

О ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ ПРИ ГИПОВИТАМИНОЗЕ А

Проф. В. Г. Гаршин

Из кафедры патологической анатомии I ЛМИ и отдела патологической анатомии ВИЭМ

В 1942 и 1943 гг. в Ленинграде полиавитаминоз наблюдался очень часто. С гиповитаминозами мы встречались в сущности у каждого больного, попадавшего в наши больницы. Сочетание алиментарной дистрофии с авитаминозами и гиповитаминозами создавало очень сложные клинические картины, иногда трудно поддающиеся анализу. М. Д. Тушинский и его сотрудники сделали попытку на основании клинических явлений разложить эту сложную картину. Это, повидимому, относительно легко при тех авитаминозах, которые дают выраженные патофизиологические и, особенно, морфологические симптомы. При гиповитаминозах дело осложняется, особенно труден диагноз тех гиповитаминозов, симптомы которых выражены не резко. В первую очередь это относится к гиповитаминозу А. Авитаминоз А с резко выраженной ксерофтальмией и гемералопией встречался в Ленинграде редко. В противоположность этому такие изменения, как сухость и гиперкератоз кожи, сухость волос и исчезание волос, поперечные полосы на ногтях, потеря обоняния, бронхиты, бронхопневмонии, наблюдались часто. Повидимому, они нередко просматривались врачами. Больные не всегда обращают внимание на понижение остроты зрения, на нерезко выраженные степени гемералопии, и установить эти поражения удается лишь при подробном опросе и исследовании.

И. К. Михайловская могла установить гиповитаминоз А в очень большом числе случаев и доказать его *ex juvantibus*, применяя каротин, полученный из хвойного экстракта. Автор отмечает огромную распространенность таких проявлений недостаточности витамина А, как гемералопия, изменение кожи и волос, частота бронхитов и пневмоний, появление в моче в очень большом количестве клеток и пластов плоского эпителия. На своем большом и проверенном материале Михайловская не наблюдала ксерофтальмии ни разу.

Если бы авитаминоз А вызывал только перечисленные расстройства, быть может он и не заслуживал бы большого внимания, особенно на том фоне тяжелой алиментарной дистрофии, которую мы наблюдали зимой 1941/42 гг. Нужно думать, однако, что роль этого авитаминоза или гиповитаминоза была значительно больше. Общеизвестно снижение сопротивляемости организма инфекции при недостатке витамина А. Общеизвестно антиксерофтальмическое действие витамина А. Но и помимо этих известных поражений, авитаминоз А ведет, несомненно, к целому ряду других патологических явлений, еще недостаточно оцененных нами до сих пор. Характерным для авитаминоза А является снижение функции эпителиальной ткани. Сплошь да рядом об этом красноречиво говорят уже морфологические явления, как, например, изменения эпителия в щитовидной железе. Можно думать, что все секреторные процессы так или иначе нарушаются под влиянием недостатка витамина А. Мало изученной является та «наклонность к поносам», которую отмечают все авторы и которая указана, как сравнительно мало характерная, в «схеме клинических признаков гиповитаминозов», составленной С. М. Рыссом и М. Д. Ту-

шинским и утвержденной Ленгорздравотделом. Отрицать значение гиповитаминоза А в тех массовых заболеваниях «дистрофическими поносами» и дизентерией, которые наблюдались в 1942 г., вряд ли можно, особенно имея в виду упомянутое уже выше снижение сопротивляемости организма к инфекции при авитаминозе А. Это особенно важно для понимания патогенеза дизентерии.

Гиповитаминоз А, по моим личным наблюдениям на больных и на окружающих меня людях, проявился в Ленинграде раньше, чем цынга и пеллагра. И в значительной мере появление его совпало с распространением поносов, сменивших типичные для первых месяцев голода копро-стазы.

При определении гиповитаминоза А перед патологоанатомом стоят трудности не меньшие, а, быть может, значительно большие, чем перед клиницистом. Гемералопия не дает выраженного анатомического субстрата. Изменения кожи при пеллагре могут имитировать гиперкератозы при авитаминозе А, и наоборот. И перед патологоанатомом при анализе изменений на трупе дистрофика в отношении гиповитаминоза А стоят, как и всегда при вскрытиях, два основных вопроса — во-первых, диагностика недостатка витамина А и, во-вторых, установление субстрата клинической картины этого поражения.

Патолого-анатомические изменения при гиповитаминозе и авитаминозе А у человека изучены, как это показывает, например, сводка Eddy и Dalldorf, относящаяся к 1937 г., далеко недостаточно. Описания этих изменений относятся к тому же в основном к случаям выраженного авитаминоза А.

Подойти к изучению патолого-анатомических изменений при авитаминозе А и к оценке этих изменений можно, только учитывая экспериментальный материал. Еще до войны мною были поставлены исследования в этом направлении. Основной задачей этих исследований было изучение метаплазии эпителия при действии общих факторов. Эти исследования дают некоторую возможность подойти к выяснению если не патогенеза авитаминоза А, то во всяком случае морфогенеза изменений, характерных для этого авитаминоза. Мне кажется более рациональным выделить свои гистологические исследования в отдельную статью, рассмотрев при этом более подробно вопросы морфогенеза изменений при авитаминозе А.¹ Здесь же я использую только выводы своей экспериментальной работы.

Характерна для авитаминоза А, как известно, метаплазия различных видов эпителия в многослойный плоский. Английские авторы говорят о «кератинизации» эпителия. Естественно, что эта метаплазия особенно бросается в глаза на эпителиях, резко отличных по своему строению от многослойного плоского ороговевающего эпителия, и прежде всего при превращениях многорядного призматического эпителия трахеи и бронхов, затем далее — эпителия мочеотводящих путей, роговицы и конъюнктивы глаз. Естественно было в поисках за признаками авитаминоза обратиться к исследованию именно этих эпителиев. Я отбирал для своих исследований те трупы, по наружному осмотру и по истории болезни которых можно было заподозрить гиповитаминоз А, даже если он не был диагностирован клиницистами. Кроме того, в качестве контроля исследовались трупы и тех дистрофиков, у которых не было указаний на гиповитаминов А. От микроскопического исследования конъюнктивы и роговицы я скоро отказался, так как выяснилось, что уже простой осмотр исключал не только ксерофтальмию, но и вообще изменения эпителия, по крайней мере такие, которые были бы достаточно резки, чтобы можно было говорить о метаплазии или о достоверных стадиях развития ее.

¹ Гаршин, В. Г. Исследование генеза и морфологического значения метаплазии при авитаминозе А (в печати).

Точно так же очень мало дало мне и исследование мочеотводящих путей. Нередко наблюдал я утолщение переходного эпителия и даже картины, несколько напоминающие многослойный плоский эпителий. Но образование настоящего ороговевающего эпителия мне обнаружить не удалось. Очень может быть, что именно это утолщение эпителия лоханок, мочеточника и мочевого пузыря и, несомненно, связанное с ним обильное слущивание клеток объясняют появление в моче большого количества «шаровидных», «хвостатых» и плоских клеток эпителия, что так характерно для авитаминоза А (см., например, данные Михайловской).

По моим экспериментальным данным, метаплазия эпителия роговицы и мочеотводящих путей наступает позднее, чем метаплазия многорядного призматического эпителия дыхательных путей. Основное внимание мое было направлено поэтому на изучение эпителия трахеи и бронхов. Этот объект особенно важен и интересен потому, что при метаплазии многорядного призматического эпителия в многослойный плоский можно наблюдать самые ранние стадии процесса. Метаплазия эпителия никогда не бывает метаплазией прямой. Это всегда регенераторная метаплазия. И именно на многорядном призматическом эпителии дыхательных путей начальные стадии регенерации эпителия при сохранении целостности пласта его наблюдаются и устанавливаются гораздо отчетливее, чем на эпителии конъюнктивы или на эпителии мочеотводящих путей. Кстати сказать, постоянно цитируемые исследования гистогенеза и метаплазии при авитаминозе А, именно исследования Wolbach и Howe, проведены именно на этом эпителии. При своих исследованиях на трупном материале я находил различные стадии регенерации и развития метаплазии эпителия дыхательных путей. Только учитывая данные эксперимента, можно установить последовательность этих стадий и отношение их к развитию метаплазии, как это я уже показал в нескольких своих работах. При этом виде регенерации размножаются клетки базального слоя. Сначала эпителий сохраняет дифференцированные призматические клетки с ресничками, причем количество клеток базального слоя нарастает. Затем призматические клетки с ресничками слущиваются или, как удачно выразился Хлопин, «осыпаются», и эпителий принимает вид многослойного плоского неороговевающего. Я показал в одной из своих работ, что замену призматического мерцательного эпителия таким многослойным плоским неороговевающим нельзя трактовать как истинную метаплазию. Это только стадия регенерации, только известная фаза ее. Wolbach и Howe, несомненно, ошибаются, говоря о том, что многослойный плоский эпителий «подрывает» призматический эпителий трахеи и сполна отделяет его от мезенхимальной подстилки. Это накопление многослойного эпителия на месте прежнего многорядного призматического, это только фаза регенерации того же самого многорядного призматического эпителия. После этой фазы развитие может пойти, как показывает эксперимент, в двух направлениях: либо нормальным путем с последующей дифференцировкой клеток в призматические и образованием в конце концов нормального ресничного эпителия, либо путем метаплазии, причем поверхностные клетки эпителия уплощаются и в них появляются зерна кератогиалина. На трупном материале такого рода картины мне удавалось наблюдать в тех случаях, где были основания заподозрить и клинически гиповитаминоз А. Сопоставление этих случаев с данными эксперимента позволяет мне рассматривать появление метаплазии эпителия дыхательных путей как один из признаков гиповитаминоза А. Эксперимент указывает, что здесь метаплазия появляется раньше, чем в других эпителиях.

Я думаю, однако, что одного констатирования метаплазии мало для того, чтобы устанавливать гиповитаминоз в данном случае. Мы встречаем

иногда метаплазию в эпителии дыхательных путей, повидимому, и вне зависимости от гиповитаминоза или по крайней мере вне доказанной зависимости от него. Разрешение вопроса требует рассмотрения причин метаплазии, рассмотрения вопроса о том, почему при регенерации после фазы многослойного плоского неороговевающего эпителия дифференцировка идет не по нормальному, а по метапластическому пути. Именно наблюдение на трупном материале дает возможность разрешить этот вопрос. В случаях несомненного гиповитаминоза А мы, как правило, наблюдаем глубоко идущие дистрофические явления в слизистых железах трахеи и бронхов. Эти изменения бывают настолько глубокими, что можно не сомневаться в резком снижении секреции слизи, что, конечно, ведет к изменению условий существования нежного ресничного эпителия дыхательных путей, к высыханию его. А мы отчетливо знаем, что одной из важнейших причин метаплазии является именно изменение условий существования, а вместе с этим и изменение функции эпителия. Как показали эксперименты, дистрофические изменения в слизистых, слюнных, слезных и других железах являются в высокой степени характерными для авитаминоза А. Мысль о том, что высыхание эпителия конъюнктивы и роговицы глаза является результатом снижения секреции слезной железы, высказывалась не раз. Следует считать, что недостаточная секреция разрушенных слизистых желез трахеи и бронхов ведет к недостаточному увлажнению слизистой. Непосредственное воздействие атмосферного воздуха на не защищенный слизью эпителий ведет в конечном счете к развитию «кератинизации» его. Дистрофические изменения, вызванные недостатком витамина А, наблюдаются не только в слизистых железах трахеи и бронхов, но и в эпителии, выстилающем слизистую дыхательных путей, и именно они ведут к гибели ресничных клеток его, как это показывает изучение экспериментального и трупного материала.

Сопоставив все приведенные данные, следует считать, что процесс метаплазии многорядного призматического эпителия в многослойный плоский развивается следующим образом. Недостаток витамина А ведет к дистрофическим изменениям и в конце концов к гибели высокодифференцированных клеток как этого эпителия (призматических, ресничных), так и сецернирующих клеток слизистых желез трахеи и бронхов. При этом регенераторный процесс в эпителии, развивающийся как реакция на гибель дифференцированных клеток, не ведет, однако, к восстановлению нормального призматического эпителия, а идет метапластически в силу изменения условий существования эпителия (отсутствие увлажнения поверхности эпителия слизью) и приводит к развитию ороговевающего многослойного эпителия.

Экспериментальные исследования и изучение трупного материала позволяют установить, что метаплазию эпителия дыхательных путей в сочетании с дистрофическими изменениями в слизистых железах трахеи и бронхов можно рассматривать как характерный морфологический признак гиповитаминоза А, выступающий в достаточной мере отчетливо и при тех степенях гиповитаминоза, когда другие изменения еще не определены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolbach, S. B. and Howe, P. R. The Journal of exper. Med., v. 42, 1925.
2. Гаршин, В. Г. и Пигалов, И. А. Арх. биол. наук, т. XXXI, вып. I и Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 34, H. 6, 1931.
3. Гаршин, В. Г. Арх. биол. наук, т. 40, вып. 3; Acta de l'Union internationale contre le cancer, Vol. III, № 2, 1938; Acta medica URSS, 1939.
4. Михайловская, И. К. Доклад на межрайонной конференции врачей в Ленинграде 5/VIII 1943 г.
5. Тушинский, М. Д., Алешина, Ф. И. и Зейц, З. Р. Сб. «Работы ленинградских врачей за год Отечественной войны, вып. III, 1943.