

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

**КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ,
ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ СЕКЦИОННЫЙ КУРС**

Тема лекции: ЭНДОГЕННЫЕ ПИГМЕНТАЦИИ

Зав. курсом патологической анатомии:

Турсунов А.А.

Ташкент - 2009

План лекции:

1. Смешанные дистрофии, классификация смешанных дистрофий.
2. Гемоглобиногенные пигменты.
3. Протеиногенные пигменты.
4. Липидогенные пигменты.
5. Нарушение обмена нуклеопротеидов. Особенности детского возраста.

Цель лекции: Научиться определять причины, меняющие развитие и функциональное значение смешанных дистрофий, а также отличать смешанные дистрофии от других патологических процессов на основании их морфологической характеристики.

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

Эндогенные пигменты - окрашенные вещества различной химической природы, которые синтезируются в самом организме, придавая органам и тканям различную окраску. По своей структуре они являются *хромопротеидами* (от греч. *chroma* - цвет, окраска + протеиды), т.е. окрашенными белками. Хромопротеиды широко распространены в живой природе и выполняют разнообразнейшие биологические функции: перенос и депонирование кислорода для осуществления окислительно-восстановительных процессов в клетках, в том числе и дыхания (гемоглобин, цитохромы, миоглобин, липофусцин), рецепция света и защита от действия ультрафиолетового излучения (меланин), синтез биологически активных веществ (пигмент гранул энтерохромаффинных клеток) секретов (желчь), доставка и регуляция обмена микроэлементов (церулоплазмин, ферритин, гемосидерин), витаминов (липохромы) и др.

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

- гемоглобиногенные, представляющие собой различные производные гемоглобина;
- протеиногенные, или тирозиногенные, связанные с обменом тирозина;
- липидогенные, или липопигменты, образующиеся при обмене жиров.

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

количество пигмента. Оно может быть увеличено или, наоборот, уменьшено вплоть до полного исчезновения;

распространенность процесса (общий или местный характер процесса);

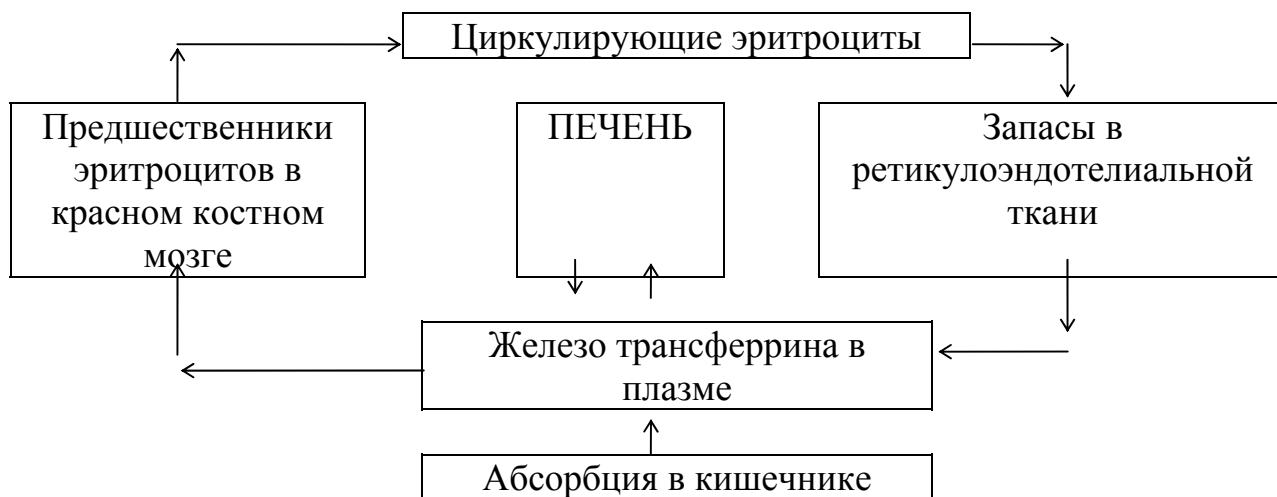
характер наследования. Этиологические факторы, вызывающие нарушение обмена хромопротеидов, являются генетически обусловленными или же приобретаются в течение жизни; в связи с этим различают

наследственные и приобретенные нарушения обмена пигментов.

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

Гемоглобиногенные пигменты получили свое наименование вследствие того, что их образование связано с метаболизмом гемоглобина. При этом часть пигментов образуется в физиологических условиях. Это гемосидерин, ферритин и билирубин. Часть пигментов - гематоидин, гематины и порфирин, образуются только в условиях патологии. Некоторые из этих пигментов (ферритин, гемосидерин) синтезируются, помимо гемоглобина, из железа. Всасывающегося в кишечнике (схема 8). Поэтому определение «гемоглобиногенные пигменты» является для них весьма условным.

Схема 8. Циклы железа в организме



Гемоглобин - хромопротеид, который в качестве простетической группы содержит железопорфириновый комплекс гем. Белковая часть молекулы гемоглобина состоит из двух пар полипептидных (α и β) цепей. Содержащих по 140 аминокислот. Своим огромным значением гемоглобин

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

Ферритин - железопротеид, содержащий белок апоферритин и трехвалентный атом железа в составе фосфатного гидроксида. Ферритин неоднороден, известно до 20 изоферритинов. Это разнообразие обусловлено различием вариантов входящего в его состав апоферритина (H-, L- и HL-субъединицы), различием способов происхождения пигмента («анаболический» - из железа, всасывающегося в кишечнике, «катаболический» - из железа гемолизированных эритроцитов), разной локализацией (в сыворотке крови - HL-ферритин, в печени и селезенке - L-ферритин). Наконец, важное значение имеет кислород: ферритин синтезируется из двухвалентного железа в присутствии кислорода и содержит много SS-групп. При гипоксии образуется SH-ферритин, обладающий вазопаралитическим действием. Значение ферритина трудно переоценить. Он является главным участником метаболизма железа. Известно, что свободным атомы железа токсичны для организма. Именно в форме ферритина депонируется железо (до 30%, хотя расходуется только 0,1%). Ферритин содержится практически во всех органах и тканях и является акцептором железа в клетках, которые в нем нуждаются (эритробласты). Он также осуществляет перенос железа в кишечнике и плаценте, т.е. является медиатором при соединении железа с трансферрином и в переносе его от матери к плоду.

Ферритин выявляют в тканях с помощью сульфата кадмия по методу Ключкова, а также иммуногистохимически с использованием специфических антисывороток. На практике чаще всего используется гистохимический метод - реакция образования берлинской лазури (железистосинеродистое

железо) или реакции Перльса - реакция на выявление солей оксида железа (III) с помощью железосингеродистого калия и хлороводородной (соляной) кислоты.

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

Билирубин - конечный продукт гемолиза. Билирубин образуется, когда от гемоглобина отщепляется гем, а затем от гема отщепляется железо и разворачивается тетрапиррольное кольцо. Этот процесс начинается в клетках ретикуломакрофагальной системы костного мозга, селезенки, лимфатических узлов и печени. Затем продукт, соединяясь с альбумином, с током крови поступает в печень. В печени синтез пигмента завершается - гепатоциты, обладая специфическими рецепторами, захватывают его и с помощью ферментов специфической глюкуронилтрансферазной системы осуществляют его конъюгацию. Конъюгаты билирубина поступают в желчные капилляры. Таким образом, билирубин становится основным пигментом желчи.

Обычно билирубин находится в виде кристаллов красновато-желтого цвета. Он легко окисляется, образуя при этом продукты различного цвета.

Именно это происходит при выявлении его по методу Гмелина - при окислении его азотной кислотой образуются продукты сначала зеленого, а затем синего или пурпурного цвета.

В патологии детского возраста особенно в период новорожденности большое значение имеет нарушение обмена желтого пигмента билирубина. Деление желтух по характеру гипербилирубинемии на 3 основных типа:

1. с повышением в крови непрямого билирубина
2. с повышением в крови прямого билирубина
3. смешанного типа

К первому типу желтух относятся все виды желтух, при которых обмен билирубина нарушен на каком-либо из первых 3-х этапов этого обмена. Непрямой билирубин не растворяется в воде, с мочой не выделяется, растворяется в липидах, в больших концентрациях обладает токсическим действием, что особенно сказывается на тканях головного мозга, богатых липидами. Если концентрация его превышает 20-25 мг %, развивается ядерная желтуха - наступает гибель ганглиозных клеток ядер головного мозга. Дети либо погибают, либо остаются жить с тяжелыми последствиями билирубиновой энцефалопатии. К этому виду желтух относятся: гемолитические желтухи, доброкачественная семейная негемолитическая желтуха Жильбера-Ларабуле, желтухи, при которых нарушена конъюгация билирубина, либо с постоянной недостаточностью глюкуронил трансферазы, (например, физиологическая желтуха новорожденных - временный недостаток или семейная негемолитическая желтуха Криглера-Наджара постоянный).

Ко второму типу желтух относятся желтухи с разрушенным обменом на 4 и 5 этапах. Прямой билирубин растворяется в воде и не растворяется в липидах, выделяется с мочой токсическим действием не обладает. Примером нарушения экскреции из печеночной клетки прямого билирубина в желчные капилляры (4 этап) является врожденная семейная желтуха Дубина-Джотта, а также желтухи, связанные с нарушением выведения прямого билирубина из печеночной доли в желчные ходы - атрезии и агнезии внутренние

внепеченочные желчных ходов. При этом наблюдается особенно интенсивная окраска слизистых оболочек и кожных покровов, кал обесцвечен, моча темная.

В лечении наблюдаются желчные стазы с интенсивным прокрашиванием ее паренхимы и постепенно развивается милиарный цирроз.

К третьему смешанному типу желтух относятся с комбинированными нарушениями обмена билирубина на разных его этапах. Это желтухи, возникающие при инфекционных гепатитах.

Протенногенным пигментам относятся меланин, адrenoхром и пигмент гранул энтерохромаффинных клеток.

Гематоидин - пигмент, не содержащий железа. По химической структуре близок к билирубину и также дает положительную реакцию Гмелина. Гематоидин формирует ярко-оранжевые кристаллы в виде ромбических пластинок, иголок или зерен. Образуется при распаде эритроцитов и гемоглобина, как и гемосидерин, внутриклеточно, но в клетках не остается при гибели оказывается свободно лежащим среди некротических масс.

Гематины образуются при гидролизе оксигемоглобина и представляют собой окисленную форму гема, содержащую трехвалентный атом железа в связанном состоянии. Имеют вид темно-коричневых кристаллов или зерен. К гематинам относят малярийный пигмент (гемомеланин), солянокислый гематин и формалиновый пигмент.

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

Солянокислый гематин (гемин) образуется исключительно в желудке при взаимодействии гемоглобина, ферментов желудочного сока и соляной кислоты. Пигмент откладывается в виде ромбовидных или игловидных

кристаллов.

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

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

Нарушения обмена гемоглобиногенных пигментов

Гемосидероз

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

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

селезенки. Костного мозга, лимфатически узлов, печени. Кроме того, сидеробластами становятся эпителиальные клетки печени, потовых и слюнных желез, легких, почек. Микроскопически в них выявляются гранулы бурого цвета. Внешний вид органов характерен: они приобретают ржавый оттенок. В далеко зашедших случаях гемосидерин накапливается и в строме органов, и в стенках сосудов. Появляется большое количество сидерофагов, которые не успевают утилизировать гемосидерин, загружающий межклеточное вещество. Одновременно накапливаются «катаболический» ферритин и билирубин. Появляющийся в таком большом количестве, что печень не успевает его утилизировать, и развивается гемолитическая желтуха.

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

В клинике большое значение имеет гемосидероз легких, который развивается в результате хронического венозного застоя у больных с заболеваниями сердца на стадии декомпенсации (пороки сердца, кардиосклероз и др.). В легких развиваются многочисленные диапедезные кровоизлияния, в клетках альвеолярного эпителия и в гистиоцитах синтезируются гемосидерин и ферритин. Сидеробласты и сидерофаги «заболачивают» полости альвеол, гипоксия нарастает и в этих условиях

синтезироваться SH-ферритин, обладающий, как было сказано выше, вазопаралитическим действием. Это приводит к еще большему повышению сосудистой проницаемости, нарастанию диапедеза и соответственно накоплению гемосидерина и SH-ферритина. Порочный круг замыкается, и у больных развивается ферритиновый коллапс или шок. Гипоксия, помимо того, стимулирует коллагеносинтетическую активность фибробластов - в легких нарастает склероз, они становятся плотными на ощупь и бурыми за счет накопления гемосидерина. Подобные изменения принято называть «бурая индурация легких» (от лат. Induratio - затверждение, уплотнение). Сидеробласты и сидерофаги нередко обнаруживают в мокроте, которой они придают ржавый оттенок. В таких случаях их называют клетками сердечных пороков.

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

Гемохроматоз - избыточное накопление гемосидерина, обусловленное нарушением всасывания пищевого железа в тонкой кишке. Таким образом, сущностью гемохроматоза является избыточное содержание гемосидерина,

являющегося полимером анаболического ферритина. В то же время морфологически гемохроматоз и общий гемосидероз имеют много общего. Различают гемохроматоз первичный (идиопатический гемохроматоз) и вторичный (сидероз, гемосидероз).

Первичный гемохроматоз. Это самостоятельное заболевание из группы тезауризмозов (наследственные болезни накопления), обусловленное дефектом ферментов. Обеспечивающих всасывание железа в тонкой кишке. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Всасывание пищевого железа повышено и количество его (обмен железа в эритроцитах не нарушен) возрастает в десятку раз. Развивается гемосидероз печени, поджелудочной железы, слюнных и потовых желез, сетчатки глаза, кожи, миокарда, слизистой оболочки кишечника и синовиальных оболочек. Одновременно в органах накапливается ферритин, а в коже и сетчатке глаза - меланин. Классическая триада симптомов первичного гемохроматоза - *бронзовая окраска кожи, сахарный диабет (бронзовый диабет) и пигментный цирроз печени.* Нарушение обмена меланина связывают с поражением эндокринных желез, участвующих в процессе синтеза меланина. Особенно резко изменяется печень - она приобретает темно-коричневую окраску, плотная на ощупь, с мелкобугристой поверхностью; микроскопически во всех ее клетках (гепатоцитах, звездчатых ретикулоэндотелиоцитах, гистиоцитах портальных трактов, в эндотелии сосудов в эпителии желчных капилляров) видно отложение гемосидерина. Отмечаются разрастание соединительной ткани и формирование цирроза печени. Иногда гемосидерин откладывается в кардиомиоцитах и развивается «пигментная кардиомиопатия», приводящая к смерти от сердечной недостаточности.

Вторичный гемохроматоз. Развивается в случае приобретенной недостаточности ферментных систем, обеспечивающих всасывание и метаболизм пищевого железа. Подобная ситуация возникает при избыточном поступлении железа с пищей (прием железосодержащих препаратов),

алкоголизме, повторных перевязках крови, после резекции желудка и при гемоглобинопатиях - наследственных заболеваниях, при которых нарушается синтез гема (сидероахрестическая анемия) или глобина (талассемия). В случае вторичного гемохроматоза имеет место двоякий генез нарушения обмена железа: оно накапливается и в сыворотке, и в депо. Типичными являются поражение печени (цирроз), поджелудочной железы (сахарный диабет), сердечной мышцы, что, как правило, оказывается фатальным - больные погибают от сердечной недостаточности.

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

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

Печеночная (паренхиматозная) желтуха. Возникает при заболеваниях печени (гепатиты острые и хронические, гепатозы, в том

и зубы в коричневый цвет. Обычно развиваются гемолитическая анемия, поражаются нервная система и желудочно-кишечный тракт. При печеночной форме порфирии печень увеличивается, становится сероватого или голубовато-коричневого цвета. В гепатоцитах картина жировой дистрофии, выявляются зёрна гемосидерина; отмечается характерное для порфиринов свечение при исследовании в люминесцентном микроскопе.

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

К протеиногенным (тирозиногенным) пигментам относят меланин, пигмент гранул энтерохромаффинных клеток, адренохром и пигмент охроноза.

Меланин - пигмент буровато-черного цвета, окрашивающий кожу, волосы, глаза. Синтез его происходит в клетках, называемых меланоцитами, в специализированных органеллах-премеланосомах и меланосомах. **Меланоциты** - это клетки нейроэктодермального происхождения. Которые находятся в базальном слое эпидермиса, дерме, сетчатке и радужной оболочке глаз, в мягких мозговых оболочках. Меланоциты образуются из меланобластов, которые мигрируют из нервного гребешка в процессе развития зародыша.

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

Меланогенез регулируется нервной системой и эндокринными железами. Его стимулируют медиаторы симпатической части вегетативной

нервной системы, меланоцитстимулирующий гормон гипофиза, АКТГ, половые гормоны, а тормозят мелатонин и медиаторы парасимпатической части вегетативной нервной системы. Синтез меланина значительно усиливается под влиянием ультрафиолетового облучения.

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

К общим нарушениям обмена меланина относится врожденный меланобластоз - редкое врожденное заболевание, при котором имеется нарушение развития энтодермы с генерализованной пролиферацией невусных меланообразующих клеток в коже и оболочках головного мозга. На коже могут быть гигантские невусы, занимающие иногда большую часть туловища и конечностей; или единичные, или множественные родимые пятна, разбросанные на коже. В мягких мозговых оболочках идет пролиферация невусных клеток с образованием меланина. В веществе мозга имеются перивалкуляторные скопления меланофоров. Дети погибают от поражения головного мозга.

К врожденным распространенным нарушениям относится альбинизм. У новорожденных и детей грудного возраста, кроме пигментных невусов, встречаются монгольские пятна, которые наблюдаются у 89: детей монгольской расы, у европейских детей они бывают редко, причем только у лиц с черными глазами и усиленной пигментацией кожи. Монгольские пятна располагаются в области крестца, серо-синего или аспидного цвета, плоские к 3-4 летнему возрасту, как правило, исчезают. Окраска пятен зависит от очагового скопления меланобластов в глубоких слоях дермы.

Монгольские пятна- это наследственная врожденная энтопия меланобластов, которые в норме располагаются только в эпидермисе.

К очаговым приобретенным депигментациям относится:

1. витилиго в основе которого лежат вегетативные и эндокринные

нарушения.

2. лейкодерма-депигментация после ожогов, ранений, радиции связана с полным выпадением меланосинтеза.
3. меланоз толстой кишки встречается у людей, страдающих хроническим запором. Избыточное образование меланина происходит в клетках стромы слизистой оболочки толстой кишки.

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

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

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

Нарушения обмена протеиногенных пигментов

Нарушения обмена меланина

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

Распротранный гипермеланоз (меланодермия). Чаще всего бывает приобретенным и развивается при поражении надпочечников. Особенно ярко меланодермия выглядит при аддисоновой (бронзовой) болезни. Это заболевание характеризуется двусторонним поражением коры надпочечников и прекращением или уменьшением продукции гормонов коры надпочечников (акортицизм или гипoadренокортицизм). Наиболее частой его причиной является туберкулез (до 85%) в результате гематогенной диссеминации, двусторонние опухоли (обычно метастазы рака), амилоидоз или аутоиммунное поражение. Гиперпигментация обусловлена усилением синтеза АКТГ, который, как известно, обладает меланостимулирующим действием, и меланоцитостимулирующего гормона (содержание этих двух гормонов гипофиза в крови больных аддисоновой болезнью повышено). Не исключено, что при снижении синтеза адреналина, который имеет с меланином общие промежуточные продукты обмена (в частности, ДОФА), усиливается секреция ДОФА-оксидазы и соответственно меланина. Однако этому механизму придают второстепенное значение.

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

Помимо аддисоновой болезни, меланодермия встречается при других эндокринных расстройствах (гипогонадизм, гипопитуитаризм, болезнь Иценко - Кушинга, обусловленная двусторонней адреналэлектомией), авитаминозах (цинга, пеллагра), кахексии, некоторых интоксикациях

(углеводороды). Выраженная гиперпигментация возникает при гемохроматозе, который (см. ранее). сопровождается генерализованным поражением эндокринных желез.

Распространенный врожденный гипермеланоз наблюдается при *пигментной ксеродерме* (от греч. херох - сухой + derma - кожа). Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, при котором отсутствует или резко снижена секреция эндонуклеазы-фермента, участвующего в устранении повреждений при ультрафиолетовом облучении. Заболевание характеризуется повышенной чувствительностью к ультрафиолетовым лучам и начинается с воспалительной реакции по типу солнечной эритемы на открытых участках тела с последующей пигментацией в виде веснушек. При микроскопии в этой стадии видны гиперкератоз, отек дермы, незначительное увеличение количества меланина. Но поздних стадиях в коже видны многочисленные телеангиэктазии, очаги атрофически разнообразных очертаний в чешуйки, бородавчатые разрастания, трещины и язвы; выявляются выраженная атрофия эпидермиса, акантоз, резчайший гиперкератоз и отложение меланина. Атрофический процесс на коже может сочетаться с истончением кончика носа, ушных раковин, сужением отверстий носа и рта. Одновременно наблюдается фотофобия, слезотечение, потемнение и изъязвление роговицы. Очаги пигментной ксеродермы, особенно бородавчатой ее формы, склонны к малигнизации - развитию в них злокачественной опухоли (меланомы), поэтому заболевание относят к группе предмеланомных.

Acanthosis nigricans (от греч. akantha - шип и лат. Nigris - иметь темную окраску) - пигментная и сосочковая дистрофия кожи. Эта гиперпигментация кожи неизвестной этиологии протекает в двух формах - доброкачественной и злокачественной. Последнюю относят к группе параонкологических дерматозов, так как она предшествует или сочетается со злокачественными опухолями других локализаций. Проявляется симметрично расположенным ворсинчатыми и бородавчатыми ороговевшими разрастаниями аспидно-

черного цвета в области подмышечных впадин, шей, наружный половых органов, пахово-бедренных складок, заднего прохода. Возможны вегетации и на слизистых оболочках. Микроскопически выявляют гиперкератоз, акантоз, увеличение меланина в базальном слое эпидермиса и в дерме, папилломатоз, в шиповидном слое - митозы.

Местный гипермеланоз. Чаще является приобретенным и также чаще развивается на коже при эндокринных расстройствах - при аденомах гипофиза, гипертиреозе, опухолях яичника, при беременности и в случаях применения оральных контрацептивов. Изолированный характер носит описанный Ж.Крювелье (1829) меланоз толстой кишки, который развивается у пожилых и старых людей (в основном у женщин) с хроническими заболеваниями, сопровождающимися запорами. При меланозе толстой кишки в коричневый, - а в части случаев в черный цвет. При этом групповые фолликулы сохраняют обычную окраску. Микроскопически в собственной пластинке слизистой оболочки находят многочисленные макрофаги с включениями меланина от светло-желтого до черного цвета.

Меланоз Дюрея впервые описан Д.Гетчинсоном (1890). Представлен гладкими темными пигментированными образованиями с нечеткими контурами, размерами от 2 до 6 см, которые появляются у лиц пожилого возраста на коже туловища и лица. Пятна неравномерно окрашены - коричневые, серые, с участками синего и черного цвета. В них обнаруживают значительное утолщение эпителия за счет акантотических разрастаний, в базальном слое которых множество гиперпигментированных меланоцитов. Кроме кожи, встречается на слизистых оболочках носа, влагалища, прямой кишки, мочевого пузыря, бронхов. В 40% случаев завершается малигнизацией с развитием меланомы.

Лентиго - одиночные обычно эллипсовидной формы пятна угольно-черного цвета, четко отграниченные от окружающей ткани - также относятся к группе очаговых (местных) гипермеланозов приобретенного характера. Возникает на коже в любой области и характеризуются увеличенным

количеством меланоцитов в эпидермисе и в меньшей степени в дерме.

К местным гипермеланозам еще относят невус - порок развития, возникновение которого связывают с миграцией в эмбриональном периоде меланобластов из нейроектодермальной трубки в базальный слой эпидермиса, дерму и подкожную основу. Состоит из так называемых клеток. Пигментные пятна имеют различные размеры - от микроскопических до гигантских (20-25 см), различно и их число - от единичных до нескольких десятков. Они могут быть уже при рождении или возникают в течение жизни.

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

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

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

Местные гипомеланозы. К ним относят очаговые депигментированные участки на коже. Которые называются витилиго, или лейкодерма (от греч. leukos - белый, derma - кожа). Они возникают на коже в результате действия некоторых лекарственных (фурацилин) и химических (синтетические смолы) веществ, нервно-трофических (лепра, сифилис),

нейроэндокринных (сахарный диабет. Гипопаратиреоз) и аутоиммунных (Зоб Хасимото) факторов меланогенеза, а также после воспалительных и некротических процессов на коже. Количество, размеры и форма очагов бывают разные. При вторичном рецидивном сифилисе, например, описывают «ожерелье Венеры» - на коже задних, боковых и передних поверхностей шеи многочисленные округло-овальные депигментированные участки размером до копеечной монеты каждое.

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

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

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

крайне низка. Пигмент располагается вблизи или непосредственно внутри митохондрий.

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

Большое количество липофусцина находят в клетках различных органов и тканей при старении, кахексии, гипоксии, недостаточности в организме белков, витаминов, а также в клетках злокачественных опухолей. На протяжении многих лет считали, что липофусцин - это «пигмент старения», «свидетель старения клеточных мембран», поскольку он представляет агрегат метаболитов, которые должны быть выделены из клетки. Открытие в нем флавопротеидов и каротиноидов - веществ, активно участвующих в метаболизме клеток, выявление двух форм-стадий созревания позволило по-другому оценить его роль и значение. В настоящее время липофусцин относят к нормальным компонентам клетки, точнее - к разряду *клеточных органоидов*, гранулы его называют цитосомами, или каротиносомами, функцией его считают депонирование кислорода. В условиях дефицита кислорода (при гипоксии) он *обеспечивает процессы окисления*. Полагают, что увеличение количества липофусцина в клетке является адаптивным процессом, позволяющим ей нормально функционировать в условиях нарушения окислительных процессов.

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

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

Первичный (наследственный) липофусциноз. Характеризуется избирательным накоплением липофусцина в клетках одного органа или системы. Чаще других встречаются наследственные заболевания с поражением центральной нервной системы ЦНС).

Накопление липофусцина в клетках ЦНС наблюдают при нейрональных липофусцинозах, которые еще называют ювенильными цереброзидлипидозами. Заболевания относятся к болезням накопления (тезаурисмозам) с аутосомно-рецессивным типом наследования. При амавротической идиотии Тея - Сакса, например, нарушения метаболизма ганглиозидов связывают с отсутствием или резким снижением содержания фермента гексозаминидазы А. Морфологически в различных отделах и клетках нервной системы - ганглиозных. Глиальных, в эндотелиальных и перицитах, обнаруживают избыточное скопление липофусцина, баллонную дистрофию, генерализованный распад нервных клеток, в тяжелых случаях - демиелинизацию и разрушение аксонов, что носит вторичный характер в связи с накоплением липофусцина. Эти тяжелейшие морфологические изменения клинически проявляются нарастающим снижением интеллекта вплоть до идиотии, двигательными расстройствами (судороги, параличи, обездвиженность), расстройствами зрения вплоть до полной слепоты. Если заболевание проявляется в раннем детском возрасте (болезнь Бильшовского-Янского) или в возрасте 6-10 лет (юношеская форма Баттена -Шпильмейера - Фогта), то процесс быстро прогрессирует и заканчивается смертью на фоне выраженной идиотии. У взрослых (поздняя амавротическая идиотия Куфса) процесс затягивается на 10-15 лет, развиваются параличи, эпилептиформные припадки и органические изменения психики; слепота не возникает но прогноз тоже фатальный.

Накопление липофусцина возможно в печени. В этих случаях

развивается п и г м е н т н ы й г е п а т о з, или доброкачественная гипербилирубинемия. Эти заболевания связывают с генетически обусловленной недостаточностью ферментов, обеспечивающих захват и глюкуронизацию билирубина в гепатоцитах. Нарушение пигментного обмена выражается в преходящей желтухе. В то же время все остальные функции печеночной клетки не страдают. Различают пигментные гепатозы с конъюгированной и неконъюгированной гипербилиру-бинемией. Они проявляются рядом клинических синдромов - Жильбера, Дабина - Джонсона, Криглера - Найяра, Ротора и др. Причиной некоторых является недостаточности ферментов, например глюкуронилтрансферазы; при других механизм не изучен.

Вторичный липофуциноз. Развивается при гипоксин, когда увеличивается потребность в кислороде, в старости и при истощающих заболеваниях, когда выражены нарушения окислительных процессов и отсутствуют антиоксиданты, снижающие потребность тканей в кислороде. В этих случаях паренхиматозные органы уменьшаются в размерах, в них прогрессирует склероз, который усугубляется гипоксией, и липофуциноз - развивается бурая атрофия печени, миокарда, поперечнополосатой мускулатуры. При кахексии (алиментарной, церебральной и др) нарушается синтез окислительновосстановительных ферментов в цепи цитохромов, метаболизм клеток переключается на более «экономный» липофуциновый путь - развивается бурая атрофия органов. Насущной потребностью в окислительно-восстановительных ферментах, поставляемых липофуцином, можно объяснить накопление пигмента в клетках злокачественных опухолей, в которых, как известно, анаэробный гликолиз преобладает над тканевым дыханием.

Нуклеопротеиды построены из белка и нуклеиновых кислот- дНК и РНК. При нарушениях обмена нуклеопротеидов и избыточном образовании мочевой кислоты ее соли могут выпадать в тканях, что наблюдается при подагре, мочекаменной болезни и мочекишлом инфаркте.

Подагра (капкан для ног) характеризуется периодическим выпадением в суставах мочекислового натрия, что сопровождается болевым приступом, повышением содержания солей мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) и моче (гиперурикурия). Характерные зоны выпадения молей - синовиальные и хрящи мелких суставов рук и ног, голеностопных и коленных суставов, сухожилия и суставные сумки, хрящи ушных раковин. Различают первичный и вторичный подагры. При первичной подагре причина гиперурикемии неизвестна. Вторичная возникает при миелолейкозе, гемолитической анемии, злокачественных опухолях, сопровождающихся повышенным синтезом пуринов. При выпадении и отложении солей в тканях развиваются некротические процессы и демаркационная воспалительная реакция. Для воспалительного инфильтрата характерно наличие гигантских многоядерных инородных тел. В последующем в зоне демаркационного воспаления появляются фибробласты с разрастанием соединительной ткани вокруг суставов в ушных раковинах и других частях тела, что приводит к образованию подагрических шишек, деформация суставов. В почках мочевая кислота и соли мочекислового натрия выпадают в канальцах и собирательных трубочках, обтурируя их просвет. В последующем в почках развиваются вторичный воспалительный и атрофические изменения (подагрические почки). Развитие подагры связывают с врожденными нарушениями обмена веществ.

Мочекислый диатез относится к аномалии конституции, наблюдается у новорожденных и характеризуется нарушением обмена нуклеиновых кислот, нуклеотидов и пуриновых оснований, что приводит к накоплению в организме мочевой кислоты и ее солей со вторичным повреждением различных систем и органов. Наиболее часто встречается нефроулитиазобразование мочевых камней в результате отложения солей мочекислового аммония и мочекислового натрия в канальцах и собирательных трубочках мозгового вещества почек.

Уратная нефропатия и мочекислый нефроуритиаз - самые ранние

проявления моческислого диатеза. У детей раннего возраста уратная нефропатия проявляется вначале в виде лейкоцитурии, которая с прогрессированием патологического процесса сменяется гематурией и протеинурией, напоминая латентное течение хронического нефрита. У детей старшего возраста клинические синдромы нарастают и объединяются под названием уринопатии. Накопление мочевой кислоты в организме способствует развитию гипертонической болезни, артритов обменного характера, спондилеза мочекаменной болезни, ожирение, сахарный диабет.

ЛИТЕРАТУРА:

1. В.А.Алимов, З.З.Эгамбердиева. «Патологик анатомиядан кулланма». Ибн Сино нашриёти. - Тошкент, 1993 й.
2. Т.Б.Ивановская, А.В.Цинзерлинг. Патологическая анатомия. - М: Медицина, 1976 г.
3. Т.Е.Ивановская и Л.В.Леонова. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. В 2-х томах. - М: Медицина, 1989 г.
4. А.П.Магруппов. Хусусий патологик анатомиядан амалий машгулотлар учун льһланма. - Т: Медицина, 1965 й.
5. А.И.Струков. «Патологик анатомия»: ЁзССР, Тошкент: «Медицина нашриёти» - 1973 й.
6. А.И.Струков, В.А.Серов. «Патологическая анатомия»-М:Медицина,1985 г.
7. В.В.Серов, Н.Е.Ярыгин, В.С. Пауков. Атлас. «Патологическая анатомия». М. Медицина - 1986 г.
8. М.С.Абдуллаходжаева. «Основы патологии человека». Часть-1. Т. «Абу Али ибн Сино» - 1997 г.
9. М.С.Абдуллаходжаева. «Основы патологии человека». Часть-2. Т: «Абу Али ибн Сино» - 1997.