целлюлитом, она отличается безграничным распространением.

Эмпиема — гнойное воспаление полых органов или полостей тела со скоплением в них гноя. В полостях

тела эмпиема может образоваться при наличии гнойных очагов в соседних органах (например, эмпиема плевры при абсцессе легкого). Эмпиема полых органов развивается при нарушении оттока гноя при гнойном воспалении (эмпиема желчного пузыря, червеобразного отростка, сустава и т.д.). При длительном течении эмпиемы слизистые, серозные или синовиальные оболочки некротизируются, на их месте развивается грануляционная ткань, в результате созревания которой образуются спайки или облитерация полостей.

Течение

Гнойное воспаление бывает острым и хроническим. Острое гнойное воспаление имеет тенденцию к распространению. Отграничение абсцесса от окружающих тканей редко бывает достаточно надежным, может происходить прогрессирующее расплавление окружающих тканей. Абсцесс обычно разрешается спонтанным опорожнением гноя во внешнюю среду или в соседние полости. Если сообщение абсцесса с полостью недостаточное и его стенки не спадаются, образуется свищ — канал, выстланный грануляционной тканью или эпителием, соединяющий полость абсцесса с полым органом или поверхностью тела. В некоторых случаях гной распространяется под влиянием силы тяжести по ходу мышечно-сухожильных влагалищ, нервно-сосудистых пучков, жировых прослоек в нижележащие отделы и образует там скопления — натечники. Такие скопления гноя обычно не сопровождаются заметной гиперемией, чувством жара и болью, в связи с чем их называют также холодными абсцессами. Обширные затеки гноя вызывают резкую интоксикацию и приводят к истощению организма. При хроническом гнойном воспалении изменяется клеточный состав экссудата и воспалительного инфильтрата. В гное наряду с нейтрофильными лейкоцитами появляется относительно большое количество лимфоцитов и макрофагов, в окружающей ткани преобладает инфильтрация клетками лимфоидного ряда.

Исходы и осложнения

Как исходы, так и осложнения гнойного воспаления зависят от множества факторов: вирулентности микроорганизмов, состояния защитных сил организма, распространенности воспаления. При спонтанном или хирургическом опорожнении абсцесса его полость спадается и заполняется грануляционной тканью, которая созревает с образованием рубца. Реже абсцесс инкапсулируется, гной сгущается и может подвергнуться петрификации. При флегмоне заживление начинается с отграничения процесса с последующим образованием грубого рубца. При неблагоприятном течении гнойное воспаление может распространяться на кровеносные и лимфатические сосуды, при этом возможны кровотечения и генерализация инфекции с развитием сепсиса. При тромбозе пораженных сосудов может произойти некроз пораженных тканей, в случае их контакта с внешней средой говорят о вторичной гангрене. Длительно текущее хроническое гнойное воспаление часто ведет к развитию амилоидоза.

Гнилостное воспаление

Развивается при попадании в очаг воспаления гнилостных микроорганизмов.

Причины

Гнилостное воспаление вызывает группа клостридий, возбудителей анаэробной инфекции — *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*. В развитии воспаления обычно принимает участие несколько видов клостридий в сочетании с аэробными бактериями (стафилококками, стрептококками). Анаэробные бактерии образуют масляную и уксусную кислоты, CO_2 , сероводород и аммиак, что придает экссудату характерный гнилостный (ихорозный) запах. В организм человека клостридии попадают обычно с землей, где много самих бактерий и их спор, поэтому чаще всего гнилостное воспаление обнаруживают в ранах.

Морфологическая характеристика

Гнилостное воспаление чаще всего наблюдают в ранах с обширным разможением ткани, с нарушенными условиями кровоснабжения. Возникающее при этом воспаление называют анаэробной гангреной. Рана при анаэробной гангрене имеет характерный вид: края ее синюшные, наблюдают студневидный отек клетчатки. Клетчатка и бледные, местами некротизированные мышцы выбухают из раны. При ощупывании в тканях определяют крепитацию, рана издает неприятный запах. Микроскопически вначале определяют серозное или серозно-геморрагическое воспаление, которое сменяется распространенными некротическими изменениями. Нейтрофилы, попадающие в очаг воспаления, быстро погибают. Наличие достаточно большого количества лейкоцитов является прогностически благоприятным признаком, свидетельствует о затухании процесса.

Исход

Обычно неблагоприятный, что связано с массивностью поражения и снижением резистентности макроорганизма. Выздоровление возможно при активной антибиотикотерапии в сочетании с хирургическим лечением. Гнилостное воспаление в виде спорадических случаев может развиваться, например, в матке после криминального аборта.

Геморрагическое воспаление

Характеризуется преобладанием в экссудате эритроцитов. В развитии этого вида воспаления основная роль принадлежит резкому повышению проницаемости микрососудов, а также отрицательному хемотаксису нейтрофилов.

Причины

Геморрагическое воспаление характерно для некоторых тяжелых инфекционных заболеваний (чумы, сибирской язвы, натуральной оспы). При этих заболеваниях

в экссудате с самого начала преобладают эритроциты. Геморрагическое воспаление при многих инфекциях может являться компонентом смешанного воспаления.

Морфологическая характеристика

Макроскопически участки геморрагического воспаления напоминают кровоизлияния. Микроскопически в очаге воспаления определяют большое количество эритроцитов, единичные нейтрофилы и макрофаги. Характерно значительное повреждение тканей. Геморрагическое воспаление иногда бывает трудно отличить от кровоизлияния, например при кровоизлиянии в полость абсцесса из эрозированного сосуда.

Исход

Исход геморрагического воспаления зависит от вызвавшей его причины, часто неблагоприятный.

Смешанное воспаление

Наблюдают в случаях, когда к одному виду экссудата присоединяется другой. В результате возникают серозно-гнойное, серозно-фибринозное, гнойно-геморрагическое и другие виды воспаления.

Причины

Изменение состава экссудата закономерно наблюдают в ходе воспаления: для начала воспалительного процесса характерно образование серозного экссудата, позже в экссудате появляются фибрин, лейкоциты, эритроциты. Происходит также смена качественного состава лейкоцитов: первыми в очаг воспаления мигрируют нейтрофилы, на смену им приходят моноциты и позднее — лимфоциты. Кроме того, в случае присоединения новой инфекции к уже текущему воспалению нередко изменяется характер экссудата. Например, при присоединении бактериальной инфекции к вирусной респираторной инфекции на слизистых оболочках обра-

зуется смешанный, чаще слизисто-гнойный экссудат. И, наконец, присоединение геморрагического воспаления с образованием серозно-геморрагического, фибринозно-геморрагического экссудата может возникать при изменении реактивности организма и является прогностически неблагоприятным признаком.

Морфологическая характеристика

Определяется сочетанием изменений, характерных для различных видов экссудативного воспаления.

Исход

Исходы смешанного воспаления различны. В одних случаях развитие смешанного воспаления свидетельствует о благоприятном течении процесса. В других случаях появление смешанного экссудата свидетельствует о присоединении вторичной инфекции или снижении резистентности организма.

Катаральное воспаление

Развивается на слизистых оболочках и характеризуется обильным выделением экссудата, стекающего с поверхности слизистой оболочки, откуда и произошло название этого вида воспаления (от греч. *katarrheo* — «стекаю»). Отличительной особенностью катарального воспаления является примесь слизи к любому экссудату (серозному, гнойному, геморрагическому). Следует отметить, что секреция слизи является физиологической защитной реакцией, которая усиливается в условиях воспаления.

Причины

Причины крайне многообразны: бактериальные и вирусные инфекции, аллергические реакции на инфекционные и неинфекционные агенты (аллергический ринит), действие химических и термических факторов, эндогенные токсины (уремический катаральный колит и гастрит).

Морфологическая характеристика

Слизистая оболочка отечная, полнокровная, с ее поверхности стекает экссудат. Характер экссудата может быть различным (серозным, слизистым, гнойным), но его обязательный компонент — слизь, вследствие чего экссудат принимает вид тягучей вязкой массы. При микроскопическом исследовании в экссудате определяются лейкоциты, слущенные клетки покровного эпителия и слизистых желез. Сама слизистая оболочка имеет признаки отека, гиперемии, инфильтрирована лейкоцитами, плазматическими клетками, в эпителии много бокаловидных клеток. Течение катарального воспаления может быть острым и хроническим. Острое катаральное воспаление характерно для ряда инфекций, особенно для острых респираторных вирусных инфекций, при этом наблюдают смену видов катара: серозный катар обычно сменяется слизистым, затем гнойным, реже гнойно-геморрагическим. Хроническое катаральное воспаление может встречаться как при инфекционных (хронический гнойный катаральный бронхит), так и при неинфекционных (хронический катаральный гастрит) заболеваниях. Хроническое воспаление в слизистой оболочке нередко сопровождается нарушением регенерации эпителиальных клеток с развитием атрофии или гипертрофии. В первом случае оболочка становится гладкой и тонкой, во втором — утолщается, поверхность ее становится неровной, может выбухать в просвет органа в виде полипов.

Исход

Острые катаральные воспаления продолжаются 2—3 нед и обычно заканчиваются полным выздоровлением. Хроническое катаральное воспаление опасно развитием впоследствии атрофии или гипертрофии слизистой оболочки.

Продуктивное воспаление

Продуктивное (или пролиферативное) воспаление характеризуется преобладанием пролиферации клеточных элементов. Главными признаками продуктивного воспаления являются инфильтрация мононуклеарами, особенно макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками, пролиферация фибробластов, во многих случаях — нарастающий фиброз и выраженная в той или иной степени деструкция (альтерация) ткани. При этом процессы экссудации также имеют место, но они отходят на второй план.

Этиология

Причины продуктивного воспаления разнообразны: биологические факторы (вирусы, риккетсии, бактерии, грибы, паразиты), физические и химические факторы, иммунные реакции, в частности такие, которые направлены, например, против собственных тканей при аутоиммунных болезнях. Иногда этиологический фактор непосредственно вызывает продуктивную реакцию, что особенно типично для вирусов и риккетсий. Учитывая часто наблюдаемую персистенцию этиологического фактора, основными особенностями продуктивного воспаления считают длительное воздействие патогенного раздражителя и хроническое течение. Длительная антигенная стимуляция, развивающаяся на фоне измененной реактивности организма, приводит к развитию реакций гиперчувствительности.

Для продуктивного воспаления характерны пролиферация клеток гематогенного и гистиогенного происхождения, их дифференцировка и клеточные трансформации. В очагах продуктивного воспаления отмечают выраженную пролиферацию моноцитов, которые начинают мигрировать в очаг относительно рано и в пределах 48 ч становятся преобладающими клетками в нем. Достигнув экстраваскулярных тканей, моноциты трансформируются в макрофаги. Образование макро-

фагов обеспечивается описанными ниже тремя механизмами.

- Из циркулирующей крови — наиболее важный источник. Стимулом для появления моноцитов служат фибриноген, пептиды, катионные белки нейтрофилов, лимфокины, некоторые факторы роста (трансформирующий, тромбоцитарный факторы роста), а также фрагменты разрушающегося коллагена и фибронектин. Каждый из них играет роль при определенных обстоятельствах. Например, лимфокины образуются во время иммунных реакций, протекающих по типу ГЗТ.
- Местная пролиферация путем митотического деления макрофагов после их эмиграции из крови.
- Пролонгированное выживание и иммобилизация макрофагов в зоне воспаления. Этот вариант типичен для медленных вирусных инфекций или в случаях отложения малотоксичных веществ (к примеру, инертных липидов).

Макрофаг является центральной фигурой в течении продуктивного воспаления из-за большого количества биологически активных веществ, которые он может производить. Макрофаг — основной представитель системы моноцитарных фагоцитов (СМФ), его основной функцией является эндоцитоз, а еще точнее — фагоцитоз. Для осуществления этой функции на поверхности макрофага имеются десятки специфических рецепторов, в частности развитая и сложная система Fc-рецепторов к различным иммуноглобулинам, рецепторы для захвата бактерий, грибов и т.д.

Фагоцитоз — характерная черта продуктивного воспаления, однако он далеко не всегда завершается полным «перевариванием» чужеродного агента. Во многих случаях живые агенты, обладая защитными механизмами, выживают внутри макрофагов (эндоцитобиоз) и процесс приобретает хронический характер. Являясь самой распространенной среди других клеток воспалительного инфильтрата, макрофаг в то же время занимает ключевую позицию в клеточных кооперациях при продуктив-

ном воспалении. Важнейшие продукты секреции макрофагов — цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), с помощью которых осуществляются прежде всего активация лимфоцитов и межклеточные взаимоотношения, и факторы роста (ФРФ, ТцФР, КСФ, ТФР), стимулирующие клеточную пролиферацию, в частности пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов и клеток-предшественников миелоидного ряда в костном мозге. Влияние на эндотелий заключается в том, что, с одной стороны, происходит его пролиферация, с другой — усиливается адгезия тромбоцитов. Кроме того, к секреторным продуктам макрофага относится огромное количество ферментов (кислые фосфатазы — гидролазы, липазы, эстераза, нейтральные протеазы — эластаза, коллагеназа и др.), реактивные метаболиты кислорода (пероксид водорода, супероксидный анион-радикал), биоактивные липиды, например производные арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены, ФАТ), фибронектин, цАМФ, оксид азота (II) и др.

Клеточные кооперации, т.е. взаимодействие макрофага и других клеток воспалительного инфильтрата между собой, с одной стороны, и взаимодействие клеток с волокнистыми структурами и различными компонентами экстрацеллюлярного матрикса — с другой, осуществляются с помощью комплекса интегриновых рецепторов. К примеру, кооперация «макрофаг-лимфоцит» происходит с помощью интрацеллюлярных адгезивных молекул (*ICAM-1*). При этом в межклеточных кооперативных взаимоотношениях важную роль играют антигены гистосовместимости (система *HLA*): они выступают в качестве маркеров, осуществляющих антигенное считывание, а также выполняют функцию универсальных рецепторов, представляющих чужеродные антигены. Другими часто встречающимися при продуктивном воспалении клетками, помимо макрофагов, являются лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы и тучные клетки. Плазматические клетки секретируют антитела, направленные либо против персистирующих антигенов

в зоне воспаления, либо против поврежденных компонентов ткани. В ряде случаев плазматические клетки превращаются в гомогенные шаровидные образования, которые называют гиалиновыми шарами или тельцами Русселя. Лимфоциты мобилизуются как в антительных, так и в клеточных иммунных реакциях. Однако при неиммунном воспалении лимфоциты встречаются очень часто, и причина этого явления до сих пор является загадкой для морфологов. При иммунном воспалении лимфоциты активируются, контактируя с антигенами. Активированные лимфоциты вырабатывают лимфокины — главные стимуляторы моноцитов и макрофагов — и ИФН- γ , который способствует активации и дифференцировке макрофагов. В то же время активированные макрофаги выделяют монокины (ИЛ-1), которые в свою очередь влияют на функцию Т- и В-лимфоцитов.

Эозинофилы преобладают в клеточных инфильтратах чаще при паразитарных инфекциях, т.е. в случаях иммунных реакций, связанных с IgE. Эозинофилы относят к хемотаксическим агентам, привлекающим главным образом тучные клетки, гранулы которых содержат главный базовый протеин, очень токсичный для паразитов. Эозинофилы, хотя и являются главными клетками воспалительного очага при паразитарных инфекциях, вносят свой вклад в повреждение тканей при состояниях гиперчувствительности.

Нейтрофильные лейкоциты обычно являются ключевым признаком экссудативного воспаления, однако в ряде случаев их встречаются и при сочетании хронического продуктивного и острого (экссудативного) воспаления. Такую ситуацию наблюдают, например, при актиномикозе. Однако наиболее значимым для течения и исхода продуктивного воспаления оказывается влияние макрофага (ФРФ, ИЛ-1, ФНО- α) вместе с тромбоцитами (ТцФР, ТФР) и Т-лимфоцитами (ФНО- α) на фибробласты. Медиаторы этих трех эффекторных клеток усиливают пролиферацию и метаболизм фибробластов и тем самым индуцируют синтез коллагена. Таким образом, еще одной существенной особенностью

продуктивного воспаления является развитие склероза в исходе воспаления. Механизм, который приводит к воспроизводству и распространенной пролиферации фибробластов, к сосудистой пролиферации, накоплению коллагена и фиброзу при хроническом продуктивном воспалении аналогичен тому, который возникает при заживлении ран.

Выделяют следующие виды продуктивного воспаления: интерстициальное (межуточное), гранулематозное, воспаление с образованием полипов и остроконечных кондилом.

Интерстициальное (межуточное) воспаление

Этот вид воспаления характеризуется образованием очагового или диффузного воспалительного клеточного инфильтрата в строме паренхиматозных органов. Инфильтрат представлен лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками, единичными нейтрофилами, эозинофилами и тучными клетками. В паренхиматозных элементах органов выявляют выраженные дистрофические, а иногда и некробиотические изменения. В исходе хронического интерстициального воспаления разрастается соединительная ткань.

Гранулематозное воспаление

Гранулематозное воспаление — вариант продуктивного воспаления, при котором доминирующим типом клеток являются активированные макрофаги (или их производные), а основным морфологическим субстратом — гранулема. Гранулема (или узелок) — это очаговое скопление способных к фагоцитозу клеток моноцитарно-макрофагальной природы.

Основным представителем клеток системы моноцитарных фагоцитов (СМФ) является макрофаг, который образуется из моноцита. В очаге воспаления моноцит делится лишь один раз, а затем трансформируется в макрофаг. Через 7 дней после возникновения макро-

фаг превращается в эпителиоидную клетку. Для этого необходимы продукты активированных Т-лимфоцитов, особенно ИФН- γ . Эпителиоидные клетки по сравнению с макрофагами имеют более низкую фагоцитарную способность (у них отсутствуют вторичные лизосомы и макрофагальные гранулы), но более развитую бактерицидную и секреторную активность: они синтезируют факторы роста (ФРФ, ТФР), фибронектин-1, ИЛ-1. На второй неделе эпителиоидные клетки трансформируются путем деления ядер без деления клетки (реже — путем слияния между собой) в гигантские многоядерные клетки Пирогова—Лангханса, а через 2—3 нед — в гигантские клетки инородных тел. Особенности гигантских клеток Пирогова—Лангханса являются крупные размеры (до 40—50 мкм), наличие большого (до 20) количества ядер, которые расположены эксцентрично с одной стороны в форме подковы. В гигантской клетке инородных тел ядер еще больше — до 30 (описывают даже до 100), но они расположены преимущественно в центре клетки. Оба типа гигантских клеток отличает отсутствие лизосом, поэтому, захватывая различные патогенные факторы, гигантские клетки не в состоянии их «переварить», т.е. фагоцитоз в них подменяется эндоцитобиозом. В случаях микробной инвазии эндоцитобиоз поддерживается в цитоплазме секреторными гранулами, например, липидными включениями при туберкулезе. Однако в основном секреторная функция их резко подавлена, факторы роста, и в частности цитокиназы, вообще не синтезируются.

Морфогенез гранулемы складывается из следующих четырех стадий: накопление в очаге повреждения ткани юных моноцитарных фагоцитов, созревание этих клеток в макрофаги и образование макрофагальной гранулемы, созревание и трансформация моноцитарных фагоцитов и макрофагов в эпителиоидные клетки и образование эпителиоидно-клеточной гранулемы, трансформация эпителиоидных клеток в гигантские (Пирогова—Лангханса и/или инородных тел) и формирование гигантоклеточных гранул.

Таким образом, с учетом преобладающего клеточного состава по морфологическим признакам различают три вида гранулем:

- макрофагальную (простая гранулема или фагоцитомы);
- эпителиоидно-клеточную;
- гигантоклеточную.

Этиология гранулематоза

Различают эндогенные и экзогенные этиологические факторы развития гранулем. К эндогенным факторам относят труднорастворимые продукты поврежденных тканей и особенно жировой ткани (мыла), а также продукты нарушенного обмена, такие как ураты. Экзогенными факторами, вызывающими образование гранулем, считают биологические (бактерии, грибы, простейшие, гельминты), органические и неорганические вещества, в том числе лекарственные.

В настоящее время гранулемы по этиологии разделяют на две группы: установленной и не установленной этиологии (Струков А.И., Кауфман О.Я., 1989).

Первую группу в свою очередь подразделяют на две подгруппы: инфекционные и неинфекционные гранулемы. К инфекционным относят гранулемы при сыпном и брюшном тифе, бешенстве, вирусном энцефалите, актиномикозе, шистосомозе, туберкулезе, лепре, сифилисе и др. Неинфекционные гранулемы развиваются при попадании в организм органической и неорганической пыли, инородных тел, при медикаментозных воздействиях (гранулематозный гепатит, олеогранулематозная болезнь). К гранулемам не установленной этиологии относят гранулемы при саркоидозе, болезни Крона, первичном билиарном циррозе и др.

Патогенез гранулематоза

Далеко не полный перечень этиологических факторов устанавливает совершенно очевидную закономерность: гранулематозное воспаление протекает, как правило, хронически и развивается при следующих двух условиях:

- наличие веществ, способных стимулировать СМФ, созревание и трансформацию макрофагов;
- стойкость раздражителя по отношению к фагоцитам.

Такой раздражитель в условиях незавершенного фагоцитоза и измененной реактивности организма оказывается сильнейшим антигенным стимулятором для макрофага и Т- и В-лимфоцитов. Активированный макрофаг с помощью ИЛ-1 еще в большей степени привлекает лимфоциты, способствуя их активации и пролиферации: завязываются механизмы клеточно-опосредованного иммунитета. В этих случаях говорят об иммунной грануле. Иммунные гранулы чаще построены по типу эпителиоидно-клеточных узелков, но в них всегда имеется примесь довольно большого количества лимфоцитов и плазматических клеток. Развиваются они прежде всего при таких инфекциях, как туберкулез, лепра, сифилис, склерома. Иногда продукты тканевого повреждения становятся источником антигенного раздражения, и в этих случаях могут подключаться аутоиммунные механизмы гранулемообразования. Наконец, гранулы, вызванные органическими частицами пыли и аэрозолями, содержащими белки птиц, рыб, шерсть животных, как правило, по механизму своего развития являются также антигенопосредованными, хотя иногда возникают механизмы образования гранул, опосредованные антителами.

К неиммунным относится большинство гранул, развивающихся вокруг инородных тел, состоящих прежде всего из частиц органической пыли. Фагоцитоз в клетках неиммунных гранул более совершенен, и построены они чаще всего по типу фагоцитомы либо гигантоклеточной гранулы, состоящей из клеток инородных тел. При сравнении этих гранул с иммунными отмечают меньшее количество лимфоцитов и плазматических клеток. К критериям оценки гранул относят показатель клеточной кинетики, т.е. быстроты обмена (обновления) клеток внутри гранулы, на основании которой выделяют быстро и медленно обновляющиеся

гранулемы. Быстро обновляющиеся (за 1—2 нед) гранулемы продуцируют высокотоксичные вещества (микобактерии туберкулеза, лепры), построены в основном по типу эпителиоидно-клеточных, характеризуются тем, что их клетки быстро погибают и заменяются новыми, а чужеродный материал лишь частично располагается в макрофагах. Все это свидетельствует об интенсивности клеточного обновления. В медленно обновляющихся гранулемах патогенный агент целиком располагается в макрофагах, при этом кинетика обмена резко замедлена. Такие гранулемы возникают при воздействии инертных малотоксичных веществ и построены чаще всего из гигантских клеток.

Некоторые гранулемы инфекционной этиологии обладают относительной морфологической специфичностью. Для подтверждения диагноза необходима идентификация возбудителя. Специфическими называют те гранулемы, образование которых вызвано специфическими возбудителями (микобактерии туберкулеза, лепры, бледная трепонема и палочка склеромы), характеризуются относительно специфичными морфологическими проявлениями (только для этих возбудителей и ни для каких других), причем клеточный состав, а иногда и расположение клеток внутри гранул (например, при туберкулезе) также довольно специфичны. Гранулемы всех четырех типов возникают при заболеваниях, которые носят хронический, причем волнообразный характер течения, т.е. с периодами обострений и ремиссий. Как правило, при всех этих заболеваниях развивается особый вид некроза — казеозный.

Туберкулезная гранулема имеет следующее строение: в центре ее расположен очаг казеозного некроза, вокруг которого находится вал радиарно расположенных (вытянутых по длиннику от центра к периферии) эпителиоидных клеток, за ними видны единичные гигантские клетки Пирогова—Лангханса и, наконец, на периферии гранулемы расположен еще один вал лимфоидных клеток. Среди этих типичных клеток может находиться примесь небольшого количества плазматических клеток

и макрофагов. Кровеносные сосуды в туберкулезной гранулеме обычно не встречаются. В гигантских клетках выявляют микобактерии туберкулеза. Учитывая преобладание в описанной выше гранулеме эпителиоидных клеток, такую гранулему называют эпителиоидно-клеточной. Она является иллюстрацией типичной инфекционной (по этиологии), иммунной (по патогенезу), эпителиоидно-клеточной (по морфологии) гранулемы. Обычно туберкулезные гранулемы невелики: их диаметр не превышает 1–2 мм, чаще их обнаруживают лишь микроскопически. Однако и макроскопически изменения довольно типичны: многочисленные сливающиеся гранулемы внешне напоминают мелкие (как просо) бугорки, в связи с чем процесс принято называть милиарным (от лат. *miliarius* — «просяной») туберкулезом.

Сифилитическая гранулема носит название «гумма» (от лат. *gummi* — «камень»). Она, как и туберкулезная гранулема, в центре представлена очагом казеозного некроза, но гораздо более крупным по размерам. По периферии некроза расположено множество лимфоцитов, плазматических клеток и фибробластов. Эти три типа клеток являются преобладающими, но в небольшом количестве в гумме могут встречаться эпителиоидные клетки, макрофаги и единичные гигантские клетки типа клеток Пирогова–Лангханса. Для сифилитической гранулемы характерно быстрое (в связи с пролиферацией фибробластов) разрастание массивной плотной соединительной ткани, которая формирует подобие капсулы. С внутренней стороны этой капсулы среди клеток инфильтрата видны многочисленные мелкие, а снаружи — более крупные сосуды с явлениями продуктивного эндovasкулита. Крайне редко среди клеток инфильтрата удается выявить бледную трепонему. Гумма характерна для третичного периода сифилиса, который обычно развивается через несколько лет (4–5 и позже) после заражения и длится десятилетиями. При этом в разных органах (костях, коже, печени, головном мозге и др.) образуются солитарные узлы размером от 0,3–1,0 см на коже до размера куриного яйца во внутренних органах. При

разрезах из этих узлов выделяется желеобразная масса желтого цвета. Помимо гумм, в третичном периоде сифилиса может развиваться гуммозная инфильтрация. Гуммозный инфильтрат обычно представлен теми же клетками, которые являются доминирующими и в гумме, т.е. лимфоцитами, плазмочитами и фибробластами. При этом очень быстро выявляется тенденция к склерозу: разрастается грануляционная ткань. Среди клеток инфильтрата определяют множество мелких, капиллярного типа, сосудов, в которых также обнаруживают продуктивный васкулит. Подобные изменения чаще всего развиваются в восходящей части и дуге грудного отдела аорты и носят название сифилитического мезаортита. Расположенный в средней и наружной оболочке аорты гуммозный инфильтрат вместе с пораженными *vasa vasorum* разрушает эластический каркас аорты — на месте бывших эластических волокон появляются своеобразные «плеши». На месте эластических волокон разрастается соединительная ткань. Именно в этих участках бывшего гуммозного инфильтрата внутренняя оболочка аорты становится неровной, морщинистой, со множеством рубцовых втяжений и вздутий. Малоэластичная стенка аорты в очагах поражения под давлением крови истончается, вздувается наружу, и формируется аневризма грудного отдела аорты. Если гуммозный инфильтрат с аорты спускается на ее клапаны, то формируется аортальный порок сердца. Диффузная гуммозная инфильтрация в печени имеет аналогичное строение и приводит к развитию дольчатой печени в связи со сморщиванием соединительной ткани, разрастающейся на месте специфического поражения. Аналогичные изменения на коже и слизистых оболочках иногда приводят к резкому обезображиванию лица (язвы, рубцы, разрушение носовой перегородки и пр).

Лепрозная гранулема (лепрома) имеет полиморфный клеточный состав: в ней видны макрофаги в большом количестве, эпителиоидные клетки, а также гигантские плазматические клетки, фибробласты. Микобактерии Гансена—Нейссера в огромном количестве содержатся в макрофагах. Последние, переполненные возбудителями,

увеличиваются, как бы разбухают, в их цитоплазме появляются жировые включения. Такие макрофаги, называемые лепрозными клетками Вирхова, переполнены микобактериями, которые лежат в них строго упорядоченными рядами, напоминая сигареты в пачке. В последующем микобактерии, склеиваясь, образуют лепрозные шары. Макрофаг со временем разрушается, выпавшие лепрозные шары фагоцитируются гигантскими клетками инородных тел. Наличие в лепроме огромного количества микобактерий обусловлено незавершенным фагоцитозом в макрофагах при проказе. Тканевые реакции при этом находятся в тесной связи с резистентностью организма, которая целиком зависит от его взаимоотношения с микобактериями лепры и определяет все разнообразие клинических проявлений болезни. Различают несколько вариантов течения проказы, но наиболее ярко выглядят две крайние клинико-анатомические формы:

- с высокой резистентностью — туберкулоидная;
- с низкой резистентностью — лепроматозная.

Туберкулоидная форма протекает клинически доброкачественно, иногда с самоизлечением, на фоне выраженного клеточного иммунитета. Поражение кожи диффузное, со множеством пятен, бляшек и папул, с последующей депигментацией пораженных участков. Лепроматозная форма является полной противоположностью туберкулоидной. Поражение кожи нередко носит диффузный характер, вовлекаются, а затем полностью разрушаются придатки кожи — потовые и сальные железы, повреждаются сосуды. Лепрозный неврит носит восходящий характер, развивается диффузная инфильтрация всех элементов чувствительных нервов макрофагами с постепенным замещением нервного волокна соединительной тканью. Гранулемы из макрофагов с высоким содержанием микобактерий обнаруживают в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах, слизистой оболочке верхних дыхательных путей, в эндокринных органах. Все перечисленное может быть свидетельством значительного угнетения клеточных реакций иммунитета при лепроматозной

форме лепры, при этом отмечают выраженную дисфункцию гуморального звена.

Склеромная гранулема характеризуется скоплением макрофагов, лимфоцитов, большого количества плазматических клеток и продуктов их деградации — эозинофильных телец Русселя. Специфическими для склеромной гранулемы являются очень крупные одноядерные клетки с вакуолизированной цитоплазмой — клетки Микулича. Макрофаги интенсивно захватывают диплобациллы, однако фагоцитоз в них незавершенный. Часть макрофагов разрушается, а часть, укрупняясь, превращается в клетки Микулича, в которых и находят возбудителя склеромы — палочку Волковича—Фриша.

Гранулематозные болезни

Гранулематозные болезни (ГБ) — гетерогенная группа заболеваний (нозологических форм) различной этиологии, структурную основу которых составляет гранулематозное воспаление. Эти заболевания (в настоящее время их выделено более 70) проявляются разнообразными клиническими синдромами и вариантами тканевых изменений, неоднородной чувствительностью к лечению. Однако их объединяет ряд сходных признаков: наличие гранулемы, нарушение иммунологического гомеостаза, полиморфизм тканевых реакций (склонность к хроническому течению с частыми рецидивами, поражение сосудов в форме васкулитов).

Классификация гранулематозных болезней (Струков А.И., Кауфман О.Я., 1989)

- Гранулематозные болезни инфекционной этиологии: бешенство, вирусный энцефалит, болезнь кошачьих царапин, сыпной тиф, брюшной тиф, паратифы, иерсиниоз, бруцеллез, туляремия, сепсис, ревматизм, склерома, туберкулез, сифилис, лепра, малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, актиномикоз, кандидоз, шистосоматоз, трихинеллез, альвеококкоз.
- Гранулематозные болезни неинфекционной этиологии: силикоз, асбестоз, талькоз, антракоз, алю-

миноз, бериллиоз, циркониоз, богассоз, биссиноз, амилоз.

- Гранулематозные болезни медикаментозные: гранулематозный лекарственный гепатит, олеогранулематозная болезнь.
- Гранулематоз болезни неустановленной этиологии: саркоидоз, болезнь Крона, болезнь Хортонa, ревматоидный артрит, первичный билиарный цирроз печени, гранулематоз Вегенера, ксантогранулематозный пиелонефрит, ксантогранулематозный холецистит.

Гранулемы при гранулематозных болезнях инфекционной этиологии, вызываемых вирусами, риккетсиями, бактериями, по механизму развития, как правило, являются иммунными. По морфологической картине они в основном сходны между собой, что объясняется общностью морфо- и патогенеза. Исключение составляют гранулемы при сифилисе (видимые невооруженным глазом узлы с массивным некрозом и васкулитами), лепре (клетки Вирхова, «нафаршированные» микобактериями), склероме (клетки Микулича) и туберкулезе (классические эпителиоидно-клеточные гранулемы с казеозным некрозом в центре и гигантскими клетками Пирогова—Лангханса), которые могут быть выделены в особую группу специфических гранулематозов.

Во всех случаях инфекционные гранулемы представлены скоплением клеток СМФ. В некоторых гранулемах появляются многочисленные нейтрофилы и в финале развивается некроз, как это наблюдают при сапе, фелинозе (болезнь кошачьих царапин, вызываемая хламидиями), иерсиниозе. Гранулематозные болезни, вызываемые грибами, характеризуются образованием иммунных гранулем, в которых обычно возникают некроз или абсцессы. Иногда ответная реакция организма, а следовательно, и клеточный состав гранулем находятся в прямой зависимости от морфологии грибов. Гранулемы при гельминтозах отражают, с одной стороны, общие закономерности, прежде всего важную роль ГЗТ в их формировании, с другой — имеют особенности, при-

сущие паразитарным гранулемам, в частности высокое содержание эозинофилов. При некоторых гельминтозах (шистосоматоз) их количество доходит до 70%.

Медикаментозные гранулематозные болезни (подробнее всего изучены) наиболее часто возникают в результате токсико-аллергического поражения легких и развития в них фиброзирующего альвеолита, а также при поражении печени — медикаментозный гранулематозный гепатит.

Продуктивное воспаление с образованием полипов и остроконечных кондилом

Этот вид воспаления характеризуется хроническим течением и типичной локализацией на слизистых оболочках. Покровный эпителий в этих случаях подвергается гиперплазии, возникают его разрастания в виде полипов, соединительнотканная основа которых диффузно инфильтрирована лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами и другими клеточными элементами. Такие образования особенно часто возникают в полости носа, верхнечелюстных (гайморовых) пазухах, бронхах, слизистой оболочке желудка, кишечника, матки. Если подобный процесс развивается на стыке плоского и призматического эпителия, то образующиеся выросты — кондиломы, покрытые с поверхности плоским эпителием, внешне напоминают папилломы. Такие разрастания особенно часто возникают в заднем проходе, половых органах. Самый частый вид кондиломы — остроконечную — вызывает папилломавирус (*HPV*), течение этого процесса может сопровождаться дисплазией и является фактором риска развития плоскоклеточного рака. Значение продуктивного воспаления велико. Хронический характер течения и развитие в финале склероза или даже цирроза органов обуславливают выраженные функциональные нарушения.

Регенерация и дисрегенерация

Взаимоотношения воспаления, регенерации и дисрегенерации изучали на принципах системного анализа соединительной ткани (Серов В.В., 1991).

Системный анализ позволяет рассматривать соединительную ткань как саморегулирующуюся систему, функционирующую в норме и при развитии патологии на основе кооперативного взаимодействия клеток (фибробласты, макрофаги, тучные клетки, лимфоциты, эндотелий микрососудов) между собой, с межклеточным матриксом (коллаген, протеогликаны, фибронектин и др.), с клетками крови и паренхимой органов на основе обратных связей. Результаты этого анализа свидетельствуют о том, что в процессе репаративной регенерации проявляется единство воспаления, регенерации и фиброза, которые по существу являются неразрывными компонентами целостной тканевой реакции на повреждение. Эта реакция осуществляется с помощью динамической саморегулирующейся системы со стереотипной кинетикой, причем она принципиально не зависит от типа повреждающего фактора (механическая или термическая травма, инфекции, экзо- и эндотоксины, циркуляторные нарушения), хотя он и определяет некоторое своеобразие реакции.

Кинетика воспалительно-репаративной реакции

Каждая из фаз причинно-следственной цепи подготавливает и запускает последующую, определяя интенсивность и распространенность ее реализации.

Непрерывно осуществляемая на каждом этапе с помощью межклеточных взаимодействий ауторегуляция обеспечивает целостность реакций: адекватность воспаления — повреждению, регенерации — воспалению, фиброзного этапа регенерации — ее пролиферативному этапу. Конечной целью этой реакции является ликвидация повреждения, т.е. максимальное анатомическое восстановление ткани с минимальными в данных условиях функциональными потерями. Механизмы воспаления и репаративной регенерации эволюционно основаны на механизмах физиологического воспаления и физиологической регенерации, которая в неосложненных случаях остается стереотипным, адекватным процессом защитно-приспособительного характера, т.е. адаптивной регенерацией, хотя и несет в себе элементы повреждения, что распространяется и на заместительную регенерацию в виде рубцевания (субституция), за исключением случаев, когда рубец резко нарушает функцию органа.

Адаптивная регенерация

Воспаление и регенерация взаимосвязаны: пролиферативная фаза воспаления одновременно является и фазой репаративной реакции. Воспаление и регенерация разделены лишь условно, все фазы процесса по времени накладываются друг на друга: пролиферация фибробластов начинается уже в первые сутки после повреждения, а экссудация и инфильтрация, постепенно уменьшаясь, длятся практически до окончания заживления. Условно также разделение регенерации и фиброза, особенно при заместительной регенерации. В пространстве (в разных участках ткани и слоях раны) процессы экссудации, пролиферации и фиброза идут с разной скоростью, поэтому они могут протекать одновременно. При этом все компоненты взаимозависимы: пролонгация или хронизация воспаления тормозит регенерацию, несостоятельность регенерации или фиброза пролонгирует воспаление или придает ему хроническое течение.

Воспаление, регенерация и фиброз находятся в реципрокных отношениях. На ранних стадиях воспаления важнейшую роль играют тучные клетки, нейтрофилы и макрофаги (МФ), которые взаимодействуют между собой как непосредственно, так и опосредованно, через клеточные медиаторы (короткодистантное и отдаленное взаимодействие). Функциональная роль подобных контактов неоднозначна: в одних случаях это реакция на антиген (МФ-лимфоцит), в других — последовательный или сочетанный фагоцитоз (нейтрофил—МФ), в третьих — передача определенных секретлируемых факторов или специфическое воздействие на рецепторы клеточных мембран. Для тучных клеток такими факторами могут быть гистамин, гепарин, хондроитинсульфаты, протеазы и другие субстанции, для лимфоцитов — лимфокины, для нейтрофилов и МФ — лизосомные ферменты, лизоцим, простагландины, лейкотриены, интерлейкины, многочисленные монокины и др.

Клеточные взаимодействия оказывают модулирующее (индукция или ингибция) влияние на хемотаксис, размножение и функцию клеток в очаге воспаления. Гистохимически и ультраструктурно во время взаимодействия клеток, в том числе контактного, отмечают признаки активации как секреторной (экзоцитоз гранул и др.), так и фагоцитарной функции клеток (активация кислой фосфатазы и эстеразы, фагосомы, лизосомы, пиноцитоз, остаточные тельца и др.). В разные фазы воспаления и регенерации по мере возникновения новых клеточных популяций меняются типы клеточных взаимодействий.

В фазу микроциркуляторной реакции ведущую регуляторную роль играют тучные клетки: они способны к активным взаимодействиям с сосудистыми элементами, эозинофилами и нейтрофилами, лимфоцитами, МФ, фибробластами (ФБ), межклеточным матриксом, со свертывающей системой крови, с иммунной системой и др. Важную роль играют и тромбоциты, генерирующие тромбоксаны, и фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ) (на самом деле включающий целый класс

фосфолипидных медиаторов), который воздействует на нейтрофилы, эозинофилы, МФ, активируя их хемотаксис, агрегацию, продукцию супероксидных анионов, лейкотриенов, монокинов и др., а также на эндотелий и гладкие мышцы сосудов и на сами тромбоциты. Источником ФАТ являются также тучные клетки и базофилы, нейтрофилы, моноциты-макрофаги, эндотелий, что свидетельствует о взаимосвязи всех этих клеток. Следует упомянуть, что тромбоциты продуцируют и ряд факторов, усиливающих пролиферацию и хемотаксис МФ к очагу повреждения. Учитывая, что тучные клетки через гистамин и лейкотриены также влияют на ФБ, следует полагать, что подготовка репаративной фазы процесса начинается с самых ранних стадий воспаления.

В нейтрофильной фазе воспаления особое назначение приобретают нейтрофилы (иногда эозинофилы), формирующие защиту в области первичного повреждения. С одной стороны, гранулоциты весьма чувствительны к активации различными гуморальными и клеточными факторами, с другой — продукты стимулированных нейтрофилов активируют систему комплемента, хемотаксис, взаимодействуют с иммуноглобулинами классов G и A, калликреин-кининовой системой и системами свертывания и фибринолиза, фактором Хагемана, производными арахидоновой кислоты. Хорошо известны взаимодействия нейтрофилов с лимфоцитами: выработка последними факторов торможения миграции нейтрофилов, усиление их бактерицидного действия, стимуляция кислородного метаболизма, влияние ферментов нейтрофила на биотрансформацию лимфоцитов и т.д. Нейтрофилы взаимодействуют с тучными клетками, вызывая их дегрануляцию, а также с тромбоцитами. Взаимодействие нейтрофилов и МФ в разные фазы и при разных типах воспаления значительно варьирует: преобладают то активирующие, то тормозящие влияния. Стимуляция нейтрофилами хемотаксиса моноцитов, вероятно, является одной из ведущих причин смены этих клеточных популяций при воспалении. Лизоцим и фактор иммобилизации нейтрофилов, выделяемые

мононуклеарами, тормозят хемотаксис нейтрофилов. Очевидно, что между этими клеточными популяциями существует обратная связь, регулирующая развитие воспаления; нарушение ее ведет к пролонгации и хронизации процесса.

Взаимодействие нейтрофилов и ФБ неоднозначно. С одной стороны, нейтрофилы продуцируют пептид, активирующий рост ФБ, и лейкотриен B_4 , с другой — фактор, ингибирующий их активность. Опыт, накопленный на основании морфологического исследования, свидетельствует, что пролиферация ФБ тормозится как при избытке (при гнойном воспалении), так и при недостатке (например, при лазерной обработке раны) нейтрофилов. На межклеточный матрикс нейтрофилы воздействуют путем секреции коллагеназы, эластазы, нейтральных протеиназ, катепсинов, кислых гидролаз. Коллаген и его пептиды в свою очередь влияют на хемотаксис МФ и ФБ. Таким образом, нейтрофилы, реактивные и способные к быстрой мобилизации клетки, являющиеся источниками разнообразных медиаторов, поддерживают каскад реакций воспалительно-репаративного процесса.

Начиная с макрофагальной фазы воспаления, роль ключевой клетки переходит к МФ. Взаимодействие его с другими клеточными популяциями и межклеточным матриксом реализуется благодаря большому количеству секретлируемых МФ медиаторов — монокинов (их количество превышает 40). В кооперации с нейтрофилами МФ осуществляют бактерицидную функцию и функцию детоксикации, очищают ткань от продуктов распада клеток и межклеточного матрикса путем фагоцитоза и внеклеточного лизиса с помощью секреции ферментов: коллагеназы, эластазы, нейтральных протеиназ, кислых гидролаз и др. МФ отграничивают очаг повреждения от окружающих тканей, последовательно формируя нейтрофильно-макрофагальный, макрофагальный и макрофагально-фибробластический барьеры, образование которых предшествует образованию грануляционной ткани. Через монокины МФ влияют на дифференцировку стволовых клеток, миграцию, пролиферацию и фун-

кцию моноцитов (предшественников МФ), нейтрофилов и лимфоцитов. В кооперации с Т- и В-лимфоцитами МФ участвуют в иммунном ответе организма, тесно связанном с воспалением. Благодаря макрофагально-фибробластическому взаимодействию реализуется взаимосвязь воспаления, регенерации и фиброза. Эта регуляция основана на обратной связи между распадом и продукцией коллагена. Продукты распада коллагена образуются при повреждении тканей протеазами, стимулируют хемотаксис МФ. Последние фагоцитируют продукты распада и секретируют факторы роста ФБ и синтеза коллагена (индукторы пролиферации ФБ, индукторы хемотаксиса ФБ, индукторы синтеза коллагена, ингибитор синтеза коллагена, индукторы продукции коллагеназы).

Помимо МФ, значительный вклад в развитие фибробластической реакции вносят лимфоциты, особенно активизирующиеся при иммунном взаимодействии Т-клетки. У лимфоцитов обнаружены Т-клеточный фактор роста ФБ, фибробластактивирующий фактор, лимфоцитарный хемотаксический фактор для ФБ, коллагенпродуцирующий фактор, В-клеточный ингибитор продукции коллагена, фибробластингибирующий фактор, ингибиторный фактор роста ФБ, продукты лимфоцитов и интерфероны, тормозящие хемотаксис, пролиферацию ФБ и синтез коллагена. Эти данные свидетельствуют о регуляторной роли иммунных лимфоцитов в процессе роста соединительной ткани, что осуществляется ими во взаимодействии с МФ. Монокины активизируют лимфоциты, а лимфокины — МФ, стимулируя выработку в обеих популяциях соответствующих факторов для ФБ.

По мере накопления рост ФБ затормаживается в результате остановки деления зрелых клеток, перешедших к биосинтезу коллагена. Новые же клетки не образуются из предшественников вследствие истощения ростковых факторов (клеток инфильтрата становится значительно меньше), а также благодаря выработке самими ФБ при их контактном взаимодействии ингибиторов роста — кейлонов. Следует подчеркнуть, что взаимодействие ФБ с МФ и лимфоцитами не является односторонним: ФБ

сами секретируют ряд веществ (фиброкинов), оказывающих стимулирующее или ингибирующее влияние на другие клетки, особенно на МФ. Среди них колониестимулирующий фактор, фактор роста МФ, фактор, индуцирующий дифференцировку моноцитов, фактор угнетения миграции МФ; ИЛ-6. Известно, что продукция межклеточного матрикса (коллагенов I, III, V типа, гликозамингликанов, фибронектина и др.) является прерогативой ФБ, однако эта функция осуществляется сочетанно. В частности, фибронектин вырабатывают МФ, коллагены I, III, IV, V, VI и VIII типа — эпителиальные клетки (печени, легких и других органов), коллагены IV и V типа — МФ, лимфоциты, нейтрофилы.

Следующий тип ауторегуляции роста соединительной ткани заключается в том, что функционально избыточные коллагеновые волокна в фазе рубцевания тесно взаимодействуют с цитолеммой ФБ, ингибируя синтез и секрецию коллагена, приводя к деструкции мембран и разрушению большей части клеток и превращению оставшейся их части в малоактивные фиброциты. Одновременно усиливается феномен фиброклазии, т.е. резорбции ФБ коллагеновых волокон путем их фагоцитоза или секреции коллагеназы. Такое контактное ингибирование ведет к остановке роста соединительной ткани, затем к ее перестройке (ремоделиации), когда в одних участках продолжается накопление волокон, а в других (функционально инертных) — их лизис, а затем и к частичной или неполной инволюции рубца. Помимо ФБ, в коллагенолизе принимают участие эозинофилы, продуцирующие коллагеназу, лимфоциты и тучные клетки, вырабатывающие факторы, которые стимулируют коллагенолиз. Большую роль играют также МФ, которые не только секретируют коллагеназу, но и выделяют факторы, стимулирующие ее продукцию в ФБ и усиливающие фагоцитоз фибрилл фиброкластами.

На последних этапах воспалительно-репаративного процесса важнейшую роль приобретает паренхиматозно-стромальное взаимодействие. Известно, что эпителий продуцирует коллагеназу, а стромальные клетки

(лимфоциты, МФ и ФБ) секретируют факторы индукции и ингибирования регенерации эпителия и мышц. Имеются данные о влиянии на паренхиматозные элементы коллагенов (особенно I, III, IV, V, VI, VIII типа), протеогликанов и фибронектина, регулирующих рост и функцию и определяющих архитектуру эпителиальной и мышечной ткани. Ведущая роль в росте и инволюции соединительной ткани в стромально-паренхиматозном взаимодействии также принадлежит ФБ, меняющим соотношение между функцией фиброобразования (синтез всех микромолекул и ферментов, регулирующих фибрилlogenез, продукция коллагеназы, эластазы и гликоуронидаз) и инволюции соединительной ткани. ФБ определяют не только состав, но и структуру межклеточного матрикса.

На определенном этапе воспалительно-репаративного процесса формируется особая, богатая сосудами, молодая соединительная ткань, которую называют грануляционной тканью, создаваемой организмом в условиях патологии для реализации защитной (барьерной) и репаративной функций. При формировании грануляционной ткани воспалительная реакция обычно адекватна повреждению. Последовательно протекают нейтрофильная, макрофагальная и пролиферативная (фибробластическая) стадии воспаления. Тяжи ФБ постепенно заполняют дефект или замещают экссудат. Наблюдают многочисленные макрофагально-фибробластические сочетания. МФ и ФБ имеют ультраструктурные и гистохимические признаки функциональной активации. При этом рост микрососудов в грануляционной ткани осуществляется синхронно, с пролиферацией ФБ и всегда в сопровождении последних, на рост эндотелия и ФБ воздействуют сходные факторы, секретируемые тромбоцитами, МФ, Т-лимфоцитами и другими клетками. Дифференцировка ФБ, продукция гликозаминогликанов, биосинтез, фибрилlogenез и фиброгенез коллагена, взаимодействие волокон с ФБ, ведущее к прекращению пролиферации, разрушению клеток и к фиброклазии, — все эти процессы завершаются созреванием и

фиброзно-рубцовой трансформацией грануляционной ткани, начинающейся с ее глубоких слоев. Происходит формирование сосудистой сети с образованием артериовенозных анастомозов и регрессией большинства капилляров. Одновременно осуществляется контракция (сокращение) и (в случае дефекта кожи или слизистых оболочек) эпителизация грануляционной ткани, причем рост эпителия и созревание грануляций тесно связаны между собой.

При заживлении ран вторичным натяжением в условиях большого и глубокого открытого дефекта, не защищенного струпом, активную микробную инвазию и мощную воспалительную реакцию (нагноение) рассматривают как биологически целесообразный процесс очищения раны с участием бактериальных протеаз. Саморегулирующаяся стереотипная динамика воспалительно-репаративного процесса в этих случаях принципиально не нарушается, но в соответствии с выраженным повреждением все остальные звенья этой цепи интенсифицируются и пролонгируются, заживление затягивается. Грануляционная ткань продолжительное время имеет выраженные признаки воспаления и многослойную структуру: поверхностный лейкоцитарно-некротический слой, слой сосудистых петель, слой вертикальных сосудов, созревающий слой, слой горизонтальных ФБ, фиброзный слой. Из этого следует, что при условии нормальной реактивности организма заживление вторичным натяжением следует считать адаптивной реакцией, не выходящей за рамки гомеостатической функции соединительной ткани.

Дисрегенерация

Дисрегенерацию следует рассматривать как результат «срыва» адаптивной воспалительно-репаративной реакции. Опыт изучения разнообразных патологических ситуаций свидетельствует, что в определенных условиях адаптивная воспалительно-репаративная реакция

может перейти в хронический патологический процесс. Поломка гомеостатических механизмов на разных уровнях регуляции (межклеточные взаимодействия, гуморальный, иммунный, нейротрофический уровень) ведет к нарушению и извращению стереотипной кинетики процесса, разобщению воспаления и регенерации, неадекватному фиброзу. Процесс теряет защитно-приспособительный характер. При этих условиях есть все основания считать, что понятие «дисрегенерация» близко таковому «патологическая регенерация» (гипо- или гиперрегенерация), но не идентично ему, поскольку в нем сокрыто новое качество — атипия. Именно поэтому дисрегенерация, вероятно, имеет отношение к формированию как тканевой дисплазии, так и метаплазии.

Проявления дисрегенерации условно можно разделить на несколько групп: выраженное торможение репарации с возможным рецидивированием (длительно незаживающие кожные раны и трофические язвы, хроническая язва слизистых оболочек, замедленное заживление инфарктов и других очагов некроза органов и тканей и т.д.) и хронические воспалительные процессы (склеротические процессы, если они имеют неадекватный и прогрессирующий характер и ведут к нарушению функции органа). Важно, что компоненты повреждения, воспаление и склероз имеются во всех группах.

Особую группу составляют так называемые фиброматозы (келоидные рубцы, узелковый фиброзит, десмоид и т.д.), которые относят к псевдоопухолевым процессам (в их развитии большое значение имеет наследственная дисплазия, провоцирующими моментами являются травма, воспаление, ишемия).

Причины перехода адаптивной регенерации в дисрегенерацию (как общие, так и местные) различны: изменение реактивности организма; врожденная или приобретенная неполноценность хемотаксиса, фагоцитоза и секреции нейтрофилов и МФ; иммунные дефициты, нарушения в течении реакций ГЗТ или антителогенеза; нарушение межклеточных и межтканевых корреляций; неполноценность сложных систем регуляции пролифе-

рации и хемотаксиса ФБ, биосинтеза, фибриллогенеза и лизиса коллагена; нарушения нейроэндокринной регуляции. Часто возможно сочетание этих причинных факторов. Большое значение имеет как величина, так и перманентность действия повреждающих факторов, что вызывает истощение защитных механизмов. Немалое значение также придают недостаточности сосудистой или нервной трофики, наличию авитаминоза, сахарного диабета, угнетению кроветворения, облучению и др.

Результаты изучения проявлений дисрегенерации позволяют наряду с патогенетическими и морфологическими особенностями выделить важные общие закономерности, связанные с нарушением межклеточных взаимодействий (Шехтер А.Б., 1987). В большинстве случаев наблюдают ослабленный и незавершенный фагоцитоз микроорганизмов нейтрофилами, в случае инфекции — снижение в них концентрации гликогена, слабую активность щелочной и кислой фосфатазы, интенсивный распад клеток. Это свидетельствует о расстройстве нейтрофильного звена реакции, хотя количество клеток может быть большим. Страдает и макрофагальное звено регуляции. Миграция моноцитов замедлена, а содержание МФ часто существенно снижено, по-видимому, в связи с расстройством медиаторного взаимодействия и хемотаксиса. Резко замедляется очищение ткани от продуктов распада. Значительно уменьшено содержание МФ секреторного типа, количество макрофагально-фибробластических и других межклеточных контактов. Все это приводит к выраженному торможению пролиферативной фазы процесса. Практически отсутствуют митозы ФБ, замедлена их дифференцировка в зрелые формы, отсутствует или слабо выражена секреция коллагена и протеогликанов, фибрилло- и фиброгенез, созревание коллагеновых волокон. Малочисленностью миофибробластов обусловлено торможение контракции. Регенерация эпителия или мышечной ткани замедлена вследствие воспалительной инфильтрации, незрелости или вторичных некротических изменений грануляционной ткани, нарушения стромально-паренхиматозных

взаимоотношений. В этих условиях формируется неполноценная грануляционная ткань, бедная фибробластами и волокнами, отечная, инфильтрированная нейтрофилами, а часто и лимфоцитами с цитотоксическими свойствами. Вероятно, меняется спектр секреции лимфокинов с преобладанием ингибирующих, а не индуцирующих факторов. В некоторых случаях при хроническом воспалении отмечают избыточную и персистирующую макрофагальную инфильтрацию (особенно при гранулематозных процессах). Однако в этих условиях МФ часто не стимулируют, а тормозят рост ФБ и коллагеногенез (по-видимому, меняя спектр секретлируемых монокинов), к тому же МФ усиливают коллагенолизис, поддерживая воспаление. Макрофагально-фибробластическое взаимодействие нарушается. В связи с сохраняющимся гипоксическим градиентом постоянно продолжается рост сосудов (иногда это приводит к гипергрануляциям), но гипоксия не устраняется.

Для неполноценной соединительной ткани характерна подверженность вторичным некрозам. Она объясняется, помимо сосудистых и метаболических (преобладание катаболизма) расстройств, дефектным фибриллогенезом, проявляющимся в образовании поперечно исчерченных филаментарных агрегатов, нестойких к протеазам (зевровидных телец), которые продуцируются не только ФБ, но и клетками воспалительного инфильтрата. В связи с нарушением регуляции созревания и инволюции ткани возникают неравномерный склероз и гиалиноз с последующими «волнами» вторичного некроза и воспаления, принимающих хронический характер. Часто присоединяются гиперергические реакции, проявляющиеся фибриноидным некрозом стенок сосудов и ткани. Воспалительная реакция приобретает черты хронического иммунного воспаления. Чередование неполноценного склероза, повторного некроза и обострения воспаления резко меняет структуру грануляционной ткани: исчезают вертикальные сосуды, образуются ячейки плотно расположенных измененных сосудов, окруженных разрушающимися рубцовыми полями.

Нарушаются коррелятивные взаимосвязи грануляционной ткани и эпителия. Волнообразное склерозирование и разрушение грануляционной и рубцовой ткани ярко выражено при многих инфекционных и неинфекционных хронических воспалительных процессах, трофических, хронических язвах и др.

Во всех этих ситуациях в результате нарушения описанных выше ауторегуляторных механизмов заживления извращаются связи между повреждением, воспалением, регенерацией и фиброзом: персистирующее повреждение (некроз) ведет к хроническому воспалению, последнее — к незавершенной регенерации (формированию персистирующей грануляционной ткани), которая в свою очередь обуславливает развитие прогрессирующего склероза и неполноценной грануляционной и фиброзной ткани, склонных к вторичной деструкции.

Таким образом, порочный круг замыкается, формируется патологическая самоподдерживающаяся система, выходящая в известной мере из-под регулирующего влияния организма. Эта схема больше относится к хроническому воспалению, незаживающим дефектам, поствоспалительному склерозу и в меньшей мере — к склерозу органов, в которых дистрофические изменения паренхимы превалируют над воспалением и не формируется грануляционная ткань. Однако и последние указанные случаи можно считать проявлением (исходом) дисрегенерации.

Прогрессирующий склероз

Условия развития прогрессирующего склероза разнообразны. К ним относятся диффузное повреждение паренхимы, ведущее к разрушению структурно-функциональных элементов и дезинтеграции паренхиматозно-стромального взаимодействия; длительное, постоянное или возобновляющееся действие внешних либо эндогенных факторов (персистирующая вирусная или бактериальная инфекция, токсины и др.), приводящее к перманентным дистрофическим процессам, изме-

нению микрососудов, расстройству кровообращения, иногда хроническому воспалению; поломка общих и локальных регуляторных систем; врожденные или приобретенные дефекты синтеза и метаболизма коллагена. В итоге нарушается ауторегуляция роста соединительной ткани. Индукция пролиферации клеток и коллагеногенеза начинает преобладать над ингибицией, а синтез коллагена — над его катаболизмом, что и приводит к прогрессированию склероза, завершающегося структурной перестройкой органа (цирроз).

Некроз

Некроз — гибель клеток и тканей в живом организме с полным прекращением их жизнедеятельности. В отличие от апоптоза, развивающегося по определенной генетической программе и имеющего особую биохимическую, морфологическую сущность и клиническое значение, некроз начинается, как правило, после воздействия повреждающего фактора. Существенным отличием является то, что некроз может захватывать различную площадь, начиная от части клетки до целого органа. Апоптоз распространяется всегда только на отдельные клетки или их группы, воспалительная реакция на апоптоз отсутствует, в цитоплазме клетки, подвергшейся апоптозу, никогда не наблюдают активацию гидролитических ферментов, как это бывает при некрозе.

В условиях патологии некроз может иметь самостоятельное значение или входить в качестве одного из важнейших элементов практически во все известные патологические процессы или завершать эти процессы (дистрофии, воспаление, расстройства кровообращения, опухолевый рост и др.). Некротический процесс проходит ряд морфогенетических стадий: паранекроз (похожие на некротические, но обратимые изменения), некробиоз (необратимые дистрофические изменения, характеризующиеся преобладанием катаболических реакций над анаболическими), смерть клетки, аутолиз (разложение мертвого субстрата под действием гидроли-

тических ферментов погибших клеток и клеток воспалительного инфильтрата). Установление момента гибели клетки, т.е. необратимого ее повреждения, имеет важное теоретическое и клиническое значение, в частности при принятии решения о хирургическом лечении, однако однозначного ответа на этот вопрос пока не существует.

Макроскопические признаки некроза разнообразны, общими для всех форм некроза являются изменения цвета, консистенции, запаха некротических тканей. Некротизированная ткань может иметь плотную и сухую консистенцию, что наблюдают при *коагуляционном некрозе*. В других случаях мертвая ткань дряблая, содержит большое количество жидкости, подвергается миомалации (*колликвационный некроз*). Цвет некротических масс зависит от наличия примесей крови и различных пигментов.

Микроскопические признаки некроза заключаются в изменениях ядра и цитоплазмы клеток. Ядра последовательно подвергаются сморщиванию (кариопикноз), распаду на глыбки (кариорексис) и лизируются (карилизис). Эти изменения ядер связаны с активацией гидролаз — рибонуклеаз и дезоксирибонуклеаз. В цитоплазме происходит денатурация и коагуляция белков, сменяемая обычно колликвацией. Коагуляция цитоплазмы сменяется ее распадом на глыбки (плазморексис) и лизисом органелл (плазмоллизис). При фокальных изменениях говорят о фокальном коагуляционном некрозе и фокальном колликвационном некрозе (баллонная дистрофия). Некроз развивается не только в паренхиматозных элементах тканей и органов, но и в их строме. При этом разрушаются как клетки стромы, так и нервные окончания и компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Расщепление ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон происходит с участием нейтральных протеаз (коллагеназ, эластазы), гликопротеидов (протеаз), липидов (липаз). При микроскопическом исследовании обнаруживают распад, фрагментацию и лизис ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон (эластилизис), в некротизированной ткани нередко откла-

дывается фибрин. Описанные изменения характерны для фибриноидного некроза. В жировой ткани некроз носит свои специфические черты в связи с накоплением в некротических массах жирных кислот щелочных оснований, что ведет к образованию липогранулем.

Ультраструктурные признаки некроза (отражающие изменения органелл клетки):

- в ядре — агрегация хроматина, фрагментация фибрилл и их полное разрушение;
- в митохондриях — набухание, уменьшение плотности гранул матрикса, образование в нем агрегатов неправильной формы, отложение солей кальция;
- в цитоплазматическом ретикулуме — набухание, фрагментация и распад мембранных структур;
- в полисомах и рибосомах — распад полисом, отделение рибосом от поверхности цистерн, уменьшение четкости контуров и размеров, а также количества рибосом;
- в лизосомах — агрегация мелких плотных гранул матрикса и его просветление, разрыв мембран (Лушников Е.Ф., 1990).

Этиология некроза

Руководствуясь этиологическим фактором, выделяют пять видов некроза: травматический, токсический, трофоневротический, аллергический и сосудистый. Этиологические факторы могут оказывать непосредственное действие на ткань или опосредованное — через сосудистую, нервную и иммунную системы. По механизму действия этиологического фактора некроз подразделяют на прямой и непрямой. Прямой некроз может быть травматическим, токсическим, непрямой — трофоневротическим, аллергическим и сосудистым. Травматический некроз является результатом прямого действия на ткань физических (механических, температурных, вибрационных, радиационных и др.), химических (кислот, щелочей и др.) факторов. Токсический некроз развивается при воздействии на ткани токсичных веществ бактериальной и другой природы. Трофоневротический некроз

обусловлен нарушением циркуляции и иннервации тканей при заболеваниях центральной и периферической нервной системы. Аллергический некроз является результатом иммунного цитолиза тканей в ходе реакций ГНТ и ГЗТ. Сосудистый некроз связан с абсолютной или относительной недостаточностью циркуляции в артериях, венах и лимфатических сосудах. Наиболее частая форма сосудистого некроза обусловлена нарушением кровообращения в артериях в связи с их тромбозом, эмболией, длительным спазмом, а также с функциональным перенапряжением органа в условиях гипоксии. Недостаточная циркуляция в ткани вызывает ее ишемию, гипоксию и развитие ишемического некроза, патогенез которого связан не только с гипоксическими, но и с реперфузионными механизмами.

Патогенез некроза

Из всего многообразия патогенетических путей развития некроза можно выделить пять наиболее значимых: связывание клеточных белков с убихиноном, дефицит АТФ, генерацию активных форм кислорода (АФК), нарушение кальциевого гомеостаза, потерю селективной проницаемости клеточными мембранами.

Убихинон состоит из 76 аминокислотных оснований, широко распространен во всех клетках эукариотов. В присутствии АТФ формирует ковалентные связи с лизиновыми основаниями других белков. Синтез убихинона, так же как и других белков из семейства белков теплового шока, инициируется различными видами повреждений. Связываясь с белками, убихинон уменьшает длительность их жизни, вероятно, путем частичной денатурации.

Дефицит АТФ постоянно обнаруживают в гибнущих клетках. Долгое время полагали, что основной причиной некроза клеток при ишемии является снижение интенсивности образования макроэргических соединений. Однако в последние годы было показано, что в ишемическом повреждении участвуют и другие механизмы. Так, например, если ишемизированную ткань

подвергнуть реперфузии, то некротические изменения могут наступать гораздо быстрее и в больших масштабах. Описанные изменения были названы реперфузионными повреждениями. Использование ингибиторов кальция (таких как хлорпромазин) и антиоксидантов, несмотря на низкий уровень АТФ, уменьшает реперфузионные повреждения, что указывает на то, что для развития некроза одного дефицита АТФ еще недостаточно.

Генерация активных форм кислорода происходит постоянно в живых клетках в процессе гликолиза и связана с переносом одного электрона на молекулу кислорода. При этом образуются различные АФК: синглетный кислород, супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал, пероксид водорода и др. Вступая во взаимодействие с липидами мембран, молекулами ДНК, вызывая оксидативный стресс, АФК повышают проницаемость мембран, ингибируют катионные помпы, потенцируют дефицит АТФ и избыток внутриклеточного кальция, что приводит к развитию повреждения клетки и ткани.

Нарушения кальциевого гомеостаза характеризуются накоплением внутриклеточного кальция в гибнущих клетках. В живых клетках концентрация кальция внутри клеток в тысячу раз меньше, чем вне клеток. Инициальные изменения при повреждении обусловлены нарушением работы катионных помп в связи с дефицитом АТФ. При этом кальций накапливается внутри клеток, прежде всего в митохондриях. Происходит активация Ca^{2+} -зависимых протеаз и фосфолипаз, что приводит к необратимым повреждениям мембран (митохондриальных, цитоплазматических), еще большим нарушениям их проницаемости и смерти клеток. Потеря селективной проницаемости цитоплазматических мембран является одним из характерных признаков некроза при воздействии комплемента, вирусных инфекциях и гипоксических повреждениях. При этом происходит повреждение трансмембранных протеинов, рецепторов и ферментных систем, регулирующих прохождение в клетку определенных веществ. При воздействии комплемента и перфорин в цитоплазматическую мембрану в область липид-

ного бислоя встраиваются протеиновые полимеразы. Литические вирусы также взаимодействуют с липидами мембран, встраивают в них белки вирусных капсидов, что приводит к разрушению цитоплазматических мембран в момент выхода вируса из инфицированной клетки. В клетках, подвергшихся ишемии, нарушается расположение трансмембранных белков с формированием характерных белковых «гипоксических» уплотнений.

Реакция на некроз может быть местной и системной. Развитие некроза обычно сопровождается возникновением местной реакции — демаркационного острого воспаления, развитие которого связывают с выделением некротизированной тканью провоспалительных субстанций. Природа этих веществ пока недостаточно изучена. Однако имеются указания на генерацию погибающими клетками лейкотриенов — мощных медиаторов воспаления, образующихся при свободно-радикальном перекисном окислении липидов (СПОЛ). Кроме того, известно, что компоненты поврежденных митохондрий являются сильными активаторами системы комплемента. Следует отметить, что воспалительная реакция на некроз может непосредственно вызвать дополнительные повреждения сохраненных клеток и тканей в зоне демаркационного воспаления. Системная реакция на некроз связана с синтезом клетками печени двух белков острой фазы воспаления: С-реактивного белка (СРБ) и плазменного амилоидассоциированного белка (ААР). Концентрация СРБ в плазме повышается при различных видах повреждения. СРБ аккумулируется в некротических массах и может активировать комплемент по классическому пути и инициировать развитие демаркационного воспаления. Роль ААР связана с опсонизированием хроматина, который может попадать в кровь из очагов некроза.

Клинико-морфологические формы некроза

Эти формы выделяют в зависимости от особенностей морфологических и клинических проявлений той или иной формы некроза, учитывая этиологию, патогенез

и структурно-функциональные особенности органа, в котором некроз развивается. Различают следующие формы некроза: коагуляционный, колликвационный, гангрену, секвестр, инфаркт.

Коагуляционный некроз развивается при низкой активности гидролитических процессов, высоком содержании белков и низком содержании жидкости в тканях. Примером могут служить творожистый некроз при туберкулезе, сифилисе, проказе и лимфогранулематозе, фибриноидный — при аллергических и аутоиммунных заболеваниях.

Колликвационный некроз развивается в тканях, богатых жидкостью с высокой активностью гидролитических ферментов.

Гангрена — некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой. Ткани имеют черную окраску в результате образования сульфида железа из железа гемоглобина и сероводорода воздуха. Существует три разновидности гангрены: сухая, влажная и пролежень. При *сухой гангрене* ткани мумифицируются, на границе с сохранной живой тканью четко определяется зона демаркационного воспаления. *Влажная гангрена* возникает в тканях при действии гнилостных микроорганизмов. Ткань набухает, становится отеочной, издает зловонный запах, демаркационная зона не определяется. Влажную гангрену встречают в легких, кишечнике и матке. *Пролежень* является разновидностью гангрены трофоневротического генеза. Возникает в местах наибольшего давления у ослабленных больных, страдающих сердечно-сосудистыми, инфекционными, онкологическими и нервными заболеваниями.

Секвестр — участок мертвой ткани, который не подвергается аутолизу, не замещается соединительной тканью и свободно располагается среди живых тканей. Секвестры обычно вызывают развитие гнойного воспаления, и их можно удалить через образующиеся при этом свищевые ходы. Секвестрации чаще подвергается костная ткань, однако секвестры иногда обнаруживают и в мягких тканях.

Инфаркт — сосудистый некроз (ишемический). Причины инфаркта — тромбоз, эмболия, длительный спазм артерий и функциональное перенапряжение органа в условиях гипоксии (недостаточности коллатерального кровообращения). Инфаркты различают по форме и цвету. Форма инфаркта зависит от ангиоархитектоники органа и развитости коллатерального кровообращения и может быть клиновидной и неправильной. По цвету инфаркт может быть белым, белым с геморрагическим венчиком и красным (геморрагическим).

Исходы некроза

Зачастую некроз ткани или органа имеет неблагоприятный исход и приводит к смерти больного. Таковы, например, инфаркты различных органов. К неблагоприятным исходам некроза относится также гнойное расплавление, что может быть причиной прогрессирования гнойного воспаления вплоть до генерализации инфекционного процесса и развития сепсиса. Благоприятные исходы некроза связаны с процессами отграничения и репарации, начинающимися и распространяющимися из зоны демаркационного воспаления. К ним относятся организация или рубцевание (замещение некротических масс соединительной тканью), инкапсуляция (отграничение некротизированного участка соединительнотканной капсулой). При этом некротические массы петрифицируются (пропитываются солями кальция) и оссифицируются (образуется кость). На месте колликативного некроза образуется мезоглиальный рубчик (при небольших размерах некроза) или киста.

Нарушения кровообращения

Расстройства кровообращения можно условно разделить на три группы:

- нарушения кровенаполнения, представленные полнокровием (артериальным и венозным) и малокровием;
- нарушения проницаемости стенки сосудов, к которым относят кровотечение (кровоизлияние) и плазморрагию;
- нарушения реологических свойств и состояния крови в виде стаза, сладж-феномена, тромбоза и эмболии.

Артериальное полнокровие (гиперемия) — повышение кровенаполнения органа, ткани вследствие увеличенного притока артериальной крови. Оно может быть общим — при увеличении объема циркулирующей крови — и местным, возникающим при действии различных факторов.

Исходя из особенностей этиологии и механизма развития, различают следующие виды артериальной гиперемии: ангионевротическую (нейропаралитическую), возникающую при нарушении иннервации; коллатеральную, появляющуюся в связи с затруднением кровотока по магистральному артериальному стволу; гиперемия после ишемии, развивающуюся при устранении фактора (опухоль, лигатура, жидкость), сдавливающего артерию; вакатную, возникающую в связи с уменьшением барометрического давления; воспалительную и гиперемия на фоне артериовенозного шунта.

Венозное полнокровие — повышенное кровенаполнение органа или ткани в связи с уменьшением (затруднением) оттока крови, приток крови при этом не изменен

или уменьшен. Застой венозной крови приводит к расширению вен и капилляров, замедлению в них кровотока, с чем связано развитие гипоксии, повышение проницаемости базальных мембран капилляров. Венозное полнокровие может быть общим и местным, острым и хроническим.

Малокровие (ишемия) — уменьшение кровенаполнения ткани, органа, части тела в результате недостаточного притока крови. Изменения ткани, возникающие при малокровии, обусловлены длительностью возникающей при этом гипоксии и степенью чувствительности к ней тканей. При остром малокровии обычно возникают дистрофические и некротические изменения, при хроническом — атрофия паренхиматозных элементов и склероз стромы. В зависимости от причин и условий возникновения различают следующие виды малокровия: ангиоспастическое (вследствие спазма артерии), обтурационное (вследствие закрытия просвета артерии тромбом или эмболом), компрессионное (при сдавлении артерии опухолью, выпотом, жгутом, лигатурой), малокровие в результате перераспределения крови.

Нарушение сосудистой проницаемости

Кровотечение (геморрагия) — выход крови из просвета кровеносного сосуда или полости сердца в окружающую среду (наружное кровотечение) или в полости тела (внутреннее кровотечение). **Кровоизлияние** — частный вид кровотечения, при котором кровь накапливается в тканях.

Существуют следующие виды кровоизлияния:

- гематома (скопление свернувшейся крови в тканях с нарушением их целостности и образованием полости);
- геморрагическое пропитывание (кровоизлияние при сохранении тканевых элементов);
- кровоподтеки (экхимозы) — плоскостные кровоизлияния, петехии (мелкие точечные кровоизлияния)

на коже и слизистых оболочках).

Причины кровотечения (кровоизлияния) могут быть следующие:

- разрыв стенки сосуда (при ранении, травме стенки сосуда или развитии в ней патологических процессов воспаления, некроза, аневризмы);
- нарушение целостности стенки сосуда (при воспалении, некрозе стенки);
- повышение проницаемости стенки сосуда, сопровождающееся диапедезом эритроцитов (диапедезные кровоизлияния имеют вид мелких точечных кровоизлияний и возникают из сосудов микроциркуляторного русла).

Исходы кровоизлияния:

- рассасывание крови;
- образование «ржавой» кисты (ржавый цвет обусловлен накоплением гемосидерина);
- инкапсуляция или прорастание гематомы соединительной тканью;
- присоединение инфекции и нагноение.

Плазморрагия — выход плазмы из кровеносного русла. Следствием плазморрагии является пропитывание плазмой стенки сосуда и окружающих тканей — плазматическое пропитывание. Плазморрагия — одно из проявлений повышенной сосудистой проницаемости. При микроскопическом исследовании вследствие плазматического пропитывания стенка сосуда выглядит утолщенной, гомогенной. При крайней степени плазморрагии возникает фибриноидный некроз. Патогенез плазморрагии и плазматического пропитывания определяется двумя основными условиями: повреждением сосудов микроциркуляторного русла и изменениями констант крови.

Повреждение микрососудов обусловлено чаще всего нервно-сосудистыми нарушениями (спазм), тканевой гипоксией, иммунопатологическими реакциями, действием инфекционных агентов. Изменения крови, способствующие плазморрагии, сводятся к увеличению содержания в плазме веществ, вызывающих спазм сосудов (гистамин, серотонин), естественных антико-

агулянтов (гепарин, фибринолизин), грубодисперсных белков, липопротеидов, появлению иммунных комплексов, нарушению реологических свойств. В исходе плазматического пропитывания могут развиваться фибриноидный некроз и гиалиноз сосудов.

Нарушение течения и состояния крови

Стаз

Стаз — резкое замедление и остановка тока крови в сосудах микроциркуляторного русла, главным образом в капиллярах. Причиной развития стаза являются нарушения циркуляции крови, возникающие при действии физических (высокая и низкая температура), химических (токсины) факторов, при инфекционных, инфекционно-аллергических и аутоиммунных заболеваниях, болезнях сердца и сосудов.

Механизм развития

В возникновении стаза большую роль играют изменения реологических свойств крови, обусловленные развитием сладж-феномена, для которого характерно прилипание друг к другу эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов и нарастание вязкости плазмы, что приводит к затруднению перфузии крови через сосуды микроциркуляторного русла. Развитию внутрикапиллярной агрегации эритроцитов способствуют следующие факторы:

- изменения капилляров (ведущие к повышению их проницаемости и плазморрагии);
- нарушение физико-химических свойств эритроцитов;
- изменение вязкости крови (за счет грубодисперсных фракций белков);
- нарушения циркуляции крови — венозное полнокровие (застойный стаз);
- ишемия (ишемический стаз).

Стаз — явление обратимое. Длительный стаз ведет к необратимым гипоксическим изменениям (некробиозу и некрозу).

Тромбоз

Тромбоз — прижизненное свертывание крови в просвете сосуда или полостях сердца. Образующийся при этом сгусток крови называют тромбом. Хотя тромбоз представляет собой один из важнейших механизмов гемостаза, он может стать причиной нарушения кровоснабжения органов и тканей с развитием инфарктов, гангрены.

Патогенез тромбоза складывается из участия как местных, так и общих факторов. К местным относят изменения сосудистой стенки, замедление и нарушение тока крови. Среди изменений сосудистой стенки особенно важно повреждение внутренней оболочки сосуда, в том числе обусловленное ее атеросклеротическими и воспалительными поражениями. К повреждению стенки сосуда ведут и ангионевротические расстройства — спазмы артерий и артериол. Замедление и нарушение (завихрение) тока крови в артериях обычно возникает при спазме, вблизи атеросклеротических бляшек, в полости аневризмы; в венах — при варикозном расширении. Роль нарушений тока крови в развитии тромбоза подтверждается наиболее частой их локализацией на месте ветвления сосудов. К общим факторам патогенеза тромбоза относят нарушение регуляции свертывающей и противосвертывающей системы крови и изменение состава крови.

Основная роль принадлежит нарушению баланса между свертывающей и противосвертывающей системой в регуляции жидкого состояния крови в сосудистом русле. Состояния повышенной свертываемости (гиперкоагуляция) часто являются следствием обширных травм (в том числе в результате хирургических операций), беременности и родов, некоторых лейкозов, реакций гиперчувствительности и др. Среди изменений состава

(качества) крови наибольшее значение имеет повышение вязкости. Оно может быть обусловлено эритроцитозом или полицитемией, возникающими при дегидратации (чаще у детей) при хронических гипоксических состояниях (дыхательной недостаточности), а также истинной полицитемией и увеличением содержания грубодисперсных фракций белков.

С практической точки зрения важно выделить группы больных со склонностью к образованию тромбов. К ним можно отнести больных, находящихся на длительном постельном режиме после операции; страдающих хронической сердечно-сосудистой недостаточностью (хроническим венозным полнокровием), врожденными или приобретенными состояниями гиперкоагуляции, предрасполагающими к рецидивирующему тромбозу; беременных; больных с атеросклерозом и онкологией.

Механизм образования тромба

Инициальным моментом тромбообразования является повреждение эндотелия. Тромб образуется при взаимодействии тромбоцитов (кровяных пластинок), поврежденного эндотелия и системы свертывания крови (коагуляционного каскада).

Тромбоциты. Основная их функция (поддержание целостности сосудистой стенки) направлена на прекращение или предотвращение кровотечения и является важнейшим звеном гемостаза. Тромбоциты осуществляют следующие функции: участвуют в репарации эндотелия посредством выработки PDGF (тромбоцитарный фактор роста); формируют тромбоцитарную бляшку на месте повреждения сосуда в течение нескольких минут (первичный гемостаз); участвуют в коагуляционном каскаде (вторичный гемостаз) путем активации фактора III тромбоцитов, что в конечном счете приводит к тромбообразованию.

Эндотелий. Для сохранения крови в ее обычном состоянии необходима целостность (структурная и функциональная) сосудистого эндотелия. Интактная эндотелиальная клетка модулирует некоторые звенья

гемостаза и обеспечивает тромборезистентность, т.е. противостоит тромбообразованию в результате следующих процессов: продукции гепарансульфата (протеогликана), активирующего антитромбин III, который нейтрализует тромбин и другие факторы свертывания, включая IXa, Xa, XIa и XIIa; секреции естественных антикоагулянтов (таких как тканевый активатор плазминогена); расщепления АДФ; инактивации и резорбции тромбина; синтеза тромбомодулина — поверхностноклеточного протеина, связывающего тромбин и превращающего его в активатор протеина С (витамин К-зависимый плазменный протеин), который ингибирует коагуляцию; синтеза протеина S — кофактора активированного протеина С; продукции PGI-2 — простаглицлина, обладающего антитромбогенным эффектом; синтеза оксида азота (II) (NO), который действует аналогично PGI-2.

Понимание этих антитромбогенных механизмов, осуществляемых эндотелиальной клеткой на ее поверхности, позволяет понять значение дисфункции эндотелия как триггера тромбообразования. Существуют также следующие факты, доказывающие протромбогенную функцию эндотелия:

- эндотелий синтезирует фактор Виллебранда, который способствует агрегации тромбоцитов и фактора V;
- эндотелий способен связывать факторы IX и X, что может вызвать коагуляцию на поверхности эндотелия;
- под воздействием ИЛ-1 и фактора некроза опухолей (ФНО) эндотелий выбрасывает в плазму тромбопластин — потенциальный инициатор свертывания крови по внешней системе (внешнему пути).

Активация системы свертывания крови. Это решающий этап в прогрессировании и стабилизации тромба. Процесс завершается образованием фибрина (вторичный гемостаз). Это многоэтапный каскадный ферментативный процесс — коагуляционный каскад, требующий довольно много времени, при котором последовательно активируются проферменты. В процессе свертыва-

ния прокоагулянты (тромбопластины) превращаются в активные ферменты — тромбины, способствующие образованию из циркулирующего в крови растворимого фибриногена нерастворимого фибрина. Образующиеся нити фибрина скрепляют агрегаты тромбоцитов, образовавшиеся при первичном гемостазе. Это имеет большое значение для предотвращения вторичного кровотечения из крупных сосудов, наступающего через несколько часов или дней после травмы.

Механизм тромбообразования (тромбогенез) представлен следующими звеньями.

- Адгезия тромбоцитов к обнаженному коллагену в месте повреждения эндотелиальной выстилки осуществляется с помощью фибронектина на поверхности тромбоцитов и стимулируется в большей степени коллагеном типа III, чем коллагеном базальной мембраны (IV тип). Медиатором является фактор Виллебранда, вырабатываемый эндотелием.
- Секреция тромбоцитами АДФ и тромбоксана A_2 ($Tx-A_2$), вызывающего вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов, выброс гистамина, серотонина, PDGF и др.
- Агрегация тромбоцитов — образование первичной тромбоцитарной бляшки.
- Активация процесса свертывания крови или коагуляционного каскада с помощью следующих механизмов:
 - усиления внутренней системы свертывания, которая запускается контактной активацией фактора XII (Хагемана) коллагеном, фактора XI, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена и усиливается фосфолипидом тромбоцитов (фактором, высвобождающимся при конформационных изменениях их мембраны);
 - активизации внешней системы свертывания, которая запускается тканевым тромбопластином, высвобождающимся из поврежденного эндотелия (тканей), и активирует фактор VII; в конечном итоге оба пути приводят к превращению

протромбина (фактор II) в тромбин (фактор IIa), который способствует превращению фибриногена в фибрин, а также вызывает дальнейшее выделение АДФ и Тх-А₂ из тромбоцитов, способствуя их агрегации.

- Агрегация стабилизируется образующимися отложениями фибрина — стабилизация первичной бляшки. В дальнейшем фибриновый сверток захватывает лейкоциты, агглютинирующиеся эритроциты и преципитирующие белки плазмы крови.

Таким образом, можно выделить следующие стадии морфогенеза тромба:

- агглютинация тромбоцитов;
- коагуляция фибриногена с образованием фибрина;
- агглютинация эритроцитов;
- преципитация плазменных белков.

Система свертывания работает в тесной связи с фибринолитической системой, которая модулирует коагуляцию и препятствует тромбообразованию. Механизм действия фибринолитической системы складывается из следующих стадий:

- превращения проэнзима плазминогена в плазмин — наиболее важный фибринолитический фермент;
- растворения фибрина с помощью плазмина;
- взаимодействия фибринолитической системы с системой свертывания на уровне активации факторов XII в XIIa, связывающего систему свертывания, систему комплемента и кининовую систему.

Морфология тромба

Тромб обычно прикреплен к стенке сосуда в месте ее повреждения, где начался процесс тромбообразования. Он может быть пристеночным (т.е. закрывать только часть просвета) или обтурирующим. Поверхность тромба шероховатая. Пристеночные тромбы в крупных артериях могут иметь гофрированную поверхность, что отражает ритмичное выпадение склеивающихся тромбоцитов и выпадение фибрина при продолжающемся кровотоке. Тромб обычно имеет плотную консистенцию, сухой.

В зависимости от строения и внешнего вида, что определяется особенностями и темпами тромбообразования, различают белый, красный, смешанный (слоистый) и гиалиновый тромбы.

Белый тромб состоит преимущественно из тромбоцитов, фибрина и лейкоцитов, образуется медленно при быстром токе крови (чаще в артериях). **Красный тромб**, помимо тромбоцитов и фибрина, содержит большое количество эритроцитов, образуется быстро при медленном токе крови (обычно в венах). В наиболее часто встречающемся **смешанном тромбе**, который имеет слоистое строение (**слоистый тромб**) и пестрый вид, содержатся элементы как белого, так и красного тромба. В смешанном тромбе различают головку (имеет строение белого тромба), тело (собственно смешанный тромб) и хвост (имеет строение красного тромба). Головка прикреплена к эндотелиальной выстилке сосуда. Слоистые тромбы чаще образуются в венах, в полости аневризмы аорты и сердца. **Гиалиновый тромб** — особый вид тромбов, образующихся в сосудах микроциркуляторного русла, он редко содержит фибрин, состоит из разрушенных эритроцитов, тромбоцитов и преципитирующих белков плазмы, напоминающих гиалин. Увеличение тромба происходит путем наслоения тромботических масс на первичный тромб, причем рост тромба может происходить как по току крови, так и против него.

Исход тромбоза

К благоприятным исходам относят асептический аутолиз тромба, возникающий под влиянием протеолитических ферментов и прежде всего пламина. Установлено, что большинство мелких тромбов рассасывается в самом начале их образования. Другим благоприятным исходом является организация тромба, т.е. замещение его соединительной тканью, которая может сопровождаться процессами канализации и васкуляризации (восстановление проходимости сосуда). Возможно обызвествление тромба, в венах при этом возникают «камни» — флеболиты. К неблагоприятным исходам относят отрыв тромба

с развитием тромбоэмболии и септическое расплавление тромба, которое возникает при попадании в тромбоцитарные массы гноеродных бактерий, что приводит к тромбобактериальной эмболии сосудов различных органов и тканей (при сепсисе).

Значение тромбоза

Определяется быстротой его развития, локализацией и распространенностью. Обтурирующие тромбы в артериях — явление опасное, так как приводят к развитию инфарктов и гангрены.

Эмболия

Эмболия — циркуляция в крови (или лимфе) не встречающихся в нормальных условиях частиц и закупорка ими сосудов. Сами частицы называют эмболами. Эмболы чаще перемещаются по току крови (ортоградная эмболия) — из венозной системы большого круга кровообращения и правого сердца в сосуды малого круга и из левой половины сердца и аорты и крупных артерий в более мелкие артерии (сердца, почек, селезенки, кишки и др.). В редких случаях эмбол в силу своей тяжести движется против тока крови (ретроградная эмболия). При дефектах в межпредсердной или межжелудочковой перегородке возникает парадоксальная эмболия, при которой эмбол из вен большого круга, минуя легкие, попадает в артерии большого круга кровообращения.

В зависимости от природы эмболов различают жировую, воздушную, газовую, тканевую (клеточную), микробную и эмболию инородными телами.

Тромбоэмболия — наиболее частый вид эмболии, возникает при отрыве тромба или его части.

Тромбоэмболия легочной артерии

Это одна из наиболее частых причин внезапной смерти больных в послеоперационном периоде и больных с сердечной недостаточностью. Источником тромбоэмболии легочной артерии при этом обычно являются

возникающие при венозном застое тромбы вен нижних конечностей, вен клетчатки малого таза. В генезе смерти при тромбоэмболии легочной артерии придают значение не столько механическому фактору закрытия просвета сосуда, сколько пульмонокоронарному рефлексу. При этом наблюдают спазм бронхов, ветвей легочной артерии и венечных артерий сердца. При тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии обычно развивается геморрагический инфаркт легкого.

Артериальная тромбоэмболия

Источником артериальной эмболии чаще являются пристеночные тромбы, образующиеся в сердце: тромбы в левом предсердии при стенозе левого атриовентрикулярного отверстия (митральный стеноз) и фибрилляции; тромбы в левом желудочке при инфаркте миокарда; тромбы на створках левого предсердно-желудочкового (митрального) и аортального клапана при ревматических, септических и других эндокардитах; пристеночные тромбы, возникающие в аорте в случае атеросклероза. При этом наиболее часто возникает тромбоэмболия ветвей сонной артерии, средней мозговой артерии (что приводит к инфаркту мозга), ветвей мезентериальных артерий с развитием гангрены кишки и ветвей почечной артерии с развитием инфаркта почки. Часто формируется тромбоэмболический синдром с инфарктами во многих органах.

Жировая эмболия

Развивается при попадании в кровоток капель жира. Обычно это происходит в случае травматического повреждения костного мозга (при переломе длинных трубчатых костей), подкожной жировой клетчатки. Изредка жировая эмболия возникает при ошибочном внутривенном введении масляных растворов лекарственных или контрастных веществ. Попадающие в вены жировые капли обтурируют капилляры легких или же, минуя легкие, через артериовенозные анастомозы поступают в капилляры почек, головного мозга и других органов.

Жировые эмболы обнаруживают обычно только при микроскопическом исследовании срезов, специально окрашенных для выявления жиров. Жировая эмболия приводит к острой легочной недостаточности и остановке сердца, если выключается 2/3 легочных капилляров. Жировая эмболия капилляров мозга вызывает появление многочисленных точечных кровоизлияний в мозговой ткани, при этом возможен смертельный исход.

Воздушная эмболия

Наблюдают при попадании в кровоток воздуха, что иногда встречается при ранении вен шеи (этому способствует отрицательное давление в них), после родов или аборта, при повреждении склерозированного легкого, случайном введении воздуха вместе с лекарственным веществом. Попавшие в кровь пузырьки воздуха вызывают эмболию капилляров малого круга кровообращения.

Газовая эмболия

Характерна для кессонной болезни, развивается при быстрой декомпрессии (т.е. быстром переходе от повышенного атмосферного давления к нормальному). Высвобождающиеся при этом пузырьки азота (находящегося при высоком давлении в растворенном состоянии) вызывают закупорку капилляров головного и спинного мозга, печени, почек и других органов. Это сопровождается появлением в них мелких фокусов ишемии и некроза (особенно часто в ткани мозга). Характерным симптомом являются миалгии.

Тканевая эмболия

Возможна при разрушении тканей в связи с травмой или патологическим процессом, ведущим к поступлению кусочков тканей (клеток) в кровь. К тканевой относят также эмболию амниотической жидкостью у родильниц. Такая эмболия может сопровождаться развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Микробная эмболия

Возникает в тех случаях, когда циркулирующие в крови микробы обтурируют просвет капилляров. Это могут быть также грибы, паразиты, простейшие. Часто бактериальные эмболы образуются при гнойном расплавлении тромба (тромбобактериальная эмболия). На месте закупорки сосуда бактериальными эмболами образуются метастатические гнойники.

Эмболия инородными телами

Наблюдают при попадании в кровь осколков металлических предметов. К эмболии инородными телами относят также эмболию известью и кристаллами холестерина.

Значение эмболии

Для клинической картины значение эмболии определяется видом эмбола. Наибольшее значение имеют тромбоэмболические осложнения, прежде всего тромбоэмболия легочной артерии, ведущая к внезапной смерти. Велико также значение тромбоэмболического синдрома, сопровождающегося множественными инфарктами и гангреной. Не меньшее значение имеют бактериальная и тромбобактериальная эмболии — одни из ярких проявлений сепсиса, а также эмболия клетками злокачественных опухолей как основа их метастазирования.

Многие из видов нарушений кровообращения патогенетически тесно связаны и находятся в причинно-следственных отношениях (например, связь кровотечения, плазморрагии и отека с полнокровием; связь малокровия с эмболией и тромбозом, а последнего — со стазом и венозным полнокровием). Расстройства кровообращения лежат в основе многих клинических синдромов, таких как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), тромбоэмболический синдром, острая и хроническая сердечная (сердечно-сосудистая) недостаточность, шок.

Шок

Шок — это циркуляторный коллапс, сопровождающийся гипоперфузией тканей и снижением их оксигенации.

Различают следующие причины шока: снижение сердечного выброса, что обычно бывает при кровопотерях или тяжелой (левожелудочковой) сердечной недостаточности; распространенная периферическая вазодилатация, что наблюдают чаще при сепсисе или тяжелой травме, сопровождающейся гипотензией.

Типы шока и их патогенетические особенности

Различают гиповолемический, кардиогенный, септический и сосудистый типы шока.

Гиповолемический шок, в основе которого лежит циркуляторный коллапс, обусловлен острым уменьшением объема циркулирующей крови. Наблюдают при следующих состояниях: тяжелой кровопотере, массивной потере плазмы поврежденной кожей (при обширных ожогах или травме, аллергических повреждениях кожи), потере жидкости и электролитов желудочно-кишечным трактом при тяжелой рвоте и диарее.

Кардиогенный шок возникает вследствие снижения сердечного выброса при быстром падении сократительной функции миокарда (при обширном инфаркте миокарда и других состояниях, приводящих к острой сердечной недостаточности).

Септический (токсико-инфекционный) шок может быть эндотоксическим (вызывается липополисахаридами, наиболее часто возникает при инфекциях, вызванных грамотрицательной микрофлорой) и экзотоксическим (при инфекциях, вызванных грамположительной микрофлорой, например экзотоксином *Staphylococcus aureus*). Выделяют следующие звенья патогенеза септического шока:

- эндотоксин и другие бактериальные продукты индуцируют высвобождение производных арахидоновой кислоты и цитокинов (ИЛ-1 и ФНО) в больших концентрациях;

- стимулируется NO-синтетаза в эндотелии и гладких мышечных клетках сосудистой стенки, что сопровождается синтезом оксида азота (II) — NO, вызывающего стойкую вазодилатацию и гипотензию;
- активируется система комплемента с освобождением анафилатоксинов C_{3a}/C_{5a} ;
- активация нейтрофилов приводит к повреждению эндотелия и резкому повышению проницаемости капилляров;
- активация фактора XII запускает процесс свертывания, что приводит к развитию ДВС-синдрома.

Сосудистый шок может быть анафилактическим и нейрогенным, который чаще всего связан с тяжелой травмой (**травматический шок**). Пусковым механизмом нейрогенного шока является афферентная (преимущественно) болевая импульсация, приводящая к реактивной периферической вазодилатации. Развитие сосудистого шока связано с «секвестрацией крови» (в крупных периферических сосудах в результате потери вазомоторного тонуса и в капиллярах вследствие постоянной веноулярной констрикции), увеличением сосудистой проницаемости с замедлением кровотока вследствие развития сладж-феномена.

Различают три стадии шока.

- **Непрогрессирующая (ранняя) стадия.** Характерны компенсаторные механизмы, включающие избирательную артериальную вазоконстрикцию, увеличивающую периферическую резистентность и компенсирующую снижение сердечного выброса для поддержания перфузии жизненно важных органов. Вазоконстрикция преимущественно развивается в сосудах кожи и кишечника, в то время как в сердце, головном мозге и мышцах циркуляция поддерживается на обычном уровне. Когда механизмы вазоконстрикции оказываются недостаточными для поддержания нормального кровяного давления, развивается развернутая клиническая картина шока.

- **Прогрессирующая стадия.** Характеризуется тканевой гипоперфузией и началом развития циркуляторных и метаболических нарушений, включающих метаболический ацидоз, связанный с лактатацидемией. Сосуды перестают отвечать на нормальные констрикторные стимулы. Развивается прогрессирующая артериолярная дилатация, и кровь «секвестрируется» в резко расширенном капиллярном русле. Развивается глубокий коллапс.
- **Необратимая стадия.** Характерны повреждения органов и метаболические расстройства, несовместимые с жизнью.

Морфологические проявления шока

Во внутренних органах развивается гипоксическое повреждение в виде дистрофии и некроза. Характерны быстрая мобилизация гликогена из тканевых депо, а также нарушения гемокоагуляции в виде ДВС-синдрома, геморрагического диатеза.

Микроскопически выявляют микротромбы в системе микроциркуляции, сочетающиеся с признаками повышенной проницаемости капилляров, геморрагиями. Морфологические изменения при шоке могут иметь ряд особенностей, обусловленных как структурно-функциональной специализацией органа, так и преобладанием в патогенезе шока одного из его звеньев — нерорефлекторного, токсического, гипоксического. Во время шокового состояния недостаточность различных органов возникает в определенной последовательности. Почки, кишечник и легкие поражаются в первую очередь. Печень длительное время сохраняет функциональную активность, однако и в ней развиваются изменения, связанные с гипоксией. Поражения нервной системы, эндокринных желез и сердца встречаются редко. Порядок поражения внутренних органов может быть иной, что обычно связано или с особенностями этиологического фактора, или с наличием предшествующих заболеваний того или иного органа, что делает соответствующий орган особенно чувствительным.

Заключение

Таким образом, понимая сложность и многогранность составляющих воспалительного процесса, разнообразие факторов, определяющих характер его течения, следует помнить, что любая воспалительная (а значит, и регенеративная) реакция в основном сохраняет свою стереотипную динамику, несмотря на специфику повреждающих агентов. Разные этиологические и патогенетические механизмы нарушения данной реакции ведут к принципиально близким патофизиологическим и морфогенетическим последствиям этого нарушения. Поломка одного из звеньев последовательно приводит к изменениям всей цепи воспалительного и одновременно регенеративного процесса. Все это необходимо учитывать при разработке комплекса лечебных мероприятий, которые должны включать как специфические методы, так и неспецифические воздействия на ключевые звенья воспалительно-репаративной реакции, усиливая ее гомеостатический характер и нормализуя патологические отклонения. Очевидно, что такой подход уместен при любом воспалении, в частности при решении проблемы воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.

Воспалительные заболевания органов малого таза

Под воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) понимают весь спектр воспалительных процессов верхнего отдела репродуктивного тракта у женщин. Данное состояние может быть представлено как одной нозологической формой (эндометрит, сальпингит, оофорит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит), так и любыми их комбинациями. В структуре гинекологических заболеваний воспалительные процессы женских половых органов занимают первое место, составляя 60–65% всей гинекологической патологии. Наибольший пик заболеваемости ВЗОМТ наблюдают у лиц в возрасте 15–24 лет. После 30 лет частота регистрации ВЗОМТ значительно уменьшается. Такая закономерность может быть обусловлена как изменением полового поведения, так и появлением защитных антител в цервикальном канале (Серов В.Н., 2002; Тихомиров А.Л., 2004).

Коды по МКБ-10

N70. Сальпингит и оофорит.

■ Абсцессы:

- маточной трубы;
- тубо-овариальный;
- яичника.

■ Пиосальпинкс.

■ Сальпингоофорит.

■ Тубоовариальная воспалительная болезнь.

N70.0. Острый сальпингит и оофорит.

N70.1. Хронический сальпингит и оофорит.

N70.9. Сальпингит и оофорит неуточненные.

N71. Воспалительные болезни матки, кроме шейки матки:

- эндо(мио)метрит;
- метрит;
- миометрит;
- пиометра;
- абсцесс матки.

N71.0. Острые воспалительные болезни матки.

N71.1. Хронические воспалительные болезни матки.

N71.9. Воспалительные болезни матки неуточненные.

N72. Воспалительные болезни шейки матки.

N73. Другие воспалительные болезни женских тазовых органов.

N73.0. Острый параметрит и тазовый целлюлит.

N73.1. Хронический параметрит и тазовый целлюлит.

N73.2. Параметрит и тазовая флегмона неуточненные.

N73.3. Острый тазовый перитонит у женщин.

N73.4. Хронический тазовый перитонит у женщин.

N73.5. Тазовый перитонит у женщин неуточненный.

N73.6. Тазовые перитонеальные спайки у женщин неуточненные.

N73.9. Воспалительные заболевания тазовых органов у женщин неуточненные.

N74. Воспалительные заболевания тазовых органов при болезнях, классифицированных в других рубриках.

N74.1. Воспалительные болезни органов малого таза у женщин туберкулезной этиологии.

N74.2. Воспалительные болезни органов малого таза, вызванные сифилисом.

N74.3. Гонококковые воспалительные болезни органов малого таза у женщин.

N74.4. Воспалительные болезни органов малого таза, вызванные хламидиями.

Причиной ВЗОМТ в значительном числе случаев являются инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). В 60–70% случаев ВЗОМТ вызывают хламидии (*C. trachomatis* — 30%) и гонококки (*N. gonorrhoea* — 40–50%) (ВОЗ, 2000). Обуславливать развитие ВЗОМТ

могут также *Trichomonas vaginalis*, микоуреаплазменная инфекция.

Кроме того, инициатором ВЗОМТ бывают ассоциации неспорообразующих грамотрицательных (бактероиды, превотеллы, фузобактерии) и грамположительных (пептострептококки и клостридии) анаэробных микроорганизмов, аэробной грамотрицательной (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактерии) и реже грамположительной (стрептококк, энтерококк, стафилококк) микробной флоры (Савельева Г.М., 2006).

Клинические признаки

- Периодические боли внизу живота с усилением перед либо в конце менструации;
- иррадиация болей в область промежности, поясничный и крестцовый отделы;
- зуд в промежности, возникающий из-за воспаления, раздражения выделениями из вышележащих отделов;
- чувство распирания, жара в области промежности, малого таза;
- нарушения менструального цикла (менометроррагии, олигоопсоменорея, дисменорея, предменструальные, постменструальные мажущие выделения);
- психоэмоциональные расстройства;
- изменение либидо, аноргазмия, вагинизм, диспареуния;
- бели (чаще слизисто-гнойные, слизистые);
- повышение температуры тела, общая утомляемость, слабость;
- частое мочеиспускание с чувством покалывания, режания;
- возможна частая дефекация (как проявление дисфункции прямой кишки);
- периаппендицит (у женщин с хламидиозом моложе 20 лет);

- негормональное бесплодие, эктопическая беременность в анамнезе.

Пути распространения инфекции:

- восходящий — через цервикальный канал, полость матки, маточные трубы на брюшину, органы брюшной полости, в том числе и при различных медицинских манипуляциях (при инструментальном прерывании беременности и выскабливании полости матки, введении ВМС, гистеросальпингографии и др.);
- лимфогенный;
- гематогенный;
- контактный — по брюшине из первичного патологического очага, например при аппендиците.

Современные особенности воспалительных заболеваний органов малого таза

Острое начало воспалительного процесса наблюдают редко, оно протекает с переходом в хроническую форму или происходит выздоровление. Обычно постепенное развитие, без клинических проявлений, приводит к хроническому течению ВЗОМТ.

Следует помнить, что воспалительные заболевания нередко протекают бессимптомно, длительное время оставаясь нераспознанными. В связи с широким диапазоном симптомов и признаков клиническая диагностика ВЗОМТ представляет значительные трудности. Лабораторные и инструментальные методы носят определяющий характер. В частности, большое значение придают бактериоскопическому и бактериологическому методу исследования, ПЦР-диагностике, УЗИ, гистеро- и лапароскопии, патоморфологическому исследованию.

Критерии диагностики

Выделяют минимальные, дополнительные и определяющие критерии диагностики ВЗОМТ.

Минимальные критерии:

- болезненность при пальпации в нижней части живота;

- болезненность в области придатков;
- болезненные тракции шейки матки.

При указанных признаках и отсутствии какой-либо другой причины заболевания следует проводить эмпирическое лечение ВЗОМТ у всех сексуально активных молодых женщин репродуктивного возраста. Гипердиагностика в данном случае оправдана, поскольку неправильно поставленный диагноз и несвоевременная терапия могут привести к более серьезным последствиям.

Дополнительные критерии (их используют для повышения специфичности диагностики):

- температура тела выше 38 °С;
- патологические выделения из шейки матки или влагалища;
- лейкоцитоз, изменение лейкоцитарной формулы, повышение СОЭ и уровня СРБ;
- лабораторное подтверждение цервикальной инфекции, вызванной гонококками, трихомонадами, хламидиями.

Определяющие критерии ВЗОМТ:

- гистопатологическое обнаружение эндометрита при биопсии эндометрия;
- УЗИ, с помощью которого выявляют наличие в брюшной полости свободной жидкости или tuboооариальное образование;
- отклонения, соответствующие ВЗОМТ, которые были обнаружены при лапароскопии.

Следует, однако, помнить, что ни один инструментальный или лабораторный метод исследования не является универсальным, поэтому обследование должно быть комплексным.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ВЗОМТ проводят с:

- внематочной беременностью;
- острым аппендицитом;
- эндометриозом;
- перекрутом кисты яичника.

Лечение

Алгоритм лечения ВЗОМТ должен учитывать все звенья патогенеза заболевания (Кулаков В.И., Шуршалина А.В., 2004). Кроме того, следует принимать во внимание важность интимной гигиены в различные возрастные периоды жизни женщины. При наличии повреждающего агента в ткани не происходит завершения заключительной фазы воспаления — регенерации, нарушается тканевой гомеостаз и формируется целый каскад вторичных повреждений. На первом этапе необходимо элиминировать повреждающий агент или (в случае вирусной инвазии) снизить его активность. С этой целью используют этиотропные препараты с учетом чувствительности.

Схемы лечения ВЗОМТ должны обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных возбудителей (прежде всего гонореи, хламидий, грамположительных кокков, неспорообразующих облигатных анаэробов), способствовать снижению активности и купированию вирусных поражений и т.д. В то же время следует предполагать и возможную резистентность микроорганизмов к традиционным антибиотикам.

Применяют схемы и для пероральной терапии (амбулаторный этап), и для парентерального лечения (госпитальный этап). В случае госпитализации начинать лечение целесообразно с парентерального пути введения препаратов и далее переходить на пероральные формы.

Факторы, обуславливающие необходимость госпитализации:

- высокая вероятность срочного хирургического вмешательства (аппендицит, внематочная беременность, перекрут кисты яичника и др.);
- беременность;
- неэффективность или невозможность проведения амбулаторного лечения;
- тяжелое состояние пациентки (тошнота, рвота, высокая температура тела);

- тубоовариальный абсцесс;
- иммунодефицит (ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия и др.);
- возникновение ВЗОМТ после гинекологических манипуляций.

В силу того что практически ни один антибиотик не активен против всех возбудителей ВЗОМТ, выбор антибактериальных препаратов в таких случаях на сегодняшний день основан на комбинированном применении антибиотиков с целью обеспечения перекрытия спектра основных, в том числе устойчивых, возбудителей. В частности, рекомендуют следующие схемы терапии (Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., 2004).

Пероральное лечение при смешанных генитальных инфекциях, воспалительных заболеваниях органов малого таза (амбулаторно)

Амоксициллин/клавуланат 1 г 2 раза в сутки + офлоксацин, 400 мг 2 раза в сутки (или доксициклин 100 мг 2 раза в сутки). При сочетании с кандидозом в схему лечения целесообразно добавить флуконазол — 150 мг однократно или по 50 мг в течение 7 дней. Длительность курса лечения составляет 14 дней.

Парентеральное лечение (госпитальный этап)

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутривенно каждые 8 ч в виде медленной внутривенной инъекции в течение 3–4 мин непосредственно в вену или в виде инфузии в течение 30 мин + офлоксацин 200 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно (или доксициклин 100 г 2 раза в сутки). Через 1–2 дня перейти к указанной выше схеме перорального приема.

Лечение при диагностированном трихомониазе и развитии воспалительных заболеваний органов малого таза в стационаре

В данных случаях рекомендован офлоксацин 200 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно + метронидазол 200 мг (2×100 мг) 3 раза в сутки внутривенно непрерывно (струйно) или капельно через каждые 8 ч. Вводить офлоксацин и метронидазол следует отдельно. Через 1–2 дня перейти к схеме перорального приема.

При неспецифических ВЗОМТ возможно применение фторхинолонов (офлоксацин 400 мг 2 раза в день внутрь) в сочетании с нитроимидазолами (метрогил*, орнидазол по 500 мг 2 раза в день в течение 14 дней), при выявлении хламидий — кларитромицин, джозамицин. При герпетических процессах назначают валацикловир в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней с последующим переходом на 500 мг/сут в течение 3 мес и более. Одновременно на основании данных иммунного и интерферонового статуса проводят коррекцию иммунных нарушений (галавит* по 100 мг внутримышечно через день курсом 15 инъекций и др.).

Галавит® является иммуномодулирующим препаратом, обладающим противовоспалительным действием, которое осуществляется за счет подавления избыточного синтеза активированными макрофагами провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) и индукции синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10). В результате происходит снижение степени интоксикации, продолжительности и выраженности воспалительного процесса.

Применение иммуномодулятора Галавит® способствует повышению эффективности комплексной терапии, увеличению продолжительности ремиссии, снижению курсовых доз антибиотиков и позволяет добиться лечебного эффекта в более короткие сроки.*

* Материал публикуется на правах рекламы.

Второй этап лечения направлен на восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений: коррекцию метаболических нарушений и последствий ацидоза, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Данный этап лечения крайне важен, должен быть тщательно продуман и достаточно продолжителен. Метаболическая терапия направлена на усиление тканевого обмена и устранение последствий гипоксии, при этом могут быть использованы различные метаболические препараты: актовегин[®] — 1 драже 2 раза в день в течение 25 дней, витамин Е, аскорбиновая кислота, метионин, глутаминовая кислота, системная энзимотерапия.

Немедикаментозное лечение

Традиционно в комплексной терапии хронического эндометрита применяют физические факторы, в частности преформированные (Стругацкий В.М., Силантьева Е.С., 2002). Оказывая благоприятное воздействие на регионарную гемодинамику, процессы клеточного деления, рецепторную активность эндометрия, электротерапия способствует купированию клинических симптомов заболевания и восстановлению структуры ткани.

Критериями эффективности проводимой терапии являются:

- купирование клинических симптомов заболевания;
- восстановление эхографической картины тканей;
- элиминация или снижение активности инфекционного агента;
- восстановление морфологической структуры ткани.

При отсутствии признаков клинического улучшения показано хирургическое вмешательство (Краснопольский В.И., Буянова С.И., 2001).

Показания для дренирующих паллиативных операций (пункция или кольпотомия):

- абсцесс и угроза его перфорации в брюшную полость или полый орган;

- острый пельвиоперитонит, на фоне которого хирургическое лечение наименее благоприятно;
- тяжелая степень интоксикации.

Показания для лечебно-диагностической лапароскопии:

- отсутствие эффекта от консервативной терапии гнойного сальпингита и острого пельвиоперитонита в течение 12–48 ч;
- гнойный сальпингит у молодых (особенно нерожавших) женщин.

Наконец, показаниями для лапаротомии являются:

- пиовар, пиосальпинкс, гнойные tuboовариальные образования;
- неэффективность лапароскопического дренирования малого таза в течение 24–36 ч;
- распространенный перитонит;
- угроза перфорации гнойного tuboовариального образования в брюшную полость, прямую кишку, мочевой пузырь;
- неэффективность комплексной противовоспалительной терапии в течение 24 ч при гнойном tuboовариальном образовании и остром пельвиоперитоните;
- септический шок.

Профилактика

Профилактика ВЗОМТ подразделяется на первичную (предупреждение возникновения воспалительного процесса) и вторичную (предупреждение рецидива имеющегося воспалительного заболевания). Она включает:

- санитарно-просветительную работу среди женщин, страдающих воспалительными заболеваниями или имеющими высокий риск развития подобной патологии;
- рациональное лечение острых воспалительных заболеваний;
- функциональную реабилитацию больных;
- лечение экстрагенитальных заболеваний как фона для возникновения ВЗОМТ.

Список литературы

- Абелев Г.И. // Соросовский образоват. журн. — 1996. — № 56. — С. 4–10.
- Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. Гнойная хирургия. — М.: МЕДпресс, 2001. — 288 с.
- Кузнецова А.В. Хронический эндометрит // Арх. патол. — 2000. — № 3 (62). — С. 48–52.
- Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). — М.: Медицина, 2001. — 192 с.
- Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем / Под ред. Э.К. Айламазяна. — СПб.: Издательство Н-Л, 2002. — 112 с.
- Петров Р.В., Чередеев А.П., Цховребова А.З., Жигулевцева А.П., Аликанов Х.А. // Иммунология. — 1982. — № 4. — С. 463.
- Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для практических врачей / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. — М.: Литтерра, 2005. — С. 724–727.
- Серов В.В. Общепатологические подходы к познанию болезни. — М.: Медицина, 1999. — 304 с.
- Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. — М.: Медицина, 1995. — 639 с.
- Серов В.Н., Тихомиров А.Л. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов: Методическое пособие. — М., 2002.
- Современные принципы диагностики и терапии воспалительных заболеваний придатков матки // Методические рекомендации. — Кемерово, 2004. — 48 с.

Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии / Под ред. Г.М. Савельевой. — М.: МИА, 2006. — С. 487–501.

Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Комплексное лечение смешанных генитальных инфекций // Гинекология. — 2004. — Т. 6, № 6.

Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов: Методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов. — М., 2005.

Шехтер А.Б. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Под ред. Д.С. Саркисова. — М., 1987.

akusher-lib.ru



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГОСТАР-Медиа»

Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание



704 с., 2013 г.

Под ред. Г.М. Савельевой,
Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина

- Издание представляет собой сокращенную версию книги «Гинекология. Национальное руководство», вышедшей в 2007 г. под эгидой Российского общества акушеров-гинекологов и Ассоциации медицинских обществ по качеству, и содержит современную и актуальную информацию о методах диагностики, лечения и профилактики основных гинекологических заболеваний.
- В переработке руководства приняли участие ведущие специалисты акушеры-гинекологи. В редакционный совет вошли специалисты-эксперты Минздрава России, руководители профессиональных медицинских обществ, академики РАМН, руководители научно-исследовательских учреждений и медицинских вузов.
- Актуальность издания определяется ограниченным выбором на рынке медицинской литературы отечественных компактных руководств такого уровня для повседневного использования врачами.
- Руководство предназначено врачам женских консультаций, поликлиник, гинекологических стационаров, работникам фельдшерско-акушерских пунктов, студентам старших курсов медицинских вузов, интернам, ординаторам, аспирантам.



Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

Г.М. Савельева,
А.Г. Коноплянников,
М.А. Курцер

Гемолитическая
болезнь плода
и новорожденного



144 с., 2013 г.

- Данное издание содержит важные для практикующих врачей сведения о ведении беременности при резус-сенсibilизации. Определены показания к кордоцентезу и описана его техника. Перспективной для пациенток с отягощенным анамнезом является беременность в программе экстракорпорального оплодотворения при гетерозиготности по резус-фактору крови мужа.
- Ценным разделом книги является описание профилактики резус-сенсibilизации во время беременности и после родов, а также после любого метода прерывания беременности. Каждая женщина с резус-отрицательной кровью вправе иметь здорового ребенка.
- Руководство предназначено для врачей акушеров-гинекологов, студентов медицинских вузов, ординаторов, аспирантов.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Гормональная терапия в пери- и постменопаузе



112 с., 2013 г.

Н.М. Подзолкова,
И.В. Кузнецова,
В.В. Коренная

- В книге представлены современные данные о течении менопаузального периода, влиянии эстрогенного дефицита на различные функциональные системы организма, патогенезе расстройств, связанных с менопаузой.
- Обоснована необходимость проведения гормональной терапии при наличии показаний к этому методу лечения, приведены схемы и режимы применения гормональных средств.
- На рассмотрение практикующих врачей предложены методы альтернативной негормональной терапии для женщин, имеющих противопоказания к использованию гормональных лекарственных средств.



Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы

Клинические
аспекты лечения
бесплодия
в браке

376 с., 2013 г.

К.В. Краснопольская,
Т.А. Назаренко

- В настоящем издании обобщен опыт работы отделений репродукции и других подразделений Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, а также приводятся материалы отечественной и зарубежной литературы, регламентирующие порядок и объем обследования и лечения бесплодных супружеских пар.
- В руководстве представлены современные методы диагностики и лечения всех форм женского и мужского бесплодия. Особое внимание уделено оптимизации терапевтических алгоритмов при восстановлении естественной фертильности и использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).
- Приведена характеристика диагностических процедур и средств лечения. В приложении к применению ВРТ подробно рассматриваются вопросы оптимизации режимов контролируемой стимуляции, а также профилактики и лечения осложнений. Материал руководства поможет правильному выбору диагностических и терапевтических методов, обеспечивающих успешное решение различных клинических задач.
- Руководство адресовано практикующим врачам — репродуктологам, акушерам-гинекологами, андрологам.

**Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»
вы можете приобрести у следующих региональных представителей:**

Архангельск. «АВФ-книга»:

163061, ул. Ленина, 3;
тел. (8182) 65-38-79

Астрахань. «Медицинская книга»:

ул. Бакинская, 121 / ул. Кирова, 51
(около Медицинской академии);
тел.: (8512) 60-87-06, (917) 170-25-22;
факс (8512) 25-87-06

Барнаул. «Книжный мир»:

656922, Социалистический пр-т, 117А;
тел.: (3852) 62-82-60, 36-66-10;
e-mail: nata@salesbook.ru

Барнаул. ИП Сидоренко П.А.:

ул. Новоугольная, 24;
тел. (902) 999-22-22

Владивосток. «Медицинская книга»:

Партизанский пр-т, 62А,
Дворец культуры железнодорожников;
тел. (914) 792-11-26

Владивосток. «Книги»:

ул. Маркуса, 26;
тел.: (8672) 45-16-08, 50-56-63

Волгоград. «Либрис»:

400002, г. Волгоград,
ул. Мира, 15, библиотека
им. М. Горького; тел. (8442) 33-11-56

Волгоград. «Либрис»:

ул. Казахская, 11;
тел. (8442) 47-88-77;
e-mail: librisvolga@mail.ru

Волгоград. «Современник»:

пр-т Ленина, 2;
тел.: (8442) 38-33-94, 38-33-96

Вологда. «Деловая книга»:

160035, Вологда,
ул. Предтеченская, 31;
тел. (8172) 72-61-28

Воронеж. ИП Собацкий Б.Н.,

«Медицинская книга»;
ул. Кольцовская, 6;
тел. (4732) 40-59-56 (моб.)

Ессентуки. «РОССЫ»:

ул. Октябрьская, 424;
тел. (8793) 46-93-09

Иваново. «Новая мысль»:

пр-т Ленина, 5;
тел. (4932) 41-64-16

Ижевск. «Свиток»:

426057, ул. Красная, 156;
тел.: (3412) 78 22 24, 51-05-37

Иркутск. «Медкнига»:

ул. 3-го июля, 8, ИГМУ;
м/р Юбилейный, 100, ИИУВ;
тел. (914) 901-91-17

Йошкар-Ола. «Деловая книга»:

424002, Ленинский пр-т, 30Б;
тел. (8362) 45-23-32

Казань. «Тайс»:

420029, ул. Татарстан, 13;
тел. (843) 272-34-55

Казань. «Медлитература»:

(ЧП Мухаммадиев) а/я 73;
тел.: (843) 236-32-29, 247-82-72

Киров. «Мир книги»:

610014, ул. Полова, 61;
тел. (8332) 63-05-55

Краснодар. ИП Белик Е.Н.:

ул. Седина, 4 (киоск на территории КГМУ);
тел. (918) 330-08-73

Краснодар. «Медицинская литература»

(ИП Кривоногов С.А.);
ул. Седина, 15;
ул. 40 лет Победы, 5/1;
тел. (918) 485-00-41

Красноярск. «Академкнига»:

660049, ул. Сурикова, 45;
тел.: (391) 227-03-90, 227-34-26;
e-mail: akademkniga@bk.ru

Красноярск. «Книжный мир»:

пр. Мира, 86;
тел. (391) 227-39-71

Красноярск. ЧП Войда С.А.:

ул. Гусарова, 27-26;
тел.: (3912) 58-52-66, (902) 925-20-36

Махачкала. «АРБАТ-МЕДИА»:

ул. Толстого, 9;
ул. А. Ахунджиева, 11М
(напротив старой автостанции);
тел. (8722) 78-06-38;
e-mail: arbat@td-arbat.ru

Махачкала. ЧП Хаджалиев З.С.:

пр-т Имама Шамиля, 55-201;
тел. (8722) 67-87-92

Москва. Фирменный магазин медицинской литературы:

м. «Фрунзенская», Комсомольский пр-т, д. 28 (здание
Московского дворца молодежи), вход со стороны
Детского парка;
тел.: (499) 685-12-47, (916) 877-06-84

Москва. Фирменный магазин медицинской литературы

ТД «Медкнигасервис» (выставка-продажа);
м. «Новокузнецкая», ул. Садовническая, 9, стр. 4;
тел.: (495) 228-09-74, 921-39-07 (доб. 139)

Москва. Фирменный магазин медицинской литературы

ТД «Медкнигасервис»;
ул. Островитянова, 1
(основной корпус РГМУ);
тел. (495) 434-55-29

Москва. Дом книги «Молодая гвардия»:

ул. Б. Полянка, 28, стр. 1;
тел.: (495) 780-33-70, 238-50-01

Москва. Торговый дом «Библиоглобус»:

ул. Мясницкая, 6/3, стр. 1;
тел. (495) 781-19-00;
факс (495) 628-87-58

**Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»
вы можете приобрести у следующих региональных представителей:**

Мурманск. «Глобус»:
183036, Театральный бульвар, 8;
тел. (8152) 47-39-96

Нижний Новгород. «Дом книги»:
603098, ул. Советская, д. 14;
тел.: (831) 246-22-92, 246-22-73, 277-52-07;
e-mail: kniga@kis.ru

Нижний Новгород. ЧП Толстолютова Г.А.:
а/я 101;
тел. (831) 239-11-33

Пенза. «Текст»:
440028, ул. Циолковского, 20;
тел. (8412) 49-84-80
e-mail: tekst@ura.ru

Пермь. «Лира-2»:
ул. Леонова, 10А;
тел.: (3422) 26-66-91, 26-44-10;
факс (3422) 26-20-91

Петрозаводск. «Книги для Вас»:
185035, пр-т Ленина, 38;
тел. (8142) 76-38-99

Пятигорск. «Твоя книга»:
ул. Береговая, 14;
тел.: (8793) 39-02-54, 39-02-53

Ростов-на-Дону. «Дом книги»:
344082, Большая Садовая, 41;
тел. (863) 240-80-40;
e-mail: rskniga@aaanet.ru

Ростов-на-Дону. «Азбука»:
ул. Социалистическая, 58;
тел.: (8632) 63-63-88, 99-90-66

Рязань. Супермаркет «Книги»:
Московское ш., 5А,
ТД «БАРС-1»;
тел. (4912) 93-29-54

Санкт-Петербург. «Санкт-Петербургский дом книги»:
Невский пр-т, 28;
тел.: (812) 318-49-15, 312-01-84

Санкт-Петербург. МАПО (книжный киоск):
ул. Кирочная, 41

Санкт-Петербург. СПбГМА им. И.И. Мечникова
(книжный киоск): Пискаревский пр-т, 47/1;
тел. (901) 310-31-88

Санкт-Петербург. ИП Кузьменок И.В.
(медицинская и ветеринарная литература):
ДК им. Крупской, 2-й этаж, место № 54, № 80;
Тел. (962) 708-77-64 (место № 54)
Тел. (911) 24-22-54 (место № 80)
<http://krupaspb.ru/uchastniki/>;
e-mail: personal@medkniga.html

Санкт-Петербург. «Медицинская литература на Боткинской, 3»:
ул. Боткинская, д. 3 (ТК «У метро», помещение 203);
тел.: (921) 927-27-37, (905) 259-85-84

Саранск. «Книжный мир»:
430004, г. Саранск, Советская ул., 33
тел. (8342) 47-65-83

Саратов. «Канцелярия»:
410002, ул. Чернышевского, 184;
тел. (8452) 29-22-92

Саратов. «Стержень»:
ул. Валовая, 92;
тел.: (8452) 23-46-44;
факс: (8452) 23-56-99

Смоленск. СГМА, «Пульс»:
ул. Крупской, 28;
тел.: (4812) 31-09-25

Ставрополь. «Книжный остров»:
ул. 50 лет ВЛКСМ, 18Б;
тел.: (8652) 55-14-18, 55-06-32

Ставрополь. «Мир Знаний»:
355000, ул. Лермонтова, 191, к. 43;
тел. (8652) 24-28-77;
e-mail: mz@kavkazinterpress.ru

Сыктывкар. «Книга за книгой»:
167000, ул. Чернова, 10;
тел.: (8212) 57-93-01, 44-10-62

Томск. «Книжный бизнес»:
пр. Ленина, 24;
тел./факс (3822) 56-46-15

Тюмень. «Знание»:
625000, ул. Володарского, 34;
тел.: (3452) 46-28-70, 46-83-84, 97-32-44;
e-mail: znanietm@mail.ru

Ульяновск. ИП Крикова Р.А.:
ул. 3-го Интернационала, 7;
тел.: (8422) 46-36-59, 8 (927) 800-77-33

Уфа. Сахаутдинов Р.Г.:
ул. Рязанская, 66;
тел.: (3472) 37-87-93, 56-29-06, 56-53-23,
56-52-86, 8 (917) 342-51-63

Хабаровск. «Деловая книга»:
ул. Промышленная, 20Д, Д1;
тел.: (4212) 45-06-65, 46-95-31,
45-06-64

Чебоксары. Библиотечный коллектор
Республики Чувашия:
ул. Петрова, 7;
тел.: (8352) 62-15-67, 62-03-70

Челябинск. «Челябинский дом книги»:
454080, пр. Ленина, 68;
тел. (351) 263-22-78;
e-mail: cheldk@yandex.ru

Челябинск. ЧП Луговых А.Ю., Челябинская ГМА
(главный корпус, 1-й этаж):
ул. Воровского, 64;
тел.: (351) 775-77-47, (912) 895-26-36

Якутск. «Книжный маркет»:
ул. Ярославского, 16/1;
тел.: (4112) 36-62-47, 49-12-69;
ул. П. Алексеева, 77;
тел.: (4112) 32-40-74

ГДЕ И КАК КУПИТЬ КНИГИ

Оптовые продажи

Продажи вузам, крупный опт

Т./ф.: (495) 921-39-07, (495) 662-91-32, 8 (916) 876-90-59. e-mail: iragor@geotar.ru

Прямые продажи

Т./ф.: (495) 228-09-74, 8 (915) 313-30-23, (495) 921-39-07

Продажи училищам и колледжам — доб. 207,
продажи библиотекам, бибколлекторам, НИИ — доб. 113,
продажи учебным центрам, ЛПУ и другим организациям — доб. 209
e-mail: bookpost@geotar.ru

Интернет-магазин: www.medknigaservis.ru

Фирменные магазины «МЕДБУК» (г. Москва)

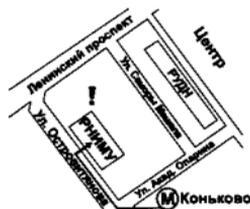
м. «Фрунзенская»,
Комсомольский просп., д. 28
(Московский дворец молодежи,
вход со стороны Детского парка)
Тел.: 8 (916) 877-06-84,
(499) 685-12-47



м. «Цветной бульвар»
ул. Садовая-Самотечная, д. 15/1
Тел.: (495) 608-66-97,
8 (985) 387-14-57



м. «Коньково»,
м. «Юго-Западная»,
ул. Островитянова, д. 1
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный
корпус, студенческий вход, налево)
Тел.: (495) 434-55-29



м. «Новокuzнецкая»
ул. Садовническая, д. 9, стр. 4
Тел.: (495) 228-09-74,
(495) 921-39-07 (доб. 139, 226)



Фирменный магазин «Медкнига» (г. Казань)

ул. Бутлерова, д. 31. Тел./факс: 8 (843) 238-8-239, 8-906-111-02-68, e-mail: gafurova@mail.ru

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов,
руководств для врачей, переводных изданий

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.

Тел. 8 (495) 921 39-07

Научно-практическое издание

**Прилепская Вера Николаевна,
Яглов Владимир Викторович**

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА**

№ - 10 3671

Подписано в печать 26.11.2013. Формат 84×108¹/₃₂.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 3,5 п.л.
Тираж 1000 экз. Заказ № 8473.

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.
E-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в типографии «Буки Веди»,
105066, Москва, ул. Новорязанская, д. 38, стр. 1, пом. IV.

ISBN 978-5-9704-2921-1



9 785970 429211 >