

Министерство здравоохранения РСФСР  
ВТОРОЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ им. Н. И. ПИРОГОВА

---

ОСНОВНЫЕ ОБЩИЕ И ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ  
ПРОЯВЛЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ БОЛЕЗНЕЙ

**А К Т О В А Я  
Р Е Ч Ь**

Москва — 1968

Министерство здравоохранения РСФСР  
ВТОРОЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ им. Н. И. ПИРОГОВА

---

ОСНОВНЫЕ ОБЩИЕ И ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ  
ПРОЯВЛЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ БОЛЕЗНЕЙ  
(с точки зрения клинициста)

А К Т О В А Я  
Р Е Ч Ь

Герой Социалистического Труда, действительный член АМН СССР, профессор А. И. НЕСТЕРОВ.

Москва — 1968

---

В гуще постоянного напряженного труда и связанного с ним цейтнота, или в силу естественного, но подчас чрезмерного углубления в какую-либо специальную проблему, мы теряем возможность сосредоточенного размышления над большими залежами фактического материала и над его синтетической и критической оценкой. Тогда неизбежно просматриваются некоторые нарождающиеся новые направления, проблемы и точки роста современной науки.

В то же время у другой группы специалистов идет уже большая fuga исследований по некоторым другим проблемам, назревает увлечение, односторонность и некоторый отрыв от общих проблем медицины. Вероятно, к числу таких новых направлений современной медицины можно отнести проблему коллагеновых болезней или коллагенозов.

В самом кратком виде история развития этой проблемы может быть представлена следующим образом. Выдающийся французский патолог Биша (Bichat, 1801) к революционному в ту пору представлению о ткани, как совокупности клеток, призванных выполнять одну основную функцию, добавил понятие о соединительной ткани — со своими особыми функциями, хотя и связанной с паренхимой органа, но реагирующей в разных органах по своим специфическим закономерностям. Восемьдесят лет спустя Нейман (Neuman, 1880) впервые выявил микроскопическую картину фибриноидных изменений соединительной ткани, что В. Т. Талалаев и Ф. Клинге признали характерным для ревматизма у человека. Аллергический генез этих изменений был в основном раскрыт Ф. Клинге (F. Klinge). Талалаеву, несомненно, принадлежит заслуга микроскопического раскрытия трех основных фаз поражения соединительной ткани при ревматизме. В работах Ерепа (Jager, 1932), Рессле (Rössle, 1932), Мазуги и Е-Шу (Mazugi, Jä-Shu, 1938), Бэнкса (Benks, 1941) подтверждается идея связи фибриноидного изменения соединительной ткани и гиперергического воспаления как при ревматизме, так и при узелковом полиарте-

рите, облитерирующем тромбоангиите, склеродермии, дерматомиозите, красной волчанке.

Как это часто наблюдалось прежде и нередко встречается и в настоящее время, результаты гисто-морфологических исследований получили большое признание. Вероятно, поэтому в формировании представлений о сущности коллагеновых болезней неизменно учитываются работы Неймана, Клинге, Рессле, отчасти Талалаева и замалчиваются фундаментальные работы И. И. Мечникова и особенно А. А. Богомольца, создавшего, как известно, наиболее обоснованное учение о физиологической системе соединительной ткани и о ее особой роли в защитных функциях организма.

Выдающееся значение физико-химических изменений коллагена и эластина при минимальном участии клеточных элементов для развития ряда заболеваний подчеркнуто в работе Потрье (Potrje) «Патология коллагена и эластина» (1941). Этот автор, как бы заглядывая далеко вперед, подчеркнул, что соединительную ткань следует считать не какой-то инертной массой для механической опоры, а «самой гибкой, податливой, наиболее видоизменяемой, наиболее ковкой в организме».

Так была подготовлена научная и психологическая почва для проблемы коллагеновых болезней. Поэтому, когда в 1941 году американский патологоанатом Клемперер и его сотрудники Полэк и Бэр на основании изучения диссеминированной красной волчанки выдвинули положение о том, что морфологической основой этой болезни является поражение соединительной ткани прогрессирующего характера и распространяющегося не только на кожу, но и на различные висцеральные органы, например, сердце, почки, сосуды и др., а в 1942 г. эти авторы развили мысль о соединительной ткани, как биологической системе с собственной патологией, включающей, кроме красной волчанки, системную склеродермию и дерматомиозит, то эта точка зрения была воспринята с большим вниманием, интересом, увлечением, а вместе с тем и с серьезной критикой.

В ближайшие годы в группу коллагеновых болезней были включены также ревматизм, инфекционный неспецифический (эволютивный, ревматоидный) полиартрит и узелковый полиартериит.

Необходимо подчеркнуть, что за исключением ревматизма другие коллагеновые болезни, как инфекционный полиартрит, системная волчанка, системная склеродермия и узелковый полиартериит, имеют за последние десятилетия тенденцию к более широкому распространению.

В современной медицине нелегко найти другую, столь же трудную и запущенную проблему, как **проблема этиологии коллагеновых болезней**. В задачу моего доклада не входит изложение этой сложной проблемы, поэтому я ограничусь лишь несколькими принципиальными замечаниями и справками по данному поводу. Так, в отношении этиологии ревматизма, в происхождении которого основная роль приписывается бета-гемолитическому стрептококку группы А, остаются, по существу, открытыми вопросы известной триады Коха: 1) обязательного выделения из крови больных возбудителя болезни; 2) ответственность данной инфекции, т. е. стрептококка, за возникновение лишь одной определенной болезни и 3) воспроизведение в эксперименте болезни с помощью данного микроба.

Хотя по поводу этой триады Коха в настоящее время можно сделать ряд принципиальных возражений и даже отказаться от ее применения для подтверждения специфической инфекционной этиологии того или иного заболевания, например, пневмонии, дизентерии и др., однако остается бесспорным отсутствие убедительных объяснений заболеваний ревматизмом 2—3% лиц, перенесших стрептококковую носоглоточную инфекцию, и полное благополучие остальных 97—98% людей, также перенесших такую же инфекцию.

Потребовалось создание новой гипотезы аутоиммунного патогенеза ревматизма для объяснения отсутствия постоянной стрептококковой бактериемии при этой болезни, а также и для объяснения неудач экспериментального воспроизведения ревматизма.

Все это привело в конце концов к признанию того положения, которого придерживаются уже давно клиницисты, что ревматизм принадлежит к числу чисто человеческих болезней и поэтому они не воспроизводятся и не могут быть воспроизведены в полной мере в эксперименте.

При рассмотрении проблемы этиологии ревматизма для клинициста становится совершенно бесспорным, что как бы ни было велико значение первичного стрептококкового антигена, т. е. этиологического фактора — стрептококка, решающая роль в возникновении, течении и исходах болезни принадлежит не ему, а индивидуальной общей, иммунологической и органотканной реактивности человеческого организма (А. И. Нестеров, БМЭ, т. 28, 1962 г.). Таким образом, в данном вопросе точка зрения клинициста совпадает с основной идеей концепции И. В. Давыдовского о значении диалектического единства этиологического фактора и реактивности человеческого организма. Однако современному клиницисту представляется бесспорным положение о меняющейся эволютивной реактивности

не только человеческого организма, но и вирулентности этиологического фактора, причина чего, как правило, для нас остается неизвестной.

В последнее время возник целый комплекс работ, направленных, как полагают авторы, на марксистскую критику роли этиологического фактора вообще, в том числе и при коллагеновых болезнях. При этом элементарно поняты принципиальные позиции И. В. Давыдовского о проблеме причинности в медицине, как бы стимулировали такую фугу исследований. В итоге, наряду со здоровыми критическими замечаниями в адрес формального каузализма у некоторых авторов возникла путаница в понимании существа причинного фактора, в роли которого нередко стали выступать факторы патогенеза. В итоге на смену формальному каузализму незаметно для авторов выступает или вырастает формальный клон бернардовский кондиционализм. Так, следуя кондиционализму и дуализму Н. Д. Стражеско в понимании этиологии ревматизма, некоторые наши отечественные авторы стали говорить о монопатогенетичности и полиэтиологичности коллагеновых болезней. Они признают за аллергией основу патогенеза коллагеновых болезней, что в настоящее время не вызывает сомнений, и об этом мы скажем подробнее несколько ниже. Но некоторые из этих авторов готовы видеть «истинных зачинщиков» коллагеновых болезней в таких факторах, как травмы, простуда, инсоляция, аборт, роды, лекарственные препараты и т. д., хотя совершенно очевидно, что этим факторам принадлежит роль не более как провоцирующих, выявляющих и разрешающих факторов аллергии, подготовленной другими, пока еще скрытыми агентами. В этих условиях по существу любой стрессовый фактор, в том числе и простуда, и банальная инфекция, и травма, действующие в плане параллергии Морро-Келлера, могут вызвать клинические проявления аллергии и дать повод признать за ними роль «истинных зачинщиков» болезни. Однако клинический опыт современных ревматологов побуждает сохранять в этом вопросе меньше ортодоксальности и больше наблюдательности. Так, например, обстоятельное изучение причин рецидивов ревматизма приводит современных специалистов к заключению, что простуда, травма, операция, банальная инфекция не сами по себе оказываются провокаторами или зачинщиками рецидивов болезни; а выступают в роли таковых только тогда, когда они развивают свое действие на фоне скрыто протекающей персистирующей или предшествующей стрептококковой инфекции. Так, возникла современная рабочая гипотеза, что без стрептококка нет ни ревматизма, ни его рецидивов. Принятая во всем мире про-

филактика рецидивов ревматизма с помощью антибиотиков, которая неизменно ведет к снижению этих рецидивов, полностью подтверждает обоснованность данной гипотезы.

Развернувшаяся в последние годы критика формального каузализма, как уже говорилось выше, иногда перерастает в формальный кондиционализм, а иногда приводит авторов к позиции *Ignoratus et Ignorabimus*; она нередко дезориентирует простого врача в его практической деятельности, ибо очевидно, что если врачу неизвестны и не могут быть известны причины болезни, то неизвестны и бесперспективны методы ее профилактики. Более глубокое и конкретное, и я хотел бы это обстоятельство подчеркнуть, изучение этиологических факторов заболеваний, и в том числе коллагеновых болезней, на современном методическом уровне, хороший почин чему сделан И. В. Давыдовским, может вооружить теорию и практику современной медицины и тем самым предупредить опасные последствия наметившейся в наше время их недооценки.

Я полагаю, что нет надобности здесь останавливаться на концепции Селье о теории болезней адаптации, концепции кортизонной волны Хенча и других, которые могут лишь частично осветить некоторые стороны коллагеновых болезней, но не могут претендовать на раскрытие их этиологии.

Проблема патогенеза коллагеновых болезней до сих пор сохраняет значение ключевой позиции в теории данной группы болезней. Клиницисты на примере ревматических артритов и серозитов давно признали ведущую роль аллергии в патогенезе ревматизма. Позднее, а именно в 1913 году, Вейнтрауд (Weintraud) в более конкретной форме сформулировал это же положение, а затем Ф. Клинге, Д. Альперн, В. Т. Талалаев, Э. М. Гельштейн и сотр. в 40-х годах в эксперименте многократно подтвердили это положение. Несколько позднее ведущие советские интернисты М. П. Кончаловский, Н. Д. Стражеско и хирург Д. Д. Дитерикс и др. признали аллергический патогенез ревматизма как генеральную концепцию отечественных ученых.

Ряд моментов позволяет признать бесспорное значение аллергии в патогенезе всех коллагеновых болезней, что, естественно, их сближает, быть может даже роднит, но еще не объединяет, потому что само понятие аллергии вообще и аллергии при различных коллагеновых болезнях к данному моменту является не более как общим, в значительной мере условным, определением сложного иммунологического процесса, имеющего как некоторые общие черты, так и бесспорные, мы полагаем, принципиальные отличия.

Так, ревматический полиартрит, т. е. явно аллергический, синдром, равно как и инфекционный неспецифический поли-

артрит или полиартрит при системной волчанке и системной склеродермии, как по своему клинико-анатомическому выражению, так и по течению, по ответу на лечебные мероприятия и по исходу представляется клиницисту проявлением своего рода специфической аллергии — ревматической, ревматоидной, волчаночной или склеродермической. Так, ревматический полиартрит проносится над организмом больного, как летняя буря, с тяжелым, острым болевым синдромом, обездвижением и лихорадкой и исчезает бесследно, и только на небосклоне где-то остается тучка подозрений или симптомов надвигающейся новой, уже более опасной прозы — ревматического кардита. При инфектартрите — тот же аллергический синдром, но здесь по-иному складываются взаимоотношения, и болезнь напоминает прогрессирующее осеннее ненастье с заморозками и с угрозой обездвижения и инвалидизации больного; по-иному складываются взаимоотношения при волчаночном и склеродермическом артрите, также несомненно аллергических синдромах. По-существу, то же самое можно сказать и про такие проявления коллагенозной аллергии, как плеврит, перикардит, пневмонит, миокардит, нефрит и др.

Их клиническое оформление, течение, результаты лечения и исходы отражают специфику каждого заболевания, которая используется врачом сегодня для дифференциального диагноза коллагеновых болезней.

Эта клинико-анатомическая и клинико-иммунологическая специфика различных коллагеновых болезней дает клиницисту основания признать, что в структуре их аллергии, кроме упомянутых общих проявлений аллергии, заложены еще некоторые особые специфические или по крайней мере характерные особенности для каждого из этих страданий, которые до сих пор еще не раскрыты и не расшифрованы. Между тем клиника, клинический опыт и клиническое мышление явно опережают достижения теоретической ревматологии. Для клинициста, например, представляется очевидным, что эти особенности аллергии при различных коллагеновых болезнях отражают не только этиологическую (ревматизм) и патогенетическую (ревматизм, инфектарtrit, красная волчанка) сущность каждой коллагеновой болезни, но даже и клинико-анатомические их варианты и стадии развития болезни, как об этом можно судить, например, по изучению структуры аллергии при ревматизме.

А именно, отсутствие терапевтического эффекта при ревматическом полиартрите от применения пенициллина и яркий терапевтический эффект при этом же полиартрите от назначения различных неспецифических противоревматических препара-

тов, в том числе и стероидных гормонов, дают основание врачу признать, что в основе этого аллергического ревматического синдрома не лежит специфический стрептококковый аллерген, а действуют какие-то иные «ревматические» аллергены, вероятно уже аутоантигены, которые и создают особую картину болезни, ее течение и реакцию на средства и методы лечения и сближают эту аллергию с аллергией немедленного типа. На анафилактический характер аллергии при ревматическом полиартрите еще в 1932 г. указывал М. П. Кончаловский.

Мои уважаемые слушатели, конечно, хорошо осведомлены о том, что ответственными за выработку циркулирующих в сыворотке антител, т. е. за формирование аллергии немедленного типа, в настоящее время признаются плазматические клетки РЭС.

В 1942 г. Ландштейнер и Чейз (Landsteiner a. Chase, 1942) сообщили о новом типе аллергии замедленного типа, которая выявляется только через 10—30 часов после поступления в организм новых порций антигена; ответственными за формирование антител этого типа признаются уже лимфоидные элементы РЭС, стимулированные иммунологически активными антигенами. Считается, что при аллергии немедленного типа разрешающим моментом является встреча циркулирующих в крови антител с вновь поступившим антигеном, т. е. реакция антиген—антитело, а при аллергии замедленного типа—реакция между антигеном и сенсибилизированным лимфоидным элементом. Сравнительное изучение этих двух типов аллергии при ревматизме, как и при других коллагеновых болезнях, до сих пор по существу не производилось. На протяжении последних лет сотрудниками Института ревматизма и кафедры факультетской терапии 2-го МОЛГМИ предпринято изучение структуры аллергии при ревматизме—с учетом клинической формы заболевания, его течения и степени активности ревматического процесса.

С помощью реакции Штеффена исследовались циркулирующие антитела, антитела к сердечной ткани, которые, в согласии с наблюдениями В. И. Иоффе, могут расцениваться как показатель аллергии немедленного типа (при внутрикожном введении экстракта из сердечной ткани возникают быстро обратимые кожные реакции). При сопоставлении результатов изучения показателей пробы Штеффена у 57 больных ревматизмом, у 18 больных инфектарtritом, у 18 больных красной волчанкой, у 6 больных системной склеродермией, у 17 человек с инфекционно-аллергическим синдромом, у 6 больных с поражениями печени, у 4 с острым нефритом, у 15 больных с

явно неаллергическими другими заболеваниями и у 77 здоровых людей наличие циркулирующих антител к сердечной ткани, определялось примерно с одинаковой частотой не только при ревматизме, но и при других аллергических заболеваниях без поражения сердца и даже у ряда больных без клинических признаков аллергии вообще (гипертоническая болезнь, эндокринная дисфункция и др.). Принимая во внимание только что отмеченные результаты, а также и то, что у 53 из 57 больных ревматизмом был обнаружен активный ревмокардит и тем не менее у 13 из них эта проба выпала отрицательной, отсюда может быть сделан по крайней мере один основной вывод: результаты данной пробы не могут претендовать на установление патогенной роли циркулирующих аутоантител у больных ревматизмом, на чем настаивали Кавелли, Штеффен и Польцер, Райхолек и др.

Только что представленные наблюдения, как и результаты исследований других авторов, позволяют считать, что циркулирующие антитела — антитела при ревматизме — не специфичны для поражения сердца, а связаны с сенсбилизацией организма антигенами, общими для целого ряда различных тканей. Другими словами, эта проба не обнаруживает в крови больных с активным ревматизмом таких антител — аутоантител, которые обладали бы аутоагрессивным свойством и поэтому их можно с большим правом расценивать как спутников, а не как аггессоров при ревматическом процессе. При этом возникает и вопрос о том, насколько в методическом отношении проба Штеффена и подобные ей другие пробы могут отражать те изменения в иммунитете больного ревматизмом, на установление и трактовку которых они так часто претендуют. Ниже мы еще обратимся к этому вопросу.

Для изучения аллергии замедленного типа была использована следующая методика, разработанная в Институте ревматизма А. М. Борисовой; больному внутрикжно вводилось 0,2 мл простерилизованного сердечного экстракта, тканевого экстракта почек, экстракта скелетной мышцы и в качестве контроля — столько же человеческой сыворотки и физиологического раствора (при одинаковом количестве белка во всех этих жидкостях).

В качестве критерия этой пробы оценивалась площадь возникающего на месте инъекции инфильтрата, гиперемии и отека, которые, как это и характерно для аллергии замедленного типа, появлялись через 10—20—30 часов после инъекции. При анализе крови, взятой из участка инфильтрата, было отмечено отчетливое нарастание количества лимфоидных элементов. Согласно литературным данным, позднее развитие кожной

реакции на введение антигена и появление в инфильтрате лимфоидных элементов расцениваются как показатели аллергии замедленного типа. Максимальная площадь инфильтрата обнаруживалась у больных ревматизмом на введение сердечного экстракта и у почечных больных — на введение почечного экстракта. У здоровых людей и тот и другой экстракт кожных реакций не вызывает.

Максимальное количество положительных проб отмечено на внутрикожное введение экстрактов тканей цельного сердца у больных ревматизмом и у больных инфарктом миокарда. Заслуживает быть отмеченным, что с увеличением активности ревматизма возрастала и площадь инфильтрата, например, при III степени активности площадь инфильтрата превысила таковую же при I степени активности в два раза.

Показатели кожной пробы четко коррелировали и с выраженностью клинической картины кардита.

В динамических наблюдениях отмечено снижение и количества положительных проб и их выраженности при получении терапевтического эффекта в процессе лечения больных ревматизмом и, в частности, при применении стероидных гормонов.

Для того чтобы подтвердить участие лимфоцитов в развитии данного вида аллергии, была использована флюоресцентная методика Кунса. Из 12 больных ревматизмом, обследованных с помощью этой методики, клетки с ярко светящейся протоплазмой были получены у 9 больных, причем свечение было отмечено именно в лимфоцитах. При этом наибольшее количество флюоресцирующих лимфоцитов было обнаружено у 4 больных с ярко выраженной картиной ревмокардита.

Таким образом, приведенные наблюдения позволяют отметить при ревматизме аллергию замедленного типа, корреляцию ее выраженности с клинической картиной болезни (острая, подострая, беспрерывно- рецидивирующая), ее течением, ее активностью и с результатами лечения. Другими словами, аллергия этого типа характерна именно для ревматизма с его кардиальной органопатологией, и в этом смысле она может рассматриваться как специфическая ревматическая аллергия. Мы полагаем, что поэтому дальнейшее изучение этой аллергии и наблюдение за ее динамикой у больных ревматизмом в целях дифференциального диагноза коллагеновых заболеваний и их клинико-иммунологической характеристики заслуживают пристального внимания.

Некоторые авторы в результате главным образом экспериментальных исследований приходят к заключению, что именно сенсibilизированные лимфоциты, продуцирующие патогенные органоспецифические аутоантитела (Бернет, И. М.

Лямперт и др.), ответственны за развитие характерных органических и тканевых изменений при всех коллагеновых болезнях, т. е. что они имеют аутоагрессивный характер. Идея о роли аутоаллергического патогенеза ревматизма была выдвинута еще в 1937 г. в работах Брокмана и сотр., а затем в работах Кавелти (1945—1948 гг.), Штеффена (1955—1957 гг.) и др. авторов. В дальнейшем эта идея аутоиммунного или аутоагрессивного патогенеза стала распространяться и на все другие коллагеновые, а затем и неколлагеновые болезни: неспецифический язвенный колит, хронический нефрит, гепатит, а в последнее время — и на атеросклероз и даже гипертоническую болезнь.

Схематическая классификация так называемых аутоиммунных заболеваний перечисляет такие болезни, как тиреоидит, или болезнь Хашимота, острые энцефалопатии, идиопатическую болезнь Адиссона, полиневрит. При этом концепция аутоаллергического происхождения болезни неизменно интерпретируется как важнейшее достижение современной иммунопатологии и как своего рода критерий высокого научного понимания патогенеза перечисленных и других заболеваний.

В самое последнее время заболевания, связанные с поражением соединительной ткани, а именно: ревматизм, системная красная волчанка и инфектарthritis все чаще объединяются под общим понятием «аутоиммунных болезней». По мнению Джеральда Вейсмана (J. Weissmann, 1964), основанием для этой концепции служит обнаружение в крови иммунного фактора, направленного против аутологичной или гемологичной ткани, например, при обнаружении в крови больных ревматизмом антигенов против сердечной и скелетной мышцы (Каплан, Боланд (Caplan, Boland) и др., 1964), аутоантител против измененных гамма-глобулинов — ревматоидный фактор при инфектартрите; аутоантител против клеточных ядер и образование особых волчаночных клеток — при красной волчанке.

В эксперименте с помощью инъекции растворимого комплекса антиген — антитело воспроизводятся поражения почек, напоминающие таковые же при красной волчанке. Введение гетерологических лимфоцитов толерантным реципиентам вызывает развитие поражения во многих органах, в особенности в суставах, по типу реакции «трансплантат против хозяина». Все эти исследования трактуются на основе гипотезы, согласно которой у лиц с системным заболеванием соединительной ткани имеет место дефект развития или дефект созревания иммунокомпетентных клеток (М. Зиф (M. Ziff), 1961; В. Дамешек (W. Dameschec), Шварц, О. Блуд (Swartz, Blood), 1961; Дж. Бернет (J. Burnet), 1962). Эти клетки оказываются не в

состоянии различать «свое и чужое» и вследствие этого продуцируют циркулирующие антитела против нативных компонентов собственной ткани, т. е. против ткани «хозяина». Так, согласно концепции Каплана (Kaplan, 1964), первично вырабатываемые организмом антитела против стрептококка, вследствие перекрестной реакции с антигенами сердечной мышцы могут вызывать поражение уже здоровой сердечной мышцы. В самое последнее время Вайсманом, Хольманом (J. Weisman, Holmann) и др. создается альтернативная гипотеза, согласно которой образование аутоантител, по крайней мере циркулирующих антител, является нормальной реакцией на повреждение тканей и воспаление; при этом исходным является предположение, что в связи с разрушением оболочки лизосом освобождаются активные их энзимы, способные вести к денатурации нативных компонентов клетки или соединительной ткани. Факторами, которые могут вести к разрушению оболочки лизосом, могут являться травма, воспаление, воздействие стрептококковых антигенов и т. д. Возникающие в результате денатурации нативных компонентов клетки или соединительной ткани продукты денатурации могут индуцировать выработку циркулирующих антител в порядке нормального иммунологического ответа. Эти антитела, согласно данной гипотезе, могут реагировать не только с поврежденными компонентами тканей и клеток, но и с нормальными в антигенном отношении тканями. В противоположность аутоантителам, возникающим в организме при иммунизации тканевыми экстрактами и адьювантом Фрейнда, эти антитела направлены против специфических цитоплазматических субфракций, митохондрий, лизосом, рибосом или цитоплазмы различных органов.

По-видимому, у лиц с выраженными поражениями ткани или воспалительными процессами продуцируются аутоантитела, которые исчезают после устранения фактора, вызвавшего деструктивный процесс. Однако у больных ревматизмом отмечается длительная персистенция аутоантител, очевидно, вследствие непрерывно продолжающегося образования аутоантигенов, причиной чего может являться стрептококковая персистирующая или вновь возникающая инфекция.

В данном докладе я не имею возможности подвергать специальному рассмотрению существующие концепции патогенеза вообще и в частности концепции аутоиммунного происхождения коллагеновых болезней, что мы надеемся сделать в другом месте. Здесь же, вероятно, заслуживают быть подчеркнутыми несколько критических замечаний по этому поводу.

Так, ни одна из применявшихся до сих пор методик изучения аутоиммунного патогенеза коллагеновых болезней и подтверждения патогенной роли аутоантител не может быть признана безупречной и адекватной. Например, в методике Штеффена сердечная ткань предварительно подвергается грубому механическому измельчению, т. е. травматизации, ее гомогенат затем трижды замораживается, затем обрабатывается антиглобулиновой сывороткой, которая получается путем иммунизации кроликов человеческим глобулином. Спрашивается, в какой мере эта методика адекватна поставленной задаче? Получаемые с помощью этих методик результаты не всегда оказываются статистически достоверными и специфическими для данного заболевания, как в этом мы убедились в отношении пробы Штеффена, которая может выпасть положительной при нескольких коллагеновых и не коллагеновых заболеваниях.

В наблюдениях Н. И. Виноградова (1962), Шпейзер (Speiser) и соавт., М. Остория и М. Маршек (M. Ostoria a. M. Marcsek), К. Занусси и соав. (C. Zanussi и соавт.) (1963) и др. антикардиальные аутоантитела были обнаружены при заболеваниях без поражений сердца, т. е. они были лишены органоспецифичности. Перекрестно реагирующие антигены сердца и стрептококка объясняются их родством, обусловленным вероятно эволюционно-сложившимися взаимоотношениями между человеком и бетагемолитическим стрептококком.

Как показали экспериментальные исследования сотрудника Института ревматизма В. А. Евсеева, «... развитию аутоаллергии, в частности при стрептококковой инфекции, как правило, предшествует предварительное формирование аллергического процесса со всеми сопутствующими ему изменениями ткани. В связи с этим представляется более правильным рассматривать продукцию кардиальных аутоантител как следствие, но не как причину патологии сердца при ревматизме» (стр. 63, докторская диссертация, 1967 г.).

Ряд убедительных исследований устанавливает в крови здоровых животных и людей наличие аутоантител по отношению к тканям сердца, легких, печени, кожи, мозга, желудка, кишечника, скелетных мышц, синовиальных оболочек, т. е. нормальных аутоантител, обнаруживаемых, правда, в малых количествах, но нарастающих пропорционально повышению физиологической активности этих органов, например, кардиальных аутоантител при рабочей гипертрофии сердечной мышцы. Циркуляция этих аутоантител, как их называет А. М. Монаенков — нормальных аутоантител, разумеется, не

сопровождается какой-либо «аутоагрессией». Их основная функция — поддержание антигенного гомеостаза, по мнению Д. Ф. Плечитого, в результате удаления из организма продуктов метаболизма; по мнению Бенгольда, Грабаря и др. — это «чистильщики» или «ассенизаторы» организма; по мнению И. Н. Майского и сотр. — это переносчики для удаления продуктов распада при размножении и отмирании клеток. Кстати, в иммунологической лаборатории Института ревматизма отмечен факт зависимости выработки аутоантител от нейроэндокринных влияний.

Обнаружение в крови больных ревмокардитом кардиальных аутоантител, у больных инфекционным артритом — ревматоидного фактора — у больных красной волчанкой — клеток Харгрейвса, антиядерного, антиэритроцитарного и антилейкоцитарного факторов отнюдь не означает, как показывает эксперимент и особенно клиническое наблюдение, что эти факторы имеют патогенное аутоагрессивное значение, а не являются лишь характерными спутниками сложного патологического процесса для каждого из перечисленных коллагеновых заболеваний. Согласно современным данным аутоаллергические реакции следует рассматривать как разновидность аллергических реакций, главным образом замедленного типа. Группа патологических процессов, объединяемых в настоящее время в иммунопатологические процессы, пишет А. Д. Адо, по существу, не имеет никаких признаков, которые позволили бы их выделить или отличить от реакций аутоаллергической группы и от аллергических реакций замедленного типа. И далее он говорит «...аутоантитела не имеют никаких физико-химических отличий от антител, вырабатываемых против экзоаллергенов, вызывающих бронхиальную астму, полиннозы и другие аллергические реакции. Аутоантитела определяются теми же методами (преципитация в геле, иммунофлюоресценция, связывание комплемента и др.), что и антитела против экзоаллергенов».

И, наконец, еще одно замечание, оно касается утверждения таких авторитетных иммунологов, как П. Н. Грабар, К. О. Форлендер, П. Ф. Здродовский, что до сих пор никем не получено данных в пользу признания патогенной, агрессивной роли указанных аутоантител.

В итоге краткого рассмотрения концепции аутоиммунного и аутоагрессивного патогенеза коллагеновых болезней естественно прийти к заключению, что в этой концепции частное — влияние органических антител — принимается за общее — патогенез, сопутствующее или даже побочное — отдельные антитела — за специфические, возможное — за достоверное.

Другими словами, в поисках быстрого и, как думают защитники этой концепции, современного научного разрешения сложной клинико-иммунологической проблемы допускается методологическая ошибка, опасная как в своем теоретическом, так и в практическом преломлении. Вероятно, с наименьшим правом такую же принципиальную оценку концепции аутоиммунного происхождения можно дать и в отношении ее применения для объяснения патогенеза других, не коллагеновых заболеваний.

**Патологическая анатомия** коллагеновых болезней по отношению к ревматизму получила исчерпывающее освещение в классических работах В. Т. Галалаева, М. А. Скворцова, И. В. Давыдовского, а в отношении ревматизма и других коллагеновых болезней — в монографии А. И. Струкова и А. Г. Бегларяна и в ряде журнальных статей как А. И. Струкова, Я. Л. Раппопорта, так и других авторов, поэтому я позволю себе лишь очень кратко отметить основные положения современного состояния этой проблемы.

Первое положение касается системного участия соединительной ткани в патологическом процессе, которое выражено, однако, в разной степени, в различной форме в разных органах при разных коллагеновых болезнях.

Второе положение касается участия в патологическом процессе всех производных мезенхимы, но прежде всего основного вещества соединительной ткани и производных мезенхимы в стенках сосудов.

Третье положение современных патологов состоит в признании закономерностей фазовых изменений соединительной ткани при коллагеновых болезнях. При этом первой фазой или первым начальным этапом изменения соединительной ткани признается мукоидное набухание, понимаемое как накопление или перераспределение в соединительной ткани таких кислых мукополисахаридов, как гиалуроновая кислота и хондроитин сульфат, что связано с деполимеризацией и распадом основного вещества соединительной ткани. Необходимо заметить, что эта первая фаза дезорганизации соединительной ткани, судя по данным А. И. Струкова, Г. В. Орловской и др., является обратимой в своем развитии, что подтверждается в настоящее время большим врачебным опытом успешного лечения больных ревматизмом с первичным ревмокардитом.

Наиболее характерным и постоянным для коллагеновых болезней в настоящее время признается фибриноидное изменение соединительной ткани, которое определяется гистологически отложением в основном веществе или в стенках сосудов фибриноида — гомогенного эозинофильного высокопре-

ломляющего вещества. Существенным компонентом фибриноида являются плазменные белки. По данным А. И. Струкова, Г. В. Орловской, фибриноид может считаться производным нескольких компонентов — деполимеризованной соединительной ткани того или иного органа и белков крови, главным образом фибриногена, объединенных в фибриноиде в результате сложного взаимодействия. Если фибриноидное изменение соединительной ткани сочетается с некрозом, что наблюдается при развитых формах болезни, то перспектива восстановления нормальной структуры ткани, а вместе с тем и перспектива успешного лечения болезни, становится сомнительной, если не безнадежной. Физико-химическая структура фибриноида имеет отличие при разных коллагеновых болезнях. Современные авторы (А. И. Струков, Г. В. Орловская, Н. Г. Грицман и др.) считают следующую — третью фазу изменений соединительной ткани, а именно фазу клеточной пролиферации или гранулематозную фазу, например, в виде ашоф-галалаевских гранул — реакцией на образование фибриноидной дезорганизации, реакцией, направленной на резорбцию и восстановление нарушенной структуры соединительной ткани. Однако, как правило, при запоздалом или некомпетентном лечении третья фаза переходит в четвертую фазу — фазу склероза и пиаиноза, так ярко выраженных в виде ревмокардитического кардиосклероза, анкилозирующего артрита, волчаночного кардита, склеродермического поражения кожи, сердца и суставов.

Отмечая фазовый характер дезорганизации соединительной ткани при коллагеновых болезнях, что получает убедительное отображение и в клинической картине этих болезней, в их течении и исходах, современные патолого-анатомы подчеркивают, как весьма характерное для данной группы болезней, сочетание у одного и того же больного разных фаз дезорганизации соединительной ткани, а также прогрессирующий характер этой дезорганизации. Клиницисты, конечно, не могут оспаривать этого утверждения патолого-анатомов в отношении той группы больных, которые достигли секционного стола или которые подвергаются комиссуротомии, однако и в том и в другом случае речь идет уже о финальных стадиях развития болезни и о фатальных ее формах, где тяжелая и прогрессирующая дезорганизация соединительной ткани является, по-видимому, уже естественной и неизбежной.

Но существует большая и все возрастающая в последнее время группа больных ревматизмом, у которых современная терапия позволяет аборттировать ревматический процесс и ко-

торая предупреждает как тяжелое поражение миокарда, так и образование пороков сердца. Так, в опыте наблюдений нашей факультетской терапевтической клиники (В. Н. Анохин, Л. В. Иевлева и др.) и ревматологического отделения Института ревматизма (Л. В. Милаева) при раннем диагнозе и активном лечении первичного ревмокардита удалось предупредить образование пороков сердца более чем у  $\frac{3}{4}$  больных.

Нужно также указать и на то, что существует группа больных с бесспорным ревматизмом и с бесспорным отсутствием явных клинических проявлений ревмокардита, что ныне признано международной статистической классификацией болезней. Совершенно очевидно, что больные этих категорий не попадают как на секционный, так и на операционный стол, и, естественно, они выпадают из поля зрения наших уважаемых патологоанатомов.

Клиницисты наблюдают больных ревматизмом и другими коллагеновыми болезнями (системная волчанка, инфекционный артрит), где некоторые клинические проявления болезни под влиянием лечения исчезают бесследно, будучи выражением аллергических обратимых тканевых реакций и тем самым ставят под сомнение обязательный и фатально-фазовый и прогрессирующий характер морфологических и гистохимических изменений соединительной ткани при коллагеновых болезнях. Вместе с тем уместно напомнить и о том, что В. Т. Талалаев наблюдал больных ревматизмом с первичным развитием склероза и вне предшествующих двух фаз ревматической дезорганизации соединительной ткани.

Таким образом, положение анатомов о фатальной и прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани с обязательным фазовым ее развитием при таких распространенных коллагеновых болезнях, как ревматизм, по нашему мнению, требует существенной поправки. Принципиально с таким же положением, хотя и в меньшем масштабе, мы встречаемся и при других коллагеновых болезнях, на что указывалось нами выше.

4. Наконец позвольте очень коротко остановиться на основных общих и отличительных клинических синдромах и симптомах коллагеновых болезней.

Сложное системное поражение соединительной ткани естественно находит и свое клиническое выражение в полиморфизме клинической картины, в ее своеобразной эволюции, в результатах лечения и исходах. В то же время, как показывает клинический опыт, структура клинических синдромов, частота и выраженность основных симптомов и их эволюция

оказываются в большинстве случаев настолько характерными, что, во-первых, подтверждает самостоятельное существование упомянутых шести нозологических форм коллагеновых болезней и, во-вторых, открывает перед клинической медициной возможность их дифференциального диагноза.

Многолетний личный клинический опыт, наблюдения сотрудников нашей клиники и Института ревматизма, а также литературные данные позволили мне предпринять попытку обрисовать основные общие и отличительные синдромы и симптомы четырех наиболее распространенных коллагеновых болезней в виде сопоставительных схем. Поскольку, однако, речь идет о клинических схемах, то естественно оговориться, что если они достаточно полно и объективно отражают существо сходства и различий этих коллагеновых болезней, то, конечно, они не могут заменить ни клинического мышления, ни опыта врача: у каждого больного своя болезнь и свои, часто отличные, синдромы и симптомы болезни, своя эволюция и динамика ее.

В заключение я хотел бы сказать, что в настоящем докладе я имел возможность осветить лишь некоторые важные стороны сложной проблемы коллагеновых болезней и очень коротко остановиться на отдельных дискуссионных вопросах этой проблемы. В действительности их гораздо больше.

Уже самое определение группы коллагеновых болезней является очень дискуссионным и условным. Так, на последнем комитете экспертов ВОЗ по коллагеновым болезням (Женева, июнь 1966 г.) было рекомендовано волчанку, склеродермию, дерматомиозит и узелковый полиартерит именовать диффузными соединительно-тканными болезнями, что, конечно, лишь частично, а не принципиально меняет научное определение этих болезней.

Нельзя считать решенным вопрос и о нозологической структуре этой группы заболеваний, в которой имеется две основные тенденции: к ее увеличению и к уменьшению; о возможности сочетаний двух коллагеновых болезней, как, например, это установлено в отношении ревматизма и инфектаррита; о возможности перехода одной коллагеновой болезни в другую, например, о переходе инфектаррита в системную волчанку, как это допускают отдельные зарубежные авторы; о патогенетической роли аутоиммунных механизмов в развитии коллагеновых болезней, что частично было освещено в нашем докладе; о роли нейро-эндокринных и генетических факторов в развитии коллагеновых болезней; о создании адекватных экспериментальных моделей (появились новые данные о развитии системной волчанки у новозеландских чер-

ных мышей, собак, южно-американских животных топи!); остается совершенно открытым вопрос и о существовании определенных этиологических факторов для большинства коллагеновых болезней, что, естественно, лишает врачей и больных активных методов профилактики этих болезней. Сравнительно медленно прогрессирует и терапия коллагеновых болезней и т. д.

Тем не менее с удовлетворением можно отметить, что общая концепция коллагеновых болезней, отражая синтетическое направление современной медицины и объединяя усилия гистоморфологов, патологов, микробиологов и иммунологов, биохимиков и клиницистов, способствовала бесспорному прогрессу как теоретической, так и клинической медицины. Краткое изложение некоторых элементов этого прогресса и составляло задачу настоящего сообщения.

---