

М.К. Недзьведь Е.Д. Черствый

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Допущено
Министерством образования Республики Беларусь
в качестве учебного пособия
для студентов высших учебных заведений
по медицинским специальностям



Минск
«Вышэйшая школа»

УДК 616-091(075.8)
ББК 52.5я73
Н42

Рецензенты: кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины УО «Гродненский государственный медицинский университет» (заведующий кафедрой профессор *В.А. Басинский*); доцент кафедры хирургии с курсом патологической анатомии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» кандидат медицинских наук *Ю.И. Рогов*

Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или любой ее части не может быть осуществлено без разрешения издательства

Недзьведь, М. К.

Н42 Патологическая анатомия : учеб пособие / М. К. Недзьведь, Е. Д. Черствый. – Минск : Выш. шк., 2011. – 640 с., [16] цв. вкл.: ил.

ISBN 978-985-06-1975-4.

Изложены макро- и микроскопические характеристики различных процессов (альтерации, воспаления и т.д.).

Рассмотрены этиология, патогенез, классификация и морфологические изменения при болезнях системы крови, органов дыхания, пищеварения, выделения, сердечно-сосудистой, костной и нервно-мышечной систем, желез внутренней секреции.

Для студентов медицинских вузов, практикующих патологоанатомов.

УДК 616-091(075.8)
ББК 52.5я73

Учебное издание

Недзьведь Михаил Константинович
Черствый Евгений Давыдович

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Учебное пособие

Редактор *В.В. Такушевич*. Художественный редактор *В.А. Ярошевич*. Технический редактор *Н.А. Лебедевич*. Корректоры *Е.В. Савицкая, Т.К. Хваль, Е.З. Литень*. Компьютерная верстка *Ю.Н. Трусович*.

Подписано в печать 18.10.2011. Формат 60×84/16. Бумага для офсетной печати. Гарнитура «Таймс». Офсетная печать. Усл. печ. л. 43,24. Уч.-изд. л. 37,2 + 0,93 цв. вкл. Тираж 1500 экз. Заказ 99.

Республиканское унитарное предприятие «Издательство “Вышэйшая школа”». ЛИ № 02330/0494062 от 03.02.2009. Пр. Победителей, 11, 220048, Минск. e-mail: info@vshph.by http://vshph.by
Республиканское унитарное предприятие «Минская фабрика цветной печати». ЛП № 02330/0494156 от 03.04.2009. Ул. Корженевского, 20, 220024, Минск.

ISBN 978-985-06-1975-4

© Недзьведь М.К., Черствый Е.Д., 2011
© Издательство «Вышэйшая школа», 2011

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебное пособие написано в соответствии с новой программой по патологической анатомии, учитывающей современную концепцию подготовки врача. Следует отметить, что тенденции, наметившиеся в современной медицине, выдвигают совершенно новые требования к уровню подготовки студентов-медиков.

Патологическая анатомия, изучаемая на 2–3-м курсах медицинских вузов, представляет собой науку, содержащую базовые знания по клинической медицине, и обеспечивает успешное продвижение студентов при изучении клинических дисциплин.

Книга состоит из двух частей. В первой части «Общая патологическая анатомия» освещены общепатологические процессы, морфология которых изложена с современных позиций. Первая часть учебного пособия написана заведующим кафедрой патологической анатомии Белорусского государственного медицинского университета заслуженным деятелем науки Республики Беларусь, доктором медицинских наук, профессором *Е.Д. Черствым*. Каждая глава второй части «Частная патологическая анатомия» содержит сведения об этиологии, патогенезе, патологической анатомии, клинических проявлениях и осложнениях основных форм болезней человека в соответствии с Международной классификацией болезней X и XI пересмотров. Вторая часть написана профессором кафедры патологической анатомии Белорусского государственного медицинского университета доктором медицинских наук *М.К. Недзьведем*.

В написании отдельных глав учебного пособия принимали участие сотрудники кафедры патологической анатомии Белорусского государственного медицинского университета: определение, фазы, этиология, классификация, номенклатура воспаления (доцент *А.С. Портянко*); опухоли и болезни почек (доцент *Т.А. Летковская*); болезни системы крови (доцент *С.А. Гузов*); болезни половых органов и молочной железы, болезни беременности и послеродового периода (доцент *З.Н. Брагина*); авитаминозы (доцент *С.М. Полякова*); профессиональные болезни (доцент *А.М. Неровня*); болезни зубочелюстной системы (доцент *В.Н. Сержанина*).

Подбор иллюстраций осуществлен профессором *М.К. Недзьведем*. Авторы благодарны доценту кафедры патологической анатомии Белорусского государственного медицинского университета *П.Г. Киселеву* за помощь в подготовке иллюстраций.

Авторы признательны рецензентам – доктору медицинских наук, профессору *А.А. Басинскому* и кандидату медицинских наук, доценту *Ю.И. Рогову* за критические замечания, устранение которых позволило значительно улучшить содержание настоящего учебного пособия.

Книга предназначена студентам всех факультетов медицинских вузов и врачам всех специальностей.

Авторы надеются, что она поможет систематизировать и усвоить материал по патологической анатомии, и будут благодарны за критические замечания и пожелания, которые учтут при дальнейшей работе над книгой.

М.К. Недзьведь

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААП – аплазия артерии пуповины
АГ – антиген
АД – аутосомно-доминантный
АЗ – аутоиммунные заболевания
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АР – аутосомно-рецессивный
АТЗТ – акцидентальная трансформация тимуса зрелого типа
АТНТ – акцидентальная трансформация незрелого типа
АЭС – атомная электростанция
БА – болезнь Альцгеймера
БГМ – болезнь гиалиновых мембран
БКЯ – болезнь Крейтцфельда – Якоба
БМ – базальная мембрана
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВНС – вегетативная нервная система
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПГ – вирус простого герпеса
ВПр – врожденный порок развития
ГБН – гемолитическая болезнь новорожденного
ГЗТ – гиперергия замедленного типа
ГНТ – гиперергия немедленного типа
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДП – дисплазия почек
EBV – вирус Эпштейна – Барр
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗВУР – задержка внутриутробного развития
ИБЛ – интерстициальная болезнь легких
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИК – иммунные комплексы
ИС – иммунодефицитные состояния
КГ – клетка Кашенко – Гофбауэра
КТ – компьютерная томография
КХ – клетки Ходжкина
ЛГМ – лимфогранулематоз
ЛХ – лимфома Ходжкина
МАК – мембраноатакующий комплекс
МВПр – множественные врожденные пороки развития
МГК – многоядерная гигантская клетка
МДС – миелодиспластический синдром
МПЗ – миелопролиферативное заболевание
МРТ – магниторезонансная томография

МЦР – микроциркуляторное русло
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
HBV – вирус гепатита В
НХЛ – неходжкинская лимфома
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
ОПН – острая почечная недостаточность
ОРВИ – острые респираторно-вирусные инфекции
ОХА – острый хориоамнионит
ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия
ПМД – плацентарно-мезенхимальная дисплазия
ПМФ – прогрессирующий массивный фиброз
ПНЭО – примитивная нейроэктодермальная опухоль
ПП – поликистоз почек
ППК – плодово-плацентарный коэффициент
ПЯЛ – полиморфно-ядерный лейкоцит
РБШ – клетка Рид – Березовского – Штернберга
РГ – ретроплацентарная гематома
РНК – рибонуклеиновая кислота
РС-К – рор-согн-клетка
СД – сахарный диабет
СДР – синдром дыхательных расстройств
СМЖ – спинномозговая жидкость
СТГ – соматотропный гормон
ТКИД – тяжелый комбинированный иммунодефицит
ТТГ – тиреотропный гормон
ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз
ХМЛ – хронический миелоцитарный лейкоз
ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких
ХПН – хроническая почечная недостаточность
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЦТФ – цитотрофобласт
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
ЭМ – электронная микроскопия
ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс
ЭЭГ – электроэнцефалография

ВВЕДЕНИЕ

Содержание и задачи патологической анатомии. *Патологическая анатомия* – наука, изучающая структурные (морфологические) основы патологических процессов и заболеваний, в том числе ятрогенных. *Ятрогении* – это заболевания или осложнения заболеваний, возникающие в результате контакта больного с медицинским персоналом. Они включают не только последствия медицинских манипуляций и разнообразных методов лечения, но и последствия не всегда правильного поведения медицинского персонала, т.е. результаты нарушения основных принципов деонтологии.

Кроме того, патологическая анатомия уделяет значительное внимание изучению патоморфоза болезней и танатогенеза.

Патоморфоз – это изменения, которые возникают в клинико-анатомической картине различных заболеваний под влиянием факторов внешней среды и уровня медицинского обслуживания населения.

Танатогенез – это механизмы умирания организма.

Перед патологической анатомией как научно-прикладной дисциплиной стоят следующие задачи:

- изучение структурных (морфологических) основ болезней и их осложнений на различных уровнях (макро- и микроскопическом);
- выяснение причин и условий развития болезней (этиология);
- изучение механизмов развития болезней (патогенез), а также уже возникшего патологического процесса со всеми его стадиями, клиническими и морфологическими вариантами; выяснение структурных изменений в динамике развития болезни (морфогенез).

Методы патологической анатомии. В решении вышеперечисленных задач, стоящих перед патологической анатомией, широко используются три основных метода исследования: аутопсия, биопсия и эксперимент.

Аутопсия (обдукция, секция, вскрытие; от греч. *autopsia* – видение собственными глазами) – исследование тела умершего с целью определения характера изменений в органах и системах, т.е. установления окончательного диагноза, а также причин смерти больного. Кроме того, оцениваются правильность (или ошибочность) клинического диагноза, эффективность лечения. Для этой цели выработаны критерии оценки расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов.

В патологоанатомическое отделение вместе с телом умершего в обязательном порядке доставляется медицинская документация, перед вскрытием врач-патологоанатом должен ее изучить. На аутопсии необходимо присутствие лечащих врачей, которые должны удостовериться

в тех изменениях, которые подтверждают или опровергают их представления о процессах и изменениях, произошедших в организме при жизни больного.

Результаты аутопсии патологоанатом заносит в протокол вскрытия, а причины смерти умершего больного указываются в свидетельстве о смерти, которое выдается родственникам покойного.

Следует отметить, что на основе аутопсий описывают и изучают новые нозологические формы болезней. Аутопсии отводится большая роль в медицинском образовании и повышении квалификации врачей. Вскрытия способствуют накоплению материалов, отражающих структуру заболеваемости и смертности, что позволяет совершенствовать работу органов здравоохранения. Аутопсия имеет также большое санитарно-эпидемиологическое значение, так как способствует выявлению инфекционных заболеваний, предупреждая тем самым их массовое распространение. Результаты аутопсий широко используются в научных исследованиях врачей разных специальностей.

Порядок проведения патологоанатомических вскрытий в нашей стране определяется статьей 32 Закона о здравоохранении Республики Беларусь (2008 г.).

Вскрытию подлежат:

- все умершие в лечебных учреждениях (вскрытие может не проводиться по религиозным или иным мотивам в случае наличия письменного заявления членов семьи и близких родственников либо волеизъявления самого умершего, высказанного при его жизни, и при отсутствии подозрения на насильственную смерть);
- умершие при подозрении на передозировку или непереносимость лекарственных средств или диагностических препаратов;
- умершие в результате проведения профилактических, диагностических, инструментальных, анестезиологических, реанимационных лечебных мероприятий; во время и после оперативных вмешательств, переливания крови.

Вскрытие не может быть отменено ни при каких обстоятельствах у умерших от инфекционного заболевания или при подозрении на него; у умерших от онкологического заболевания при отсутствии гистологической верификации опухоли; умерших от заболеваний, связанных с последствиями экологических катастроф; в случаях смерти беременных, рожениц и родильниц (включая последний день послеродового периода); умерших в лечебных учреждениях новорожденных и мертворожденных массой тела 500 г и более; всех детей в возрасте от 7 суток до 14 лет включительно.

Биопсия (от греч. *bios* – жизнь и *opsis* – зрительное восприятие, рассмотрение) – иссечение каких-либо тканей из живого организма

с последующим морфологическим исследованием иссеченного материала (биоптата) в целях определения характера патологического процесса.

Различают биопсии *диагностические*, т.е. взятые специально для установления диагноза, и *операционные*, когда на гистологическое исследование направляется материал, извлеченный во время операции (удаленные почка, аппендикс, матка, конечности и т.д.). Довольно часто используется метод *экспресс-биопсий*, когда гистологическое исследование проводится экстренно, непосредственно во время оперативного вмешательства (для решения вопроса об объеме операции).

Однако деление биопсии на диагностические и операционные несколько условно, поскольку всякая хирургическая операция с удалением тканей, части или целого органа является биопсией, которую следует расценивать как лечебную манипуляцию (лечебная биопсия).

Удаленный при биопсии материал должен быть подвергнут морфологическому исследованию даже в тех случаях, когда операция преследовала не диагностические, а лечебные цели, поскольку в удаленных тканях могут обнаруживаться элементы злокачественной опухоли и другие патологические процессы.

Диагностические биопсии в зависимости от способа получения материала для прижизненного исследования (помимо иссечения тканей) могут быть эндоскопическими (материал забирается при эндоскопических обследованиях – гастроскопии, бронхоскопии, колоноскопии и др.) и пункционными (материал получают при проколах – пункциях печени, почек, костного мозга с последующей аспирацией столбика ткани размером 2–3 мм). Кроме того, материал для диагностической биопсии может быть получен путем выскабливания полостных органов (кюретаж матки и др.).

Задачами биопсийного исследования являются:

- уточнение клинического диагноза;
- установление диагноза в клинически неясных случаях;
- определение начальных стадий заболевания (наиболее ранних признаков болезни);
- дифференциальная диагностика различных по форме и этиологии воспалительных, гиперпластических и опухолевых процессов;
- определение радикальности проведенных операций;
- изучение структурных изменений, возникающих в тканях под влиянием лечения.

Среди современных методов патологической анатомии основное значение имеют методы иммуногистохимии и гибридизации на месте (*in situ*). Эти методы дали основной импульс развитию современной патологической анатомии, они сочетают в себе элементы классической и молекулярной патологии.

В основе *иммуногистохимических методов* лежит специфическое взаимодействие тканевых и клеточных антигенов человека со специально полученными антителами, несущими на себе разнообразные метки. Сегодня не составляет особого труда получить антитела практически к любому антигену. Иммуногистохимическими методами можно изучать самые различные молекулы, рецепторный аппарат клетки, гормоны, ферменты, иммуноглобулины и др.

Изучая конкретные молекулы, эти методы позволяют получить информацию о функциональном состоянии клетки, ее взаимодействии с микроокружением, определить фенотип клетки, установить ее принадлежность к определенной ткани, что имеет решающее значение в диагностике опухолей, оценке дифференцировки клеток, гистогенезе. Фенотипирование клеток можно проводить с помощью световой и электронной микроскопии.

Для визуализации результатов реакции антиген – антитело используются разнообразные метки: для световой микроскопии ими служат ферменты и флюорохромы, для электронной – электронно-плотные маркеры. Иммуногистохимические методы необходимы также для оценки экспрессии клеточных генов по соответствующим белковым продуктам в тканях и клетках, кодируемых данными генами.

Гибридизация на месте – это метод прямого выявления нуклеиновых кислот непосредственно в клетках или гистологических препаратах. Преимуществом данного метода является возможность не только идентификации нуклеиновых кислот, но и корреляции с морфологическими данными. Накопление сведений о молекулярной структуре вирусов с применением этого метода позволило выявить чужеродный генетический материал в гистологических препаратах, а также понять то, что многие годы называлось морфологами «вирусными включениями».

Гибридизация на месте как высокочувствительный метод необходима для диагностики скрытых (латентных) инфекций (цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, вирусы гепатита). Ее применение может способствовать диагностированию вирусной инфекции у серонегативных больных при СПИДе, вирусных гепатитах; с ее помощью можно изучать роль вирусов в канцерогенезе (именно таким образом установлена связь вируса Эпштейна – Барр с назофарингеальной карциномой и лимфомой Беркитта).

Для диагностики патологических процессов на материале, взятом при жизни больного, в необходимых случаях используется *электронная микроскопия* (ЭМ): для исследования деталей строения клеток, выявления микроорганизмов, иммунных комплексов и др.

Существуют два основных метода ЭМ: трансмиссионный и сканирующий. Трансмиссионная ЭМ – микроскопия в проходящем пучке электронов, позволяющая получить изображение, подобное светоопти-

ческому, но с гораздо большим увеличением (в тысячи и десятки тысяч раз). Сканирующая ЭМ основана на эффекте отражения пучка электронов от поверхности объекта, что позволяет изучить его рельеф и трехмерную структуру на ультрамикроскопическом уровне.

Электронная микроскопия – трудоемкий и дорогостоящий метод, его применяют только в тех случаях, когда другие методы исчерпали себя. Чаще всего такая необходимость возникает в онкоморфологии и вирусологии для диагностики определенных видов гистиоцитозов, например гистиоцитоза-Х – опухоли из отростчатых эпидермальных макрофагов, маркером которых являются гранулы Бирбека. Другой пример – рабдомиосаркома, маркером ее являются Z-диски в опухолевых клетках.

История развития патологической анатомии. Задолго до начала нашей эры обследование и вскрытие тел умерших производилось в Египте, Китае и Индии. Однако они не преследовали медицинских или научных целей, а проводились, как правило, для бальзамирования умерших.

В годы Средневековья вскрытия тел умерших были запрещены религией, а врачи, проводившие их в практических и научных целях, жестоко преследовались.

В истории развития патологической анатомии условно можно выделить три основных периода: анатомический (с древности и до начала XIX в.), микроскопический (с первой трети XIX в. и до середины XX в.) и ультрамикроскопический (после 50-х гг. XX в. и по настоящее время).

Первый (анатомический, макроскопический) период развития патологической анатомии характеризовался интенсивным накоплением данных об анатомических изменениях организма человека при различных болезнях. В этом периоде важное значение имели научные труды Абу-Али ибн Сины (Авиценна – «Канон врачебной науки», 1020 г.), Везалия, Фаллопия, Евстахия. Однако бесспорно важнейшее значение имел труд итальянского анатома Морганьи «О местонахождении и причинах болезней, открываемых посредством рассечения» (1761 г.). Этот труд был написан в форме писем к другу, в которых впервые клинические проявления болезней сопоставлялись с изменениями, обнаруженными на вскрытиях.

Второй (микроскопический) период развития патологической анатомии тесно связан с именами К. Рокитанского и Р. Вирхова. В 1884 г. К. Рокитанский в Венском университете основал кафедру патологической анатомии и создал крупнейший в мире патологоанатомический музей. К. Рокитанский лично провел более 30 000 вскрытий; опубликовал 3-томное руководство по патологической анатомии, в котором обобщил и систематизировал выявленные на тот период морфологические изменения в органах при заболеваниях человека. Это руководство было переведено на многие языки и стало основным учебным пособием

для студентов в медицинских вузах большинства стран мира. К. Рокитанский (1804–1878) был одним из последних ученых, который придерживался гуморальной теории патологии человека, пытаясь с помощью ее положений объяснить частое несоответствие клинической и морфологической картин болезней. С именем К. Рокитанского связывают окончательное выделение патологической анатомии в отдельную научную дисциплину и врачебную специальность.

Во втором периоде развития патологической анатомии появились методические возможности для развития экспериментальной патологии, что способствовало изучению этиологии, патогенеза и морфогенеза болезней. Этот период характеризовался усовершенствованием морфологических методов исследования. С появлением микроскопа и внедрением гистологических методов стало возможным проводить анализ структурно-функциональных изменений на уровне клетки и межклеточного вещества.

Именно в этом периоде засияла научная звезда немецкого патолога Р. Вирхова (1821–1902), который создал знаменитую клеточную теорию. В соответствии с этой теорией именно клетка является важнейшей структурой и первым главным элементом жизни. Многолетние исследования Р. Вирхова привели его к выводу о доминирующем значении клеточных элементов в тканях организма, о происхождении клеток только из клеток. Так создался гениальный труд «Целлюлярная патология» (1858).

На представлении о доминирующем значении клеток в тканях организма, в том числе в развитии опухолей, основан еще один фундаментальный труд Р. Вирхова – «Болезнетворные опухоли» (1863–1867).

Третий (современный) период развития патологической анатомии, начавшийся в 50-х гг. XX в. и включающий настоящее время, характеризуется дальнейшей эволюцией морфологических методов исследования в направлении выяснения функциональной стороны явлений (А.П. Авцын, 1910–1993). С помощью этих методов получены новые данные о материальной сущности болезней. Субмикроскопический (ультраструктурный) период развития патологической анатомии является непосредственным продолжением клеточной патологии Р. Вирхова.

Открытие органелл и суборганелл, разработка методов идентификации рецепторов клеточных мембран и генов позволяют изучать структурные и функциональные изменения на субклеточном уровне, углублять наши представления о механизмах развития болезней человека, подняться до уровня молекулярной патологии, с развитием которой, несомненно, связаны все дальнейшие открытия в медицине и ее прогресс как науки.

В России первые вскрытия начали проводить с 1706 г., когда по указанию Петра I были организованы медицинские госпитальные школы. Однако преодолеть упорное сопротивление духовенства удалось лишь после открытия в 1755 г. медицинского факультета в Московском университете. В 1849 г. здесь же была открыта первая в России кафедра патологической анатомии, руководителем которой стал профессор А.И. Полунин (1820–1888).

Наиболее яркими представителями московской школы патологоанатомов стали профессора А.И. Абрикосов (1875–1955), А.И. Струков (1901–1988), И.В. Давыдовский (1887–1968), Н.А. Краевский (1905–1985), А.П. Авцын (1910–1993). Для московской патологоанатомической школы характерно клиничко-анатомическое направление в исследованиях.

В Петербурге кафедра патологической анатомии была организована в 1859 г. при непосредственном участии Н.И. Пирогова, первым ее заведующим был профессор М.М. Руднев (1837–1878). Основные представители петербургской школы патологической анатомии – Г.В. Шор, Н.Н. Аничков, В.Д. Цинзерлинг, О.К. Хмельницкий.

История патологической анатомии в Беларуси. До открытия кафедры патологическая анатомия как практическая, так и теоретическая дисциплина развивалась слабо; вскрытия проводились врачами, не имеющими специальной подготовки.

В 1923 г. на медицинском факультете Белорусского государственного университета впервые была создана кафедра патологической анатомии, которую возглавил профессор И.Т. Титов (1875–1949). Он же руководил кафедрой патологической анатомии в Минском медицинском институте до 1941 г. Профессор И.Т. Титов начал активно развивать прозекторскую, учебную и научную работу на кафедре. Его основные научные труды посвящены изучению склеромы, гельминтозов, эндемического зоба в Беларуси. И.Т. Титов основал, а затем и возглавил по совместительству кафедру патологической анатомии в г. Витебске (1936–1938).

В 1949 г. кафедру патологической анатомии возглавил доцент Г.А. Минин (1907–1987). Он работал над проблемами болезней новорожденных (родовая травма). Затем в течение одного года (1954) кафедрой руководил профессор Ф.Е. Агейченко (1905–1954). Он являлся учеником видных российских ученых-патологоанатомов А.И. Абрикосова, М.А. Скворцова, В.Г. Штефко. Сфера научных интересов Ф.Е. Агейченко касалась, прежде всего, морфологии туберкулеза, в том числе проявлениям и особенностям его в детском возрасте.

В 1955 г. кафедру патологической анатомии Минского медицинского института возглавил профессор Ю.В. Гулькевич (1905–1974), под его руководством на кафедре начинается разработка научных вопросов

перинатальной и детской патологии. Особое внимание Ю.В. Гулькевич уделял изучению патологической анатомии врожденных пороков развития человека. В течение короткого периода времени кафедра патологической анатомии Минского медицинского института заняла ведущие позиции в СССР, а Ю.В. Гулькевич был избран членом-корреспондентом АМН СССР. Под руководством Ю.В. Гулькевича создается Республиканское научное общество врачей-патологоанатомов, председателем которого он был многие годы.

Во время Великой Отечественной войны Ю.В. Гулькевич находился в действующей армии, возглавляя патологоанатомическую службу Белорусского фронта. В 1945 г. он привлекался к участию во вскрытии и идентификации сожженных тел Гитлера и Геббельса.

В 1967 г. при непосредственном участии Ю.В. Гулькевича была открыта лаборатория медицинской генетики и тератологии, которая в последующем была преобразована в НИИ наследственной и врожденной патологии. С момента создания и все последующие годы институт возглавляет ученик Ю.В. Гулькевича – член-корреспондент АМН СССР и член-корреспондент НАН Беларуси Г.И. Лазюк.

После Ю.В. Гулькевича кафедру возглавлял профессор И.Н. Мирончик (с 1974 по 1983 г.). Его научная деятельность посвящена патологической анатомии болезней плода и детей раннего возраста.

В 1983 г. кафедру патологической анатомии возглавлял профессор В.П. Кулаженко, а с 1984 г. и по настоящее время – профессор Е.Д. Черствый. Совместными усилиями заведующего кафедрой и профессоров М.К. Недзьведа и Г.И. Кравцовой были продолжены научные исследования их учителей Ю.В. Гулькевича и Г.И. Лазюка по изучению патанатомии экзогенных и наследственных врожденных пороков человека. Особенно плодотворно разрабатывалась патологическая анатомия хромосомных и моногенных синдромов множественных врожденных пороков развития.

После аварии на Чернобыльской АЭС (1986) сотрудники кафедры стали активно и плодотворно проводить изучение доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы детей и взрослых.

Сотрудниками кафедры патологической анатомии опубликован ряд серьезных монографий: «Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития», «Болезни плода, новорожденного и ребенка», «Рак щитовидной железы у детей», «Опухоли и опухолеподобные процессы у детей», «Врожденные пороки центральной нервной системы».

Под руководством профессоров Е.Д. Черствого, М.К. Недзьведа, Г.И. Кравцовой защищено более 40 кандидатских и докторских диссертаций, посвященных актуальным вопросам патологической анатомии болезней человека (инфекции, опухоли, заболевания щитовидной железы и др.).

В настоящее время практическая и научная патологическая анатомия в нашей стране активно развивается. В значительной мере ее прогрессу способствовала проведенная Министерством здравоохранения Республики Беларусь централизация патологоанатомических отделений. В 1988 г. организовано Минское городское патологоанатомическое бюро, а последующие годы – областные патологоанатомические бюро, что позволило значительно повысить уровень патологоанатомической службы и ее значимость в системе здравоохранения.

На базах Минского, Витебского, Гродненского и Гомельского патологоанатомических бюро совместно с вновь созданными кафедрами патологической анатомии этих областных центров сформировались научно-практические объединения.

Кафедра патологической анатомии в Витебском медицинском институте была создана в 1934 г., ее первым заведующим стал профессор И.Т. Титов. В последующем кафедрой заведовали профессора И.Л. Веткин, А.А. Николаев, Ю.В. Крылов. В настоящее время кафедрой заведует доцент И.В. Самсонова.

В Гродненском медицинском институте кафедра патанатомии была открыта в 1960 г., ее возглавил И.И. Лисунский, а с 1961 г – профессор Ю.Г. Бойко, научные труды которого посвящены патологии поджелудочной железы. Затем кафедрой заведовала ученица профессора Ю.В. Гулькевича – профессор Н.Ф. Силяева. В настоящее время кафедрой возглавляет профессор В.А. Басинский.

В Гомельском медицинском институте в 1991 г. была открыта кафедра патологии, которую возглавил профессор Ю.И. Бандажевский. В последующем кафедра патологии была реорганизована в кафедру патологической анатомии, заведовал которой профессор О.А. Голубев (1966–2007). В настоящее время кафедрой заведует доцент Л.А. Мартемьянова.

Для подготовки патологоанатомических кадров и повышения их квалификации в 1996 г. в Белорусской медицинской академии последипломного образования была открыта кафедра патологической анатомии, которой руководит доцент Ю.И. Рогов.

ЧАСТЬ I

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

ГЛАВА 1. АЛЬТЕРАЦИЯ (ПОВРЕЖДЕНИЕ И ГИБЕЛЬ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ)

Повреждение – это структурные изменения клеток и тканей организма, возникающие под действием различных экзогенных и эндогенных факторов. При этом в органах нарушаются обмен веществ, функция и жизнедеятельность. Повреждение клеток и тканей принято обозначать термином «*альтерация*».

Альтерация представлена двумя типами патологических процессов: летальными и нелетальными.

К летальным процессам относят некроз и апоптоз, к нелетальным – дистрофии. Дистрофии и некроз могут быть последовательными стадиями альтерации.

1.1. Некроз

Некроз – прижизненная гибель клеток организма, обусловленная различными экзогенными и эндогенными воздействиями (ишемия, химические и физические факторы). Термин «*некроз*» (от греч. *nekros* – мертвый) означает гибель части живого организма, необратимое отмирание его частей, тогда как целое (организм) – остается живым.

В современных западных учебных пособиях и монографиях под некрозом понимают спектр морфологических изменений, которые развиваются вслед за гибелью клетки в живой ткани, т.е. это результат разрушающего действия ферментов на летально поврежденную клетку. Фактически развиваются два конкурирующих процесса: ферментное переваривание клетки и денатурация белков. По большому счету оба определения некроза не противоречат друг другу, а скорее дополняют одно другое.

В зависимости от причин некроза различают следующие его виды: травматический, токсический, трофоневротический, аллергический, сосудистый.

Морфологические признаки некроза. Макроскопические признаки некроза могут быть различными. Они зависят от своеобразия органа, в котором возникает некроз, а также от характера повреждающего фактора. Обычно некротизированная ткань теряет блеск, становится матовой, тусклой, она отличается от здоровой ткани по цвету, конси-

стенции и, нередко, по запаху. Мертвая ткань может быть бледнее нормальной, иметь бело-желтый цвет (миокард, почки, печень) или приобретать черную окраску (кожа, кишечник). По консистенции некротизированная ткань становится более мягкой, влажной и дряблой или плотной. В головном мозге всегда возникает влажный некроз с энцефаломалицией.

Микроскопические признаки некроза могут проявляться по-разному. Они зависят от своеобразия органа, в котором возникает некроз, а также от характера повреждающего фактора. Гистологически некроз характеризуется изменениями как ядра, так и цитоплазмы клеток и внеклеточного матрикса.

Изменения ядра при некрозе заключаются в кариопикнозе (сморщивание ядра в связи с конденсацией хроматина), кариорексисе (распад ядра на глыбки) и кариолизисе (растворение ядра в связи с активацией гидролаз – рибонуклеазы и ДНК-азы).

Изменения цитоплазмы выражаются в плазмокоагуляции (денатурация и коагуляция белка с появлением в цитоплазме ярко-розовых глыбок), плазморексисе (распад цитоплазмы на глыбки) и плазмолизисе (расплавление цитоплазмы).

Изменения внеклеточного матрикса представлены расщеплением ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон под воздействием протеаз, эластаз, коллагеназ.

Некротические массы могут пропитываться фибрином при развитии фибриноидного некроза.

Клинико-морфологически различают пять видов некроза: коагуляционный, колликвационный (влажный), гангрена, секвестр, инфаркт.

Коагуляционный (сухой) некроз характеризуется тем, что возникающие при нем мертвые участки сухие, плотные, серо-желтого цвета. В основе сухого некроза лежат процессы денатурации белков с образованием труднорастворимых соединений, которые могут длительное время не подвергаться гидролитическому расщеплению; ткани при этом обезвоживаются. Этот вид некроза развивается в тканях, богатых белком и бедных жидкостями. Виды коагуляционного некроза: 1) восковидный, или ценкеровский; 2) творожистый (казеозный); 3) фибриноидный.

Восковидный некроз описан Ценкером (некроз мышц) при инфекциях (брюшной и сыпной тиф). Макроскопически омертвевшие участки мышц приобретают желтоватый цвет и более плотную консистенцию по сравнению с окружающими здоровыми мышцами, напоминая тем самым воск. Это послужило основанием для названия данного вида некроза. Микроскопически мышечные волокна набухают, утолщаются, теряют ядра, поперечную исчерченность и распадаются на крупные, а затем все более мелкие глыбки.

Творожистый (казеозный) некроз характерен для туберкулеза, лепры, лимфогранулематоза. Макроскопически этот вид некроза напоминает творог или мягкий сыр, микроскопически – имеет вид бесструктурных розовых масс, окруженных зоной гранулематозного воспаления, которое представлено туберкулезными бугорками (туберкулез) или другими гранулемами при иных видах специфического воспаления (лепра, сифилис и др.).

Фибриноидный некроз развивается в исходе фибриноидного набухания. Макроскопически органы и ткани, где встречается фибриноидное набухание и фибриноидный некроз, изменяются мало. Эти патологические процессы диагностируются лишь микроскопически – в случае фибриноидного некроза отмечается полная деструкция соединительной ткани, очаг некроза пропитывается фибрином и имеет гомогенно розовый цвет. Причинами фибриноидного некроза являются инфекционно-аллергические процессы: фибриноидный некроз сосудов при туберкулезе (с гиперергическими реакциями), аллергических и аутоиммунных процессах (фибриноидный некроз соединительной ткани при ревматических болезнях, капилляров почечных клубочков при гломерулонефрите) и ангионевротических заболеваниях (фибриноидный некроз артериол при гипертонической болезни и артериальных гипертензиях).

Влажный (колликвационный некроз) развивается в тканях, богатых влагой (например, ткань мозга), а также в тех случаях, когда область омертвения не подвергается высыханию, а, наоборот, пропитывается жидкостью, что ведет к быстрому развитию аутолитического размягчения ткани и превращению ее в мелкозернистую эмульсию или мутную жидкую массу.

Примерами влажного некроза могут служить очаги омертвения в головном мозге, чаще всего возникающие вследствие закупорки или спазма мозговых артерий. В таком очаге, лишенном притока крови (ишемический инсульт), быстро происходит размягчение и разжижение мозговой ткани, и весь очаг превращается в полость (киста), наполненную кашицеобразной или жидкой массой распада. Аналогичная картина имеет место и в опухолях мозговой ткани – глиомах.

Кроме того, влажный некроз наблюдается в тканях плода, если он погибает в полости матки до начала родов (антенатально) и остается лежать в ней. Такой плод называется мацератом, а изменения в тканях – мацерацией.

Если области сухого некроза подвергаются разжижению, то такой процесс называется *вторичной колликвацией*.

Гангрена (от греч. *graino* – грызу) – некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой, при этом ткани становятся серо-бурыми или черными, что связано с превращением продуктов распада белка и кровяных пигментов в сульфид железа. Различают сухую и влажную гангрену.

Сухая гангрена, или *мумификация*, возникает в случаях, когда мертвая ткань под воздействием воздуха высыхает и уплотняется. Сухая гангрена появляется в тканях, бедных влагой. Примерами такой гангрены являются сухая гангрена стопы (рис. 1 на цв. вкл.) при атеросклерозе (атеросклеротическая гангрена), а также омертвление остатков пупочного канатика у новорожденного и гангрена при отморожении конечностей. При сухой гангрене мертвая ткань отграничивается от здоровой демаркационной зоной, которая представлена реактивным воспалением, что макроскопически позволяет видеть границу между мертвой и живой тканями (демаркационная линия).

Особой разновидностью влажной гангрены является *газовая гангрена* (анаэробная), представляющая собой самостоятельное инфекционное заболевание, развивающееся при инфицировании погибшей ткани анаэробными бактериями из группы клостридий. Для этого заболевания характерно наличие в ткани и выделение из нее пузырьков сероводорода, продуцируемого обычно *Clostridium welchii*, которые находятся внутри некротизированной ткани.

Микроскопически и химически в гангренозных участках можно обнаружить дериваты гемоглобина, лецитин, тирозин, кристаллы жирных кислот, трипельфосфат и ряд других продуктов распада тканей; некоторые из них очень ядовиты и, всасываясь, могут вызвать смертельное отравление организма.

Пролежень – разновидность сухой или влажной гангрены. Возникает вследствие трофоневрологических нарушений у ослабленных лежачих больных на участках тела, подвергающихся наибольшему давлению.

Секвестр – участок мертвой ткани, который не подвергается аутолизу, не замещается соединительной тканью и свободно располагается среди живых тканей. Секвестры обычно возникают в костях при остеомиелите (воспаление костного мозга). Как правило, вокруг такого секвестра образуется секвестральная капсула и полость, заполненная гноем. Нередко секвестр выходит из полости через свищи, которые закрываются лишь после полного его выделения.

Инфаркт (от лат. *infarcire* – начинять, набивать) – это сосудистый (ишемический) некроз. Причины инфаркта: тромбоз, эмболия, длительный спазм артерий и функциональное перенапряжение органа в условиях гипоксии (недостаточность коллатерального кровообращения).

Инфаркты различают по форме, которая зависит от ангиоархитектоники органа и развитости коллатерального кровообращения и может быть клиновидной и неправильной.

Клиновидная форма инфаркта характерна для органов с магистральным типом ветвления сосудов и со слабо развитыми коллатеральными (селезенка, почка, легкое).

Неправильная форма инфаркта наблюдается в органах с рассыпным или смешанным типом ветвления артерий (миокард, головной мозг).

По цвету инфаркт может быть белым (селезенка, головной мозг), белым с геморрагическим венчиком (сердце, почки) и красным, геморрагическим (легкие и кишечник).

Белый (ишемический) инфаркт представляет собой участок бело-желтого цвета, хорошо отграниченный от окружающей ткани. Такой инфаркт возникает в участках с недостаточным коллатеральным кровообращением, наиболее частая локализация – селезенка, головной мозг.

Геморрагический венчик при белом инфаркте формируется за счет зоны демаркационного воспаления, которая закономерно возникает на границе мертвых и живых тканей.

Красный цвет геморрагического инфаркта связан с пропитыванием мертвых тканей кровью, что отмечается при инфарктах легкого (рис. 2 на цв. вкл.) на фоне хронического венозного полнокровия.

Исходы некроза. Нередко некроз ткани или органа имеет неблагоприятный исход и приводит больного к смерти. Например, инфаркт сердца, головного мозга, коркового вещества почек, панкреонекроз. К неблагоприятным исходам также относится гнойное воспаление и развитие сепсиса.

Благоприятные исходы некроза связаны с процессами отграничения и репарации, начинающимися и распространяющимися из зоны демаркационного воспаления. К ним относятся организация, или рубцевание (замещение некротических масс соединительной тканью), инкапсуляция (отграничение некротизированного участка соединительнотканной капсулой). При этом некротические массы пропитываются солями кальция (петрификация) и оссифицируются (образование кости).

Исходами колликвационного некроза головного мозга являются рубец или киста (кисты). Реже отмечается инфицирование очага некроза с развитием гнойного воспаления (абсцесс мозга либо менингоэнцефалит).

Если некроз считается патологической клеточной смертью, возникающей в результате резкого повреждающего действия на клетку экзогенных факторов, то апоптоз противопоставляется ему (некрозу) как контролируемый процесс самоуничтожения клетки.

1.2. Апоптоз

Апоптоз – естественная гибель клетки, служит для элиминации ненужных клеточных популяций (например, в эмбриогенезе и при различных физиологических процессах).

Морфологическими проявлениями апоптоза являются конденсация ядерного гетерохроматина и сморщивание клетки с сохранением целостности органелл и клеточной мембраны. Клетка распадается

на апоптозные тельца, представляющие собой мембранные структуры с заключенными внутри органеллами и частицами ядра. Затем апоптозные тельца фагоцитируются и разрушаются при помощи лизосом окружающими клетками.

Конденсация хроматина при апоптозе с расщеплением ядерной ДНК, которое происходит в участках связей между нуклеосомами, приводит к образованию фрагментов.

Нарушение объема и размеров клеток объясняют активностью глутаминазы. Этот фермент катализирует перекрестное связывание цитоплазматических белков, образующих оболочки под плазматической мембраной.

Одной из особенностей апоптоза является его зависимость от активации генов и синтеза белка. Индукция апоптозоспецифических генов обеспечивается за счет специальных стимулов, таких как протеины теплового шока и протоонкогены. Некоторые гены, участвующие в возникновении и росте злокачественной опухоли (онкогены и супрессорные гены), играют регуляторную роль в индукции апоптоза. Например, ген-супрессор опухолевого роста p53 стимулирует апоптоз в норме.

1.3. Нелетальные повреждения клеток

В классической морфологии нелетальное повреждение клеток называется *дистрофией* или *обратимым повреждением клеток*. Светооптически различают два вида таких изменений: набухание клеток и их жировые изменения. Набухание развивается в случае, когда клетки не способны поддерживать ионный и жидкостный гомеостаз. Жировые изменения, являющиеся признаком обратимого повреждения клетки, характеризуются образованием мелких или крупных липидных включений в цитоплазме. Они встречаются при различных видах нелетальных повреждений (гипоксические, токсические), главным образом в клетках, участвующих в обмене жиров, таких как гепатоциты и миокардиоциты. Более детально морфологическая характеристика нелетальных повреждений клетки представлена ниже.

По механизму возникновения различают несколько основных видов нелетальных повреждений клеток: 1) гипоксическое; 2) вызванное действием свободных радикалов кислорода; 3) токсическое.

Гипоксическое повреждение связано с недостаточным поступлением кислорода к ткани (затруднение тока артериальной крови). При гипоксии прекращается окислительное фосфорилирование и уменьшается синтез АТФ, активируется гликолиз, происходит набухание клетки вследствие нарушения осмотического давления и накопления в цито-

плазме метаболитов (фосфаты, лактат и т.д.). Набухают цистерны эндоплазматической сети, расширяются митохондрии, повреждаются плазматические мембраны, в том числе и мембраны лизосом, что ведет к выделению их ферментов и расщеплению компонентов клетки. Следует отметить, что при гипоксии может появляться небольшое количество высокотоксичных свободных радикалов кислорода.

Повреждение клеток, вызванное свободными радикалами кислорода, чаще всего возникает под воздействием ряда химических веществ, лучистой энергии, кислорода и других газов, а также при старении клеток, разрушении опухолей макрофагами и некоторых иных случаях. Свободные радикалы представляют собой молекулы кислорода, имеющие один непарный электрон на внешней орбите. В таком состоянии радикал исключительно активен и нестабилен, легко вступает в реакции с неорганическими и органическими соединениями – белками, липидами и углеводами. Свободные радикалы могут вступать в реакцию с тимином, входящим в состав ДНК, вызывая тяжелые повреждения ядра клетки и/или способствуя ее малигнизации.

Токсическое повреждение клеток обусловлено действием физических, химических и инфекционных агентов, лекарств, иммунологическими реакциями. Токсическое повреждение обусловлено действием одного или двух механизмов. Во-первых, часть водорастворимых соединений может действовать непосредственно, связываясь с некоторыми молекулами или органеллами. Во-вторых, некоторые химические соединения (особенно жирорастворимые токсины) биологически неактивны и вначале превращаются в токсичные метаболиты, которые могут вызывать повреждение мембран клеток путем прямого ковалентного связывания с мембранными белками и липидами. Наиболее важный механизм повреждения мембран включает образование реактивных свободных радикалов и последующее свободнорадикальное пероксидное окисление липидов (СПОЛ).

1.4. Дистрофия

Дистрофия (от греч. *dys* – нарушение и *trophe* – питание) – патологический процесс, в основе которого лежат нарушения тканевого (клеточного) обмена (метаболизма), ведущие к структурным изменениям. Поэтому дистрофия рассматривается как один из видов альтерации.

Причины дистрофии, как и повреждения клеток, разнообразны. В основе дистрофий лежат дисциркуляторные, эндокринные и церебральные нарушения, генные мутации, иммунопатологические процессы.

Различают следующие виды дистрофий: паренхиматозные, стромально-сосудистые (мезенхимальные) и смешанные. В основе этого деления лежит локализация морфологических изменений (специали-

зированные элементы паренхимы органа или строма и сосуды). В зависимости от преобладания вида обмена выделяют белковые (диспротеинозы), жировые (липидозы), углеводные и минеральные дистрофии. В зависимости от распространенности процесса различают общие (системные) и местные дистрофии; от влияния генетических факторов – приобретенные и наследственные.

Наследственная ферментопатия лежит в основе большой группы болезней накопления, или тезауризмозов. В настоящее время болезни накопления обозначают термином «*лизосомные болезни*». Дело в том, что лизосомальные ферменты (лизосомальные кислые гидролазы) катализируют расщепление различных сложных макромолекул, которые могут образовываться в результате метаболического круговорота внутриклеточных органелл (аутофаги) или попасть в клетку при фагоцитозе (гетерофаги).

При наследственной недостаточности лизосомальных ферментов происходит неполный катаболизм их субстрата, что сопровождается накоплением в лизосомах частично расщепленных нерастворимых метаболитов. Заполняясь такими не полностью расщепленными макромолекулами, лизосомы увеличиваются в размерах и количестве, что, безусловно, препятствует нормальному функционированию клетки. Так возникают *болезни лизосомального накопления*. Эти болезни были открыты в 1963 г., и сделано предположение о том, что это результат мутаций, приводящих к снижению синтеза ферментов лизосом. Однако в последнее время выявлены и другие причины (происходит синтез каталитически неактивного белка, который иммунологически дает перекрестную реакцию с нормальным ферментом).

Механизмы развития дистрофий. Среди механизмов, ведущих к развитию дистрофий, выделяют инфильтрацию, декомпозицию (фанероз), извращенный синтез и трансформацию.

Инфильтрация – избыточное проникновение продуктов обмена из крови и лимфы в клетки или межклеточное вещество с последующим их накоплением из-за недостаточности ферментных систем, обеспечивающих их метаболизм. Например, инфильтрация белком эпителия проксимальных канальцев почек при нефротическом синдроме; инфильтрация холестерином и липопротеидами интимы крупных артериальных сосудов при атеросклерозе.

Декомпозиция (фанероз) – распад ультраструктур клеток и межклеточного вещества, ведущий к нарушению тканевого (клеточного) метаболизма. Например, жировая дистрофия кардиомиоцитов при дифтерии; фибриноидное набухание соединительной ткани при ревматических болезнях.

Извращенный синтез в клетках или тканях веществ, не встречающихся в норме (синтез белка алкогольного гиалина в гепатоцитах,

синтез гликогена в эпителии узкого сегмента нефрона при сахарном диабете, синтез аномального белка амилоида в амилоидобластах).

Трансформация – образование продуктов одного вида обмена из общих продуктов, которые идут на построение белков, жиров и углеводов (например, трансформация компонентов жиров и углеводов в белки, полимеризация глюкозы в гликоген и др.).

Инфильтрация и декомпозиция – основные морфогенетические механизмы дистрофий. Они часто являются последовательными стадиями развития. Однако в некоторых органах может преобладать какой-либо один из морфогенетических механизмов (например, инфильтрация в эпителии почечных канальцев, фанероз в клетках миокарда).

1.4.1. Паренхиматозные дистрофии

Паренхиматозные белковые дистрофии (диспротеинозы)

В цитоплазме клеток имеются простые и сложные белки, большая часть которых находится в соединении с липидами, образуя липопротеидные комплексы, составляющие основу клеточных мембран (митохондрий, эндоцитоплазматической сети, пластинчатого комплекса и других структур). Кроме того, в цитоплазме имеются и свободные белки, обладающие функцией ферментов.

Сущность паренхиматозных белковых дистрофий состоит в изменении физико-химических свойств белков клетки – они подвергаются денатурации и коагуляции или, наоборот, колликации, что ведет к гидратации цитоплазмы. Если возникают нарушения связи белков с липидами, происходит разрушение мембран клеток.

Выделяют следующие виды белковых дистрофий: гиалиново-капельная, гидропическая, роговая.

Гиалиново-капельная дистрофия. При гиалиново-капельной дистрофии в цитоплазме клеток появляются крупные капли белка, которые часто сливаются между собой. Чаще всего такая дистрофия развивается в почках и в печени, реже – в миокарде.

Гиалиново-капельная дистрофия нефроцитов чаще всего возникает у больных с болезнями почек (гломерулонефрит, нефротический синдром), когда через клубочки фильтруется большое количество белка с последующим накоплением его в клетках извитых канальцев почек. Микроскопически они обнаруживаются в виде стекловидных розовых капелек (рис. 3 на цв. вкл.). Эти гиалиновые включения, по меткому выражению В.В. Серова (1998), представляют собой «заполненные белками задышающиеся и распадающиеся лизосомы».

Ферменты лизосом способны разрушать большинство белков, однако при избытке поступившего материала в клетку и недостаточности

ферментов белки остаются непереваренными. Лизосомы с неперева- ренными остатками поступивших продуктов встречаются в клетках в виде остаточных телец.

В печени гиалиново-капельная дистрофия наиболее часто возникает при алкогольной интоксикации, когда в цитоплазме гепатоцитов появляются капли гиалиноподобного белка. Они получили название телец Мэллори (или алкогольный гиалин). Функция органа при этом виде дистрофии значительно страдает. Исходом может быть коагуляцион- ный некроз клетки.

Гидропическая дистрофия. Эта дистрофия является одним из важ- ных индикаторов повреждения клеток (набухание клетки). Набухание клетки наблюдается при повышении проницаемости ее мембран, нару- шении диффузионных осмотических механизмов и деятельности кле- точных насосов (Na^+/K^+ -помпы). В этих условиях клетка теряет способ- ность поддерживать ионный и водный гомеостаз. В результате из экс- трацеллюлярного пространства в клетку начинает поступать жидкость в избыточном количестве. В цитоплазме клеток появляются мелкие ва- куоли, представляющие собой расширенные и секвестрированные сег- менты эндоплазматического ретикулума, заполненные жидкостью. Этот вид повреждения называется *вакуольной* или *гидропической дистрофи- ей* и характеризуется резким увеличением воды в цитоплазме клеток с образованием вакуолей разной величины. Вакуоли могут быть множе- ственными или занимать всю цитоплазму, оттесняя ядро к периферии (баллонная дистрофия). Внешний вид органов при этом не меняется.

Гидропическая дистрофия наблюдается в мышечных и нервных клетках, лейкоцитах, клетках эпителия кожи и почечных канальцев, гепа- тоцитах, клетках коры надпочечников.

Причины данного вида дистрофии: инфекционные (вирусный гепа- тит), инфекционно-токсические процессы, гипопроотеинемия, наруше- ние водно-электролитного баланса. Следует отметить, что вакуолиза- ция цитоплазмы может наблюдаться в физиологических условиях как проявление секреторной деятельности. В частности, это отмечается в ганглиях центральной и периферической нервной системы, особенно в нейронах гипоталамуса.

Роговая дистрофия. Роговая дистрофия характеризуется избыточ- ным образованием рогового вещества в клетках ороговевающего эпите- лия (гиперкератоз) или образованием рогового вещества там, где оно в норме не встречается (патологическое ороговение на слизистых обо- лочках, или лейкоплакия (рис. 4 на цв. вкл.); образование раковых жем- чужин в плоскоклеточном раке). Процесс может быть местным или распространенным. Причины роговой дистрофии разнообразны: нару- шение развития кожи, воспаление, вирусные инфекции, авитаминозы

и др. Исход может быть двояким: при устранении вызывающей причины в начале процесса может произойти восстановление ткани, однако в далеко зашедших случаях наступает гибель клеток.

Значение роговой дистрофии определяется ее степенью, распространенностью и длительностью течения. Длительно существующее патологическое ороговение слизистой оболочки (лейкоплакия) может явиться причиной развития рака, а такое патологическое состояние, как врожденный ихтиоз, не совместим с жизнью.

К группе паренхиматозных белковых дистрофий примыкает ряд дистрофий, в основе которых лежат нарушения внутриклеточного метаболизма ряда аминокислот в результате наследственной недостаточности метаболизирующих ферментов (болезни накопления). Основными белковыми ферментопатиями являются цистиноз (дефицит фермента окончательно не установлен), фенилкетонурия (дефицит фермента фенилаланин-4-гидроксилазы; локализация накопления аминокислоты – нервная система, мышцы, кожа), тирозиноз (дефицит фермента тирозинтрансферазы, аминокислота накапливается в печени, почках, костях).

Исходы диспротеннозов. Исходом гиалиново-капельной и гидропической дистрофии может быть некроз клетки: коагуляционный фokalный при гиалиново-капельной дистрофии и колликвационный фokalный при баллонной дистрофии как стадии гидропической дистрофии или колликвационный тотальный при гидропической дистрофии.

Паренхиматозные жировые дистрофии (липидозы)

Паренхиматозные жировые дистрофии характеризуются нарушением обмена жиров в цитоплазме клеток. Морфологически липидозы проявляются увеличением количества жира в клетках, где он встречается в нормальных условиях, появлением жира там, где он обычно не встречается и образованием жиров необычного состава. Чаще в клетках накапливаются нейтральные жиры.

Под липидами следует понимать все жиры, в том числе и сложные лабильные жиробелковые комплексы – липоиды, составляющие основу мембранных структур клетки. Помимо липоидов к липидам относят нейтральные жиры (эфиры жирных кислот и глицерина).

В цитоплазме клеток при жировой дистрофии могут накапливаться разные липиды: триглицериды, фосфолипиды, эфиры холестерина. Жир в клетках можно выявлять при помощи ряда окрасок. Наиболее часто используется судан-3, окрашивающий липиды в желто-красный цвет; судан-4 и осмиевая кислота, окрашивающие липиды в черный цвет; сульфат нильского голубого, окрашивающий жирные кислоты в темно-синий цвет, а нейтральные жиры – в красный.

Паренхиматозная жировая дистрофия встречается наиболее часто там же, где и белковая, – в печени, миокарде, почках.

Жировая дистрофия печени (стеатоз) чаще всего развивается при алкоголизме, ожирении, сахарном диабете, гипоксии, токсических воздействиях, при нарушении питания (недостаток белка и избыток жиров в пище). Липиды поступают в печень из жировой ткани или пищи в основном в виде свободных жирных кислот, а в печеночных клетках превращаются в триглицериды. Для транспорта липидов из печеночной клетки необходим апопротеин. При соединении внутриклеточных триглицеридов с его молекулами образуются липопротеины.

Накопление триглицеридов в печени может происходить в результате нарушений в процессе превращения жирных кислот в липопротеины, а их развитию способствует алкоголь, повреждающий функции митохондрий и микросом. Некоторые токсины снижают синтез апопротеина, гипоксия тормозит окисление жирных кислот, голодание увеличивает мобилизацию липидов из жировой ткани и ускоряет синтез триглицеридов. Белковое голодание нарушает синтез апопротеина.

В печени о жировой дистрофии говорят в тех случаях, когда содержание жиров в гепатоцитах резко увеличивается. Сначала в клетках появляются гранулы липидов (пылевидное ожирение), затем их мелкие капли (мелкокапельное ожирение), которые в дальнейшем сливаются в крупные капли (крупнокапельное ожирение) или в одну жировую вакуоль, которая заполняет всю цитоплазму и отодвигает ядро на периферию. Измененные таким образом печеночные клетки напоминают жировые (рис. 5 на цв. вкл.).

Чаще отложение жиров в печени начинается на периферии, реже – в центре печеночных долек. В случаях значительно выраженной дистрофии ожирение клеток имеет диффузный характер.

Внешний вид печени достаточно характерен: она увеличена, дряблая, охряно-желтого или желто-коричневого цвета (рис. 6 на цв. вкл.) – «гусиная печень». На разрезе на лезвии ножа и поверхности разреза виден налет жира.

При жировой дистрофии в почках жиры появляются в эпителии проксимальных канальцев. Обычно это нейтральные жиры, фосфолипиды или холестерин, который обнаруживают не только в эпителии канальцев, но и в строме.

Внешний вид почек: они увеличены в размерах, дряблые, при сочетании с амилоидозом – плотные. Корковое вещество набухшее, серое с желтым крапом.

Поскольку жировая дистрофия связана с кислородным голоданием (тканевой гипоксией), она нередко встречается при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, хронических заболеваниях легких,

анемиях, хроническом алкоголизме и др. В условиях гипоксии в первую очередь страдают отделы органа, находящиеся в функциональном напряжении.

При пороке сердца **жировая дистрофия миокарда** возникает прежде всего в отделах сердца, подвергшихся компенсаторной гипертрофии. Поэтому жировая дистрофия миокарда рассматривается как эквивалент декомпенсации сердца. Внешний вид сердца зависит от степени жировой дистрофии. Если процесс выражен слабо, то его удастся распознать лишь микроскопически. В случаях, если этот процесс выражен сильно, сердце выглядит увеличенным в объеме, камеры его растянуты, консистенция дряблая, миокард на разрезе тусклый, глинисто-желтый. Со стороны эндокарда прослеживается желто-белая исчерченность, особенно хорошо выраженная в сосочковых мышцах и трабекулах желудочков сердца (тигровое сердце). Эта исчерченность миокарда связана с очаговым характером дистрофии, преимущественным поражением мышечных клеток вокруг венул и вен.

Среди липидозов выделяют группу заболеваний, возникающих вследствие наследственного дефицита ферментов, участвующих в метаболизме определенных липидов. Эта группа заболеваний носит название **системных липидозов**, которые относят к наследственным ферментопатиям (болезни накопления, или тезауризмозы).

Виды системных липидозов и их основные морфологические проявления представлены в табл. 1.

Таблица 1. Системные липидозы

Название болезни	Дефицит фермента	Локализация накоплений липида	Диагностический критерий при биопсии
Болезнь Гоше – цереброзидлипидоз, или глюкозидцерамидлипидоз	Глюкоцереброзидаза	Печень, селезенка, костный мозг, ЦНС (у детей)	Клетки Гоше
Болезнь Ниманна–Пика – сфингомиелинлипидоз	Сфингомиелиназа	Печень, селезенка, костный мозг, ЦНС	Клетки Пика
Амавротическая идиотия, болезнь Тея – Сакса – ганглиозидлипидоз	Гексозаминидаза	ЦНС, сетчатка глаз, нервные сплетения, селезенка, печень	Изменения мейснеровского сплетения (ректобиопсия)
Болезнь Нормана – Ландинга – генерализованный ганглиозидоз	β -Галактозидаза	ЦНС, нервные сплетения, печень, селезенка, костный мозг, почки и др.	Отсутствует

Паренхиматозные углеводные дистрофии

Углеводы, которые можно выявить в клетках и тканях с помощью гистохимических методов, разделяются на полисахариды (из них выявляется только гликоген), гликозаминогликаны (мукополисахариды) и гликопротеиды. Среди гликозаминогликанов различают нейтральные – прочно связанные с белками и кислые, к которым относятся гиалуриновая и хондроитинсерная кислоты и гепарин. Кислые гликозаминогликаны, являясь биополимерами, способны вступать в непрочные соединения с рядом метаболитов и осуществлять их транспорт. Основными представителями гликопротеидов являются муцины и мукоиды. Муцины составляют основу слизи, продуцируемой эпителием слизистых оболочек и железами. Мукоиды входят в состав многих тканей (эмбриональные ткани, клапаны сердца, стенки артерий, сухожилия, хрящи).

Гистохимически полисахариды, гликозаминогликаны и гликопротеиды выявляются ШИК-реакцией (реакцией с шиффовым основанием – йодной кислотой). Для выявления гликогена ШИК-реакцию дополняют ферментативным контролем – обработкой срезов амилазой, с помощью которой гликоген из тканей удаляется и красное окрашивание исчезает. Гликоген окрашивается кармином Беста в красный цвет. Гликозаминогликаны и гликопротеиды определяют с помощью ряда методов, из которых наиболее часто применяются окраски толуидиновым синим или метиленовым синим. Обработка срезов ткани гиалуронидазами с последующей окраской этими же красителями позволяет дифференцировать различные гликозаминогликаны.

Паренхиматозные углеводные дистрофии характеризуются нарушением обмена гликогена или гликопротеидов.

Паренхиматозные углеводные дистрофии, связанные с нарушением обмена гликогена. К ним относятся сахарный диабет и наследственные углеводные дистрофии (гликогенозы).

При сахарном диабете отмечается абсолютная или относительная недостаточность инсулина, вследствие чего нарушается утилизация глюкозы и синтез гликогена. В результате повышается содержание глюкозы в крови (гипергликемия), появляется глюкоза в моче (глюкозурия), истощаются запасы гликогена в печени и мышцах. В связи с гипергликемией и глюкозурией происходит инфильтрация гликогеном эпителия канальцев почек, главным образом узкого и дистального сегментов, реже – нисходящей части петли Генле. При сахарном диабете страдают не только почечные канальцы, но и клубочки, базальная мембрана которых становится значительно более проницаемой для сахаров и белков плазмы. Нарушение синтеза гликогена в печени ведет к инфильтрации ее жирами – развивается жировая дистрофия печени.

Наследственные углеводные дистрофии (гликогенозы). Нарушения обмена гликогена при этих заболеваниях обусловлены отсутствием или недостаточностью фермента, участвующего в расщеплении депонированного гликогена, и поэтому относятся к наследственным ферментопатиям, или болезням накопления.

Основные виды гликогенозов и локализация накопления гликогена представлены в табл. 2.

Таблица 2. Гликогенозы (наследственные ферментопатии, болезни накопления)

Название болезни	Дефицит фермента	Локализация накоплений гликогена
<i>Без нарушения структуры гликогена</i>		
Гирке (I тип)	Глюкозо-6-фосфатаза	Печень, почки
Помпе (II тип)	Кислая α -глюкозидаза	Гладкие и скелетные мышцы, миокард
Мак-Ардля (V тип)	Система фосфорилаз мышц	Скелетные мышцы
Герса (VI тип)	Фосфорилаза печени	Печень
<i>С нарушением структуры гликогена</i>		
Форбса – Кори, лимит-декстриноз (III тип)	Амило-1,6-глюкозидаза	Печень, мышцы, сердце
Андерсена, амилопектиноз (IV тип)	Амило-(1,4-1,6)-трансглюкозидаза	Печень, селезенка, лимфатические узлы

Все гликогенозы связаны, с одной стороны, с отсутствием одного или нескольких ферментов (например, Т-4-глюкозидазы), участвующих в метаболизме нормального гликогена, с другой – с синтезом аномальных форм гликогена, который не способен метаболизироваться.

Избыточное накопление гликогена наблюдается главным образом в клетках миокарда, скелетных мышцах, печени и почках. Гликоген при окраске гематоксилином и эозином выявляется в виде светлых вакуолей в цитоплазме. Избыточное накопление гликогена приводит ко вторичному повреждению клетки и ее некрозу.

Паренхиматозные углеводные дистрофии, связанные с нарушением обмена гликопротеидов. При нарушении обмена гликопротеидов в клетках наблюдается накопление слизистых веществ (муцинов и мукоидов). Поэтому при нарушении обмена гликопротеидов говорят о слизистой дистрофии. При слизистой дистрофии развивается как процесс усиления образования слизи, так и изменение ее физико-химических свойств.

Чрезмерная секреция слизи обуславливает гибель клетки, она отторгается. Выводные протоки желез обтурируются слизью с последующим развитием ретенционных кист.

Иногда в железистых структурах накапливается не истинная слизь, а слизеподобные вещества (псевдомуцины), которые, уплотняясь, принимают характер коллоида. В таких случаях говорят о *коллоидной дистрофии*, которая наблюдается, например, при коллоидном зобе.

Слизистая дистрофия лежит в основе наследственного системного заболевания муковисцидоза, для которого характерно изменение качества слизи, выделяемой эпителием слизистых желез. Слизь становится густой, вязкой, она плохо выводится, что ведет к развитию ретенционных кист и склероза (кистозный фиброз). Поражаются экзокринный аппарат поджелудочной железы, железы бронхиального дерева, пищеварительного тракта, желчных путей, потовые и слезные железы.

Частота муковисцидоза у детей составляет 1 случай на 1000–2000 живорожденных. Наиболее характерные морфологические изменения наблюдаются в поджелудочной железе: ткань железы уплотнена, серого или белого цвета, клетки ацинарного эпителия атрофированы, выражены фиброз (кистофиброз), воспалительная реакция, ацинусы и выводные протоки кистознорасширены, заполнены эозинофильными массами (подробнее см. гл. «Перинатальная патология»).

1.4.2. Стромально–сосудистые (мезенхимальные) дистрофии

Стромально-сосудистая (мезенхимальная) дистрофия – сложный патологический процесс, отражающий нарушение обмена веществ соединительной ткани, который сопровождается альтерацией стромы органов и стенок сосудов. В зависимости от вида нарушенного обмена мезенхимальные дистрофии разделяются на белковые, жировые и углеводные.

Белковые мезенхимальные дистрофии

К белковым мезенхимальным дистрофиям относят мукоидное набухание, фибриноидное набухание, гиалиноз и амилоидоз. Первые три вида этой дистрофии рассматриваются как последовательные стадии дезорганизации соединительной ткани.

Этиология. К основным причинам системного мукоидного и фибриноидного набухания и гиалиноза относятся инфекционно-аллергические заболевания, гипоксия, иммунопатологические процессы, ангионевротические реакции, эндокринопатии, нарушения питания, генетические факторы. Морфогенез стромально-сосудистых диспротеинозов представлен на рис. 7.

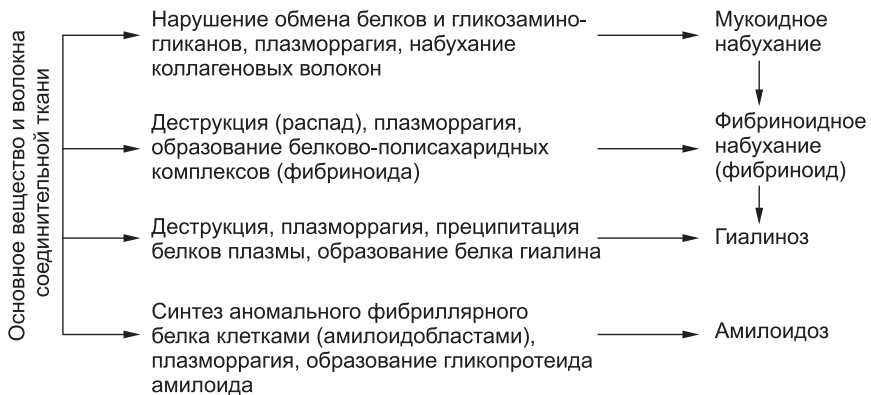


Рис. 7. Морфогенез стромально-сосудистых белковых дистрофий (по А.И. Струкову, В.В. Серову, 1979)

Мукоидное набухание. Представляет собой поверхностную дезорганизацию соединительной ткани, начальную и обратимую стадию диспротеиноза. Сущность мукоидного набухания состоит в легкой степени нарушения комплекса проколлаген – колластромин с высвобождением хондроитинсерной и гиалуриновой кислот, являющихся основными представителями гликозаминогликанов. Гликозаминогликаны обладают выраженными гидрофильными свойствами, поэтому накопление их обуславливает повышение тканевой и сосудистой проницаемости. В результате этого к гликозаминогликанам примешиваются белки плазмы (глобулины и гликопротеиды) и развивается гидратация и набухание основного межклеточного вещества.

При микроскопическом исследовании отмечается: основное вещество базофильное (окраска гематоксилином и эозином), применение красителя толуидинового синего ведет к изменению цвета с базофильного на сиреневый и красный (феномен метахромазии). В основе феномена метахромазии лежит изменение состояния основного межклеточного вещества с накоплением хромотропных веществ (гликозаминогликанов).

Коллагеновые волокна обычно сохраняют пучковое строение, но набухают и подвергаются фибриллярному разволокнению. Они становятся малоустойчивыми к воздействию коллагеназы. При окраске пикрофуксином коллагеновые волокна выглядят желто-оранжевыми, а не кирпично-красными.

Изменения основного вещества и коллагеновых волокон при мукоидном набухании могут сопровождаться клеточными реакциями – появлением лимфоцитарных, плазмклеточных и гистиоцитарных клеточных инфильтратов.

Мукоидное набухание встречается в различных органах и тканях, но чаще всего в стенке артерий, клапанах сердца, эндокарде и эпикарде, т.е. там, где хромотропные вещества встречаются и в норме, но при этом количество их значительно возрастает. Наиболее часто это наблюдается при инфекционных и аллергических заболеваниях, ревматических болезнях, атеросклерозе, эндокринопатиях и пр. Большое значение в развитии мукоидного набухания имеют гипоксия, инфекции (особенно стрептококковые), реакции гиперчувствительности при иммунопатологических процессах.

Исход мукоидного набухания может быть двояким: полное восстановление ткани или переход в фибриноидное набухание. Функция органа при этом страдает (например, нарушение функции сердца в связи с развитием ревматического эндокардита – вальвулита).

Фибриноидное набухание. Является более глубокой дезорганизацией соединительной ткани, в основе которой лежит деструкция основного вещества и волокон. Фибриноидное набухание может быть генерализованным и местным. Его можно обнаружить только микроскопически, чаще всего в стенке артерий и артериол.

Этиология. Чаще всего фибриноидное набухание служит проявлением инфекционно-аллергических заболеваний (например, фибриноид сосудов при туберкулезе с гиперергическими реакциями); аллергических и аутоиммунных процессов (фибриноидные изменения соединительной ткани при ревматических болезнях, капилляров почечных клубочков при гломерулонефрите); ангионевротических реакций (фибриноид артериол при гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензиях). Во всех приведенных выше примерах фибриноидное набухание имеет распространенный (системный) характер. Фибриноидное набухание может иметь место при наличии воспаления, особенно хронического (фибриноид в червеобразном отростке при аппендиците, в дне хронической язвы желудка, трофических язвах кожи и т.д.).

Патогенез. В основе развития фибриноидного набухания лежит выраженный процесс деполимеризации гликозаминогликанов, глубокое нарушение сосудистой проницаемости, пропитывание стенки сосудов не только альбуминами и глобулинами, но и фибриногеном плазмы (отсюда термин фибриноидное набухание, фибриноид). Понятно, что фибриноид является сложным веществом, в состав которого входят белки и полисахариды распадающихся коллагеновых волокон, основного вещества, белки плазмы, в том числе и фибрин. При этом пучки коллагеновых волокон приобретают свойства фибрина, становятся гомогенными, окрашиваются пикрофуксином в желтый цвет. В исходе фибриноидного набухания может развиваться фибриноидный некроз, при котором

наблюдается полная деструкция соединительной ткани с образованием аморфного детрита, состоящего из продуктов распада коллагена, основного вещества, белков плазмы, в том числе фибриногена. Исходом фибриноидного некроза являются замещение очага деструкции соединительной тканью (склероз) или гиалиноз. В конечном итоге фибриноидное набухание ведет к нарушению, а нередко и прекращению функции органа (например, острая почечная недостаточность при злокачественной гипертензии, характеризующейся фибриноидным некрозом и изменением артериол клубочков).

Гиалиноз. Представляет собой патологическое состояние, характеризующееся отложением в соединительной ткани и стенке сосудов плотного гомогенного стекловидного вещества (гиалина). Эти полупрозрачные плотные массы напоминают гиалиновый хрящ.

Гиалин – это фибриллярный белок, в котором обнаруживаются не только белки плазмы, фибрин, но и компоненты иммунных комплексов, а также липиды. Гиалин устойчив по отношению к кислотам, щелочам, ферментам, ШИК-реакция положительна, пикрофуксином окрашивается в желтый или красный цвет, эозином и кислым фуксином – в розовый.

Классификация. Различают гиалиноз сосудов и гиалиноз собственно соединительной ткани. Каждый из них может быть распространенным (системным) и местным.

Морфогенез гиалиноза сложен и зависит от его вида. Однако ведущими механизмами в его развитии являются деструкция волокнистых структур и повышение тканево-сосудистой проницаемости (плазморрагия) в связи с ангионевротическими (дисциркуляторными), метаболическими и иммунопатологическими процессами. Например, с плазморрагией связаны пропитывание ткани белками плазмы и адсорбция их на измененных волокнистых структурах с последующей преципитацией и образованием белка гиалина. В образовании сосудистого гиалина принимают участие гладкомышечные клетки стенки сосудов.

Гиалиноз может развиваться в исходе разных процессов: плазматического пропитывания (гипертоническая болезнь), фибриноидного набухания (ревматические болезни), воспаления, некроза, склероза.

Гиалиноз собственно соединительной ткани. Этот вид гиалиноза развивается обычно в исходе фибриноидного набухания, ведущего к деструкции коллагена и пропитыванию ткани белками плазмы и полисахаридами. Микроскопически отмечается набухание соединительнотканых пучков, они теряют фибриллярность и сливаются в однородную плотную хрящеподобную массу; клеточные элементы сдавлены, атрофичны. Этот механизм развития системного гиалиноза соединительной ткани наиболее часто встречается при заболеваниях с иммунными нарушениями (ревматические болезни).

Гиалиноз как исход склероза имеет в основном местный характер, он развивается в рубцах, фиброзных спайках серозных полостей, сосудистой стенке при атеросклерозе, организации тромба. В основе гиалиноза в этих случаях лежат нарушения обмена соединительной ткани. Гиалиноз капсулы селезенки, при котором капсула становится толстой и пропитанной белковыми массами, носит название «глазурной селезенки» (рис. 8 на цв. вкл.). Подобный механизм развития имеет гиалиноз некротизированных тканей и фибринозных наложений.

Гиалиноз сосудов. Гиалинозу подвергаются преимущественно мелкие артерии и артериолы. Патологии предшествуют повреждения эндотелия, его мембраны и мембраны гладкомышечных клеток стенки, а также пропитывание стенки сосуда плазмой крови.

Микроскопически гиалин обнаруживают в субэндотелиальном пространстве, он оттесняет кнаружи и разрушает эластическую пластинку. Средняя оболочка сосуда истончается. В финале артериолы превращаются в утолщенные стекловидные трубочки с резко суженным или полностью закрытым просветом (рис. 9 на цв. вкл.). Гиалиноз мелких артерий и артериол носит системный характер, но процесс наиболее выражен в почках, головном мозге, сетчатке глаза, поджелудочной железе.

Системный гиалиноз сосудов наиболее характерен для гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензий (артериологиалиноз), диабетической микроангиопатии (артериологиалиноз) и заболеваний с нарушением иммунитета.

Как физиологическое явление местный гиалиноз артерий наблюдается в селезенке взрослых и пожилых людей.

Сосудистый гиалин – вещество преимущественно гематогенной природы. В зависимости от патогенеза различают три вида сосудистого гиалина. Во-первых, простой гиалин, возникающий вследствие инсудации неизмененных или малоизмененных компонентов плазмы крови (доброкачественное течение гипертонической болезни, атеросклероз); во-вторых, липогиалин, содержащий липиды и β -липопротеиды (характерен для сахарного диабета); в-третьих, сложный гиалин, состоящий из иммунных комплексов, фибрина и разрушающихся структур сосудистой стенки (типичен для аутоиммунных болезней).

Амилоидоз. В 1844 г. венский патолог К. Рокитанский описал изменения паренхиматозных органов, которые, становясь плотными и ломкими, приобретали «сальный» вид. Так возникло понятие о «сальной» болезни Рокитанского. Несколько лет спустя немецкий патолог Р. Вирхов назвал вещество, появляющееся в органах при «сальной болезни», амилоидом. Под действием йода и серной кислоты оно, подобно крахмалу, окрашивалось в синий цвет. Потребовалось двадцать лет, чтобы опровергнуть утверждения Р. Вирхова и доказать белковую природу амилоида (М.М. Руднев и W. Kuhne, 1865).

Амилоид – это общее название для весьма разнородной группы белков, которые могут накапливаться в строме внутренних органов при широком спектре заболеваний. В основе образования амилоида лежит нарушение процесса формирования вторичной структуры белка во внеклеточном пространстве. Амилоид – это своеобразный парадокс биохимии: независимо от первичной структуры белка-предшественника сам амилоид всегда имеет структуру складчатого β -слоя. Образование амилоида представляет собой динамический процесс, результатом которого является нерастворимый и устойчивый к протеолизу белковый агрегат, который откладывается в ткани в виде фибрилл β -складчатого белка. Таким образом, любой фибриллярный белок, который откладывается в межклеточном пространстве и имеет структуру складчатого β -слоя, можно называть амилоидом. Складчатый β -слой состоит из полипептидных цепей, уложенных в виде зигзага. Фибриллы, F-компонент, составляют 95% амилоида, имеют диаметр 7,5–10 нм и длину до 800 нм. Оставшиеся 5% амилоида составляют Р-компонент и другие гликопротеины. Р-компонент – нефибриллярный пентагональный гликопротеин, входящий в состав большинства амилоидов и во многом обуславливающий устойчивость амилоида к протеолизу. Амилоидоз не сопровождается какими-либо специфическими проявлениями, диагностика полностью зависит от гистологической идентификации амилоида в биопсийном материале.

При окраске гематоксилином и эозином амилоид имеет вид аморфного эозинофильного вещества, прогрессивно накапливающегося в строме и вытесняющего паренхиматозные элементы.

Для того чтобы отличить амилоид от других отложений, используют гистохимические методы. Наиболее широко применяется такой краситель, как конго красный, который благодаря фибриллярной организации амилоида регулярно встраивается между фибриллами, что приводит к специфической кирпично-красной окраске при световой микроскопии (рис. 10 на цв. вкл.), а также придает яблочно-зеленый цвет двойному лучепреломлению, характерному для амилоида при микроскопии в полярном свете. Именно окраска конго красным на сегодняшний день является стандартом диагностики амилоидоза.

Макроскопическая характеристика амилоидоза. Внешний вид органов при амилоидозе зависит от степени процесса. Если отложения амилоида небольшие, внешний вид органа изменяется мало и амилоидоз обнаруживается лишь при микроскопическом исследовании. При выраженном амилоидозе орган увеличивается в объеме, становится плотным и ломким, на разрезе имеет своеобразный воскообразный или салтный вид.

В селезенке амилоид откладывается в лимфатических фолликулах или же равномерно по всей пульпе. В первом случае амилоидно изме-

ненные фолликулы увеличенной и плотной селезенки на разрезе имеют вид прозрачных зерен, напоминающих зерна саго – «саговая селезенка». Во втором случае селезенка увеличена, плотная, коричнево-красная, гладкая, имеет сальный блеск на разрезе – «сальная селезенка». Саговая и сальная селезенка представляют последовательные стадии процесса.

В почках амилоид откладывается в стенке сосудов, капиллярных петлях и мезангии клубочков, базальных мембранах канальцев и в строме. Почка становится большими, плотными, сальными, по мере нарастания процесса клубочки и пирамиды плотностью замещаются амилоидом, разрастается соединительная ткань и развивается амилоидное сморщивание почек.

Амилоидоз надпочечников, как правило, двусторонний, отложение амилоида отмечается в корковом веществе по ходу сосудов. Выраженный амилоидоз надпочечников ведет к их недостаточности (развитие признаков аддисоновой болезни).

В сердце амилоид обнаруживается под эндокардом, в строме и сосудах миокарда, а также в эпикарде по ходу вен. Отложение амилоида в сердце ведет к его увеличению (амилоидная кардиомегалия), сердце становится очень плотным, миокард приобретает сальный вид.

В печени отложения амилоида наблюдаются между звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами синусоидов, по ходу ретикулярной стромы долек, в стенках сосудов, протоков и соединительной ткани порталных трактов. Печень увеличена, уплотнена, выглядит сальной.

Классификация. Она основана на химическом строении молекулы амилоида и характере его депонирования.

Амилоидоз может быть системным (генерализованным) с поражением нескольких систем органов или местным, когда депозиты амилоида выявляются только в одном органе. Системный амилоидоз также подразделяется на первичный (при некоторых плазмоклеточных дискразиях) и вторичный (реактивный), который развивается как осложнение хронических воспалительных или деструктивных процессов. Приобретенные формы амилоидоза являются осложнениями первичного заболевания, которое приводит либо к синтезу амилоидогенного аномального белка, либо к значительному повышению амилоидогенного потенциально нормального белка. Наследственный, или семейный, амилоидоз представляет собой отдельную, весьма гетерогенную группу заболеваний, которая связана с наличием мутантных генов, кодирующих изначально амилоидогенные белки. Виды амилоида в зависимости от химической структуры представлены в табл. 3. В качестве белка-предшественника, кроме перечисленных в табл. 3, могут выступать лизоцим, фибриноген, тяжелые цепи иммуноглобулинов, пролактин, инсулин и др.

Таблица 3. Классификация амилоидоза

Вид амилоидоза	Ассоциированные заболевания	Основной фибриллярный белок	Белок-предшественник
Системный амилоидоз			
Плазмоклеточные дискразии с амилоидозом (первичный амилоидоз)	Миеломная болезнь и другие В-клеточные лейкозы и лимфомы	AL	Легкие цепи иммуноглобулинов
Реактивный системный (вторичный или приобретенный) амилоидоз	Хронические воспалительные заболевания	AA	SAA
Амилоидоз, ассоциированный с гемодиализом	Хронический гемодиализ	A β_2 m	β_2 -микроглобулин
Системный сенильный амилоидоз	–	ATTR	Транстретин
Наследственный амилоидоз			
Семейная средиземноморская лихорадка	–	AA	SAA
Семейная нейропатия (некоторые типы)	–	ATTR	Транстретин
Исландская наследственная церебральная амилоидная ангиопатия	–	ACys	Цистатин С
Финский наследственный амилоидоз	–	AGel	Гельсолин
Локальный амилоидоз			
Сенильный церебральный амилоидоз	Болезнь Альцгеймера	A β	APP
Медуллярный рак щитовидной железы	–	A Cal	Кальцитонин
Эндокринный амилоидоз			
Островки Лангерганса	Сахарный диабет 2-го типа	AIAPP	Островковый амилоидный пептид
Изолированный амилоидоз предсердий	–	AANF	Предсердный натрий-уретический фактор

Плазмоклеточные дискразии с амилоидозом (первичный амилоидоз). Этот тип характеризуется, как правило, системным отложением AL-амилоида и представляет собой наиболее частый тип амилоидоза. Наиболее характерным примером является амилоидоз у больных со множественной миеломой – злокачественной опухолью из плазматических клеток, для которой характерны остеолитические поражения скелета. Необходимым условием развития амилоидоза является наличие белка Бенс – Джонса, который продуцируется опухолевыми клетками. Свободные легкие цепи (белок Бенс – Джонса) обнаруживаются в сыворотке 70% больных миеломной болезнью и у всех больных миеломой, у которых развился амилоидоз. Тем не менее амилоид формируется только у 6–15% больных, у которых определяются свободные легкие цепи. Таким образом, наличие белка Бенс – Джонса само по себе недостаточно для формирования амилоидоза. Важную роль играет амилоидогенный потенциал конкретного типа легких цепей и его устойчивость к деградации. Кроме миеломной болезни AL-амилоидоз может развиваться и при других парапротеинемических лейкозах и В-клеточных опухолях.

У многих пациентов с AL-амилоидозом нет классической миеломы или другой В-клеточной опухоли, тем не менее такие случаи классифицируются как первичный амилоидоз. Во всех этих случаях в костном мозге обнаруживается повышенное содержание плазматических клеток, а также высокие концентрации моноклональных иммуноглобулинов и свободных легких цепей в сыворотке крови и моче. У таких пациентов в основе амилоидоза лежит В-клеточная дискразия, при которой доминантным проявлением служит продукция аномального белка, а не формирование опухолевых образований.

К группе повышенного риска наличия амилоидоза относятся больные с необъяснимой нефропатией, сердечной недостаточностью, периферической нейропатией или нейропатией автономной нервной системы, увеличением печени или селезенки и/или их дисфункцией. Макроглоссия, особенно в сочетании с вышеперечисленными состояниями, является практически диагностической для AL-амилоидоза.

Реактивный системный амилоидоз (вторичный или приобретенный). Он характеризуется системным отложением AA-амилоида. В основе развития этого типа амилоидоза лежит длительная острофазовая воспалительная реакция, при которой на протяжении долгого времени поддерживается повышенный уровень сывороточного амилоида А (*serum amyloid a protein – SAA*). SAA – аполипротеин, входящий в состав липопротеинов высокой плотности, синтезируется преимущественно печенью и наряду с С-реактивным белком является одним из наиболее динамичных острофазовых белков. Концентрация SAA увеличивается от 5 мг/л у здоровых лиц до 2000 мг/л на пике тяжелого

активного воспаления. При ревматоидном артрите, болезни Крона, семейной средиземноморской лихорадке и других наследственных периодических лихорадках уровень SAA может удерживаться от десятков до сотен мг/л в течение месяцев или лет, пока будет сохраняться активность заболевания. У 10% лиц с длительно повышенным уровнем SAA развивается АА-амилоидоз. При этом всегда поражается селезенка, также характерны протеинурия и/или гепатоспленомегалия, сердце в процесс вовлекается редко. Больные, у которых развивается этот тип амилоидоза, вероятно, имеют дефект ферментов моноцитов, которые в норме разрушают SAA. Такой дефект приводит к неполному разрушению SAA и формированию нерастворимой молекулы АА.

Следует учитывать и возможность того, что в части случаев имеют место генетически детерминированные структурные аномалии в молекуле SAA, что само по себе вызывает резистентность к разрушению моноцитами.

Амилоидоз, связанный с гемодиализом. Обычно возникает на фоне длительного гемодиализа, проводимого у больных с почечной недостаточностью; β_2 -микроглобулин катаболируется и выводится исключительно почками, при перитонеальном диализе или гемодиализе экскреция β_2 -микроглобулина резко снижена. При терминальной почечной недостаточности уровень β_2 -микроглобулина в крови повышается с 1–2 мг/л в норме до 50–70 мг/л. После 7–10 лет диализа у пациентов могут образоваться болезненные отложения $A\beta_2M$ -амилоида в костях и суставах или вокруг них. Тем не менее в последнее время отмечается снижение частоты встречаемости этого типа амилоидоза, возможно, из-за технологических успехов в области гемодиализа.

Врожденный семейный амилоидоз. Представляет собой редкое заболевание, которое трудно поддается терапии и, как правило, летально. Изучение именно семейного амилоидоза позволило получить информацию о фибриллогенезе и патогенетических механизмах при амилоидозе. Описан ряд семейных форм амилоидоза, распространение которых ограничено определенными географическими регионами.

Лучше всего исследован аутосомно-рецессивный вариант семейного амилоидоза, который называют семейной средиземноморской лихорадкой. Клинически это заболевание характеризуется приступами лихорадки, сопровождающимися воспалением серозных оболочек, включая брюшину, плевру и синовиальные оболочки. Встречается обычно у армян, евреев и арабов. При этом заболевании отмечается системный АА-амилоидоз, неотличимый от реактивного системного амилоидоза. Известен ген средиземноморской лихорадки, его продукт назван пиринном. Хотя функция этого белка точно не известна, предполагается, что

пирин отвечает за регуляцию воспаления, а именно за подавление функции нейтрофилов. При мутации этого гена даже незначительная травма приводит к развитию выраженного тяжелого воспаления.

В отличие от аутосомно-рецессивного варианта аутосомно-доминантный семейный амилоидоз характеризуется выпадением амилоида преимущественно в периферических нервах и нервах автономной нервной системы (семейная амилоидная полинейропатия). Эта наиболее частая форма наследственного амилоидоза связана с мутацией в гене транстиретиона (TTR). Заболевание встречается в разных регионах мира (Португалия, Япония, США). При этом генетическом заболевании фибриллы амилоида состоят из мутантного белка АТТТ. Кроме тяжелой и в конечном итоге фатальной нейропатии часто наблюдается выраженное поражение сердца и почек.

Существуют аутосомно-доминантные наследственные амилоидозы, связанные с отложением гелсолоина, аполипопротеина АІ, α -цепи фибриногена, цистатина С, лизоцима. Следует отметить, что клиническая манифестация семейных амилоидозов может наступить в любом возрасте.

Локальный амилоидоз. Он чаще всего связан со скоплением доброкачественных моноклональных В-клеток или плазматических клеток, продуцирующих легкие цепи иммуноглобулинов, которые откладываются в виде АL-амилоида в органах дыхания, мочеполовой системе или коже. Кроме того, к локальным формам амилоидоза также относятся эндокринный и церебральный амилоидоз. Убедительные данные о том, что отложение амилоида при локальных формах имеет патогенетическое значение, в настоящее время отсутствуют.

Эндокринный амилоидоз. Это заболевание развивается в некоторых эндокринных опухолях, таких как медуллярный рак щитовидной железы, опухолях островков поджелудочной железы, феохромоцитоме, а также в островках Лангерганса у больных со 2-м типом сахарного диабета. Этот тип амилоидоза не влияет на течение самого заболевания, а является следствием избыточной выработки определенных белков в ткани, например кальцитонина – клетками медуллярного рака или островкового амилоидного пептида – клетками островков Лангерганса.

Амилоидоз старения. Встречается в двух видах: 1) старческий системный амилоидоз; 2) старческий церебральный амилоидоз.

Старческий системный амилоидоз характеризуется отложением АТТТ-амилоида (из немутантного транстиретиона) в сердце, почках и органах дыхания у престарелых пациентов на 8–9-м десятке жизни. Как правило, болезнь протекает бессимптомно, но может сопровождаться рестриктивной кардиомиопатией, аритмиями или симптомами, похожими на ИБС. В связи с преимущественным значением поражения сердца эту форму амилоидоза еще называют «сенильный сердечный амилоидоз».

Старческий церебральный амилоидоз развивается в результате отложений депозитов Аβ-белка в стенках мозговых кровеносных сосудов и в сенильных бляшках в ткани мозга у лиц с болезнью Альцгеймера. Аβ-белок образуется из трансмембранного гликопротеина, который называют белком-предшественником амилоида (*amyloid precursor protein – APP*). В отличие от многих других форм амилоидоза амилоид при болезни Альцгеймера является не причиной заболевания, а следствием.

Патогенез. *In vivo* формирование фибрилл амилоида происходит как из дикого (т.е. немутантного) типа белков-предшественников, так и из мутантных, генетически наследуемых вариантов амилоидогенных белков. Фибриллы могут состоять как из интактного белка-предшественника, так и из протеолитических фрагментов. Дикий тип белка TTR изначально является амилоидогенным и даже в физиологических концентрациях довольно часто приводит к системному амилоидозу после 80 лет. Для других амилоидогенных белков (например, SAA и β₂M) формирование амилоида возможно только при длительном многократном превышении физиологической концентрации. Возникновение аномальных белков с повышенной амилоидогенностью может быть как приобретенным (например, свободные легкие цепи иммуноглобулинов при плазмоклеточных дискразиях), так и наследственным (например, при семейных формах амилоидоза). Возможно, образование амилоидогенного белка при приобретенных формах связано с дефектами в системе ферментной деградации этих белков (ограниченным протеолизом). Патогенез основных форм амилоидоза представлен на рис. 11.

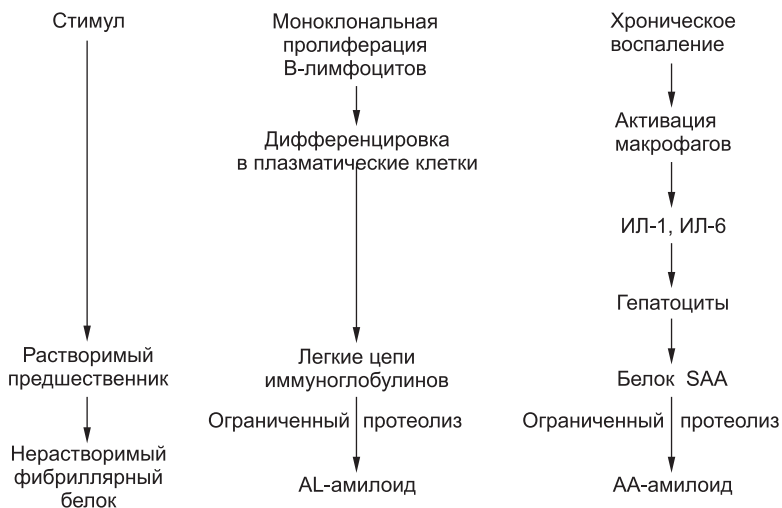


Рис. 11. Схема патогенеза амилоидоза

Амилоидоз не возникает мгновенно, всегда есть длительный период задержки (часто много лет) между появлением потенциально амилоидогенного белка и отложением амилоида в клинически значимых количествах. Амилоидоз крайне редко встречается у детей, вероятность возникновения амилоидоза растет с возрастом.

In vitro типичные амилоидные фибриллы могут быть сформированы из изолированных очищенных белков, а именно: а) из амилоидогенных вариантов белков, которые ассоциированы с амилоидозом *in vivo*; б) диких вариантов этих белков, которые не формируют амилоид *in vivo*; в) диких вариантов белков, которые могут формировать амилоид *in vivo*. При этом для формирования амилоида не требуется никаких дополнительных молекул.

Использование в качестве «затравки» естественных или синтетических фибрилл значительно ускоряет амилоидогенез. Амилоидогенные варианты белков изначально менее стабильны, чем их дикие варианты. Превращение диких вариантов белков в амилоидные фибриллы требует значительно более жестких условий денатурации. Тем не менее установлено, что практически любой натуральный белок или синтетический полипептид может трансформироваться *in vitro* в фибриллы амилоида. β -складчатая конформация амилоида является чрезвычайно стабильной и низкоэнергетической структурой для всех полипептидных цепей и в большей степени зависит от взаимодействий между цепями, нежели от аминокислотной последовательности.

Несмотря на свою устойчивость, фибриллы амилоида могут разрушаться как *in vitro* протеазами и фагоцитами, так и *in vivo* при значительном снижении содержания белка-предшественника амилоида. Тем не менее наиболее частым естественным течением амилоидоза является прогрессирующее накопление амилоида в тканях, что отражает преобладание отложения над разрушением. Более того, у некоторых пациентов с нормализовавшейся концентрацией белка-предшественника депозиты амилоида сохраняются в неизменном состоянии в течение многих лет. Стабильность амилоида усиливается входящими в его состав гликозаминогликанами и Р-компонентом. В отложениях амилоида или вокруг них практически не встречается воспалительной реакции или реакции по типу «инородных тел», амилоид не вызывает системного воспалительного ответа. Вероятно, это во многом связано с Р-компонентом, который идентичен сывороточному амилоиду Р (*serum amyloid P-SAP*). На поверхности фагоцитов нет рецептора к SAP, и обработка бактерий SAP имеет мощный антифагоцитарный эффект. Таким образом, SAP защищает фибриллы амилоида от разрушения и воспалительной реакции.

Механизм образования фибрилл амилоида. Всего известно 23 белка, способных *in vivo* образовывать амилоид. Фибриллы амилоида, независимо от того, какой белок явился предшественником, имеют всегда одну и ту же вторичную структуру – β -структуру (что и объединяет все амилоиды, а также объясняет их поляризационные и тинкториальные свойства). Фибриллы могут состоять либо из интактного амилоидогенного белка, либо из его фрагментов, полученных после протеолиза. Все отложения амилоида содержат в большом количестве гликозаминогликаны, а также Р-компонент, который попадает из плазмы, где есть в норме (SAP). SAP сам по себе очень устойчив к ферментолиту, и его присоединение к фибриллам амилоида стабилизирует их структуру и препятствует разрушению ферментами. SAP также входит в состав нормального экстрацеллюлярного матрикса человека, а именно микрофибриллярной мантии эластических волокон и базальной мембраны клубочков почки (где часто и наблюдаются самые ранние отложения амилоида).

Стадии амилоидогенеза:

- 1) синтез в клетке мутантного (нестабильного) белка;
- 2) секреция белка в экстрацеллюлярный матрикс;
- 3) протеолиз в экстра- или перичеллюлярном пространстве;
- 4) накопление белка до критического количества;
- 5) формирование олигомеров и профибрилл;
- 6) соединение с гликозаминогликанами;
- 7) соединение с SAP;
- 8) формирование фибрилл амилоида.

Патогенность амилоида. Различные агрегированные амилоидогенные белки являются токсичными для культур паренхиматозных клеток *in vitro*. Тем не менее нет убедительных данных в пользу какого-либо токсического эффекта амилоида *in vivo*. Вероятнее всего, патогенетический эффект амилоида в первую очередь связан с прогрессирующим накоплением аномального нефункционального белка в ткани с параллельной атрофией паренхиматозных элементов.

Стромально-сосудистые (мезенхимальные) жировые дистрофии (липидозы)

Липидозы связаны с нарушением обмена нейтральных жиров, холестерина и его эфиров.

Нейтральные жиры отличаются высокой мобильностью, они обеспечивают энергетические запасы организма, составляют основу жировых депо (жировая клетчатка, сальник). Нарушение обмена нейтральных жиров проявляется увеличением их запасов в жировой ткани (ожирение) или наоборот – снижением их содержания (истощение).

Увеличение содержания нейтральных жиров в жировых депо может носить общий (тучность, ожирение) или местный (липоматоз) характер.

Ожирение выражается в обильном отложении жиров в подкожной клетчатке, сальнике, брыжейке, средостении, эпикарде, т.е. в тех местах, где они локализуются в норме.

Причины ожирения различны. Важное значение придается патологии эндокринной системы. Например, при опухолях гипофиза развивается синдром Иценко – Кушинга (базофильная аденома гипофиза) с ожирением по верхнему типу (лицо, туловище); адипозо-генитальная дистрофия (болезнь Бабинского – Фрелиха), в основе которой лежат патологические процессы в гипофизе и гипоталамусе, развивающиеся в результате опухоли или нейроинфекции. Болезнь характеризуется прогрессирующим ожирением, недоразвитием половых органов и снижением функции половых желез. Адипозо-генитальная дистрофия может сочетаться с гипотиреозом, недостаточностью функции коры надпочечников и несхарным диабетом.

Причинами, вызывающими ожирение, могут быть семейные привычки (обильное питание), профессиональные факторы (ожирение поваров, кондитеров), сидячий образ жизни, злоупотребление алкоголем.

Патологическая анатомия. По внешним проявлениям различают симметричный (жиры откладываются относительно равномерно в разных частях тела), верхний, средний и нижний типы ожирения. Верхний тип проявляется накоплением жира преимущественно в области подкожной клетчатки лица, затылка, шеи, верхнего плечевого пояса, молочных желез. При среднем типе жир откладывается в подкожной клетчатке живота в виде фартука, при нижнем типе – в области ягодиц бедер и голеней.

По превышению массы тела больного выделяют несколько степеней ожирения. При I степени ожирения избыточная масса тела составляет 20-29%, при II – 30–49%, III – 50–99%, IV – 100% и более.

Выделяют гипертрофический и гиперпластический варианты общего ожирения (по морфологической характеристике жировой ткани). При *гипертрофическом варианте* жировые клетки увеличены в размерах и содержат в несколько раз больше триглицеридов, чем обычные. При этом варианте ожирения число адипозитов не увеличивается и они мало чувствительны к инсулину.

При *гиперпластическом варианте* ожирения число жировых клеток увеличено. У таких больных ни функция клеток, ни их метаболизм не нарушаются, течение болезни доброкачественное.

Значение общего ожирения определяется его влиянием на функциональное состояние органов. Так, у тучных людей из-за накопления жировой клетчатки в полости живота ослабляется экскурсия диафрагмы,

в связи с чем развивается недостаточное наполнение легких воздухом, снижается парциальное давление кислорода в альвеолах, что ведет к гипертонусу артериол легких (рефлекс Эйлера). Вышеперечисленные механизмы способствуют развитию гипертонии малого круга кровообращения, поэтому у тучных людей легко возникает одышка и даже гипертрофия правого желудочка сердца.

Большое клиническое значение при тучности имеет простое ожирение сердца. Жировая ткань, разрастаясь под эпикардом, окутывает сердце, как футляром (рис. 12, а, на цв. вкл.). Жировая ткань врастает в строму миокарда (рис. 12, б, на цв. вкл.), особенно в субэпикардиальных отделах, что ведет к атрофии мышечных клеток. Ожирение обычно более сильно выражено в правых отделах сердца, иногда вся толщина миокарда правого желудочка замещается жировой тканью, в связи с чем возможен разрыв сердца.

При увеличении количества жировой клетчатки, которое имеет местный характер, говорят о *липоматозах*. Среди них наибольший интерес представляет болезнь Деркума (*lipomatosis dolorosa*). При этом заболевании в подкожной клетчатке конечностей и туловища появляются узловатые болезненные отложения жира, похожие на липомы. Считается, что в основе заболевания лежит полигландулярная эндокринопатия. Местное увеличение количества жировой ткани нередко является выражением вагатного ожирения (например, жировое замещение почки или тимуса при их атрофии).

Нарушение обмена холестерина и его эфиров. Нарушение обмена холестерина и его эфиров лежит в основе тяжелого заболевания – атеросклероза. При этом в интиме артерий накапливается не только холестерин и его эфиры, но и β -липопротеиды низкой плотности, а также белки плазмы крови, чему способствует повышение сосудистой проницаемости (этиология, патогенез и патанатомия атеросклероза будут подробно изложены в соответствующей главе в части «Частная патанатомия»).

Антиподом общего ожирения является истощение, в основе которого лежит атрофия. Истощение характеризуется резким уменьшением количества жировой клетчатки или полным ее исчезновением. Истощение встречается в следующих формах: 1) алиментарное; 2) истощение при раковой кахексии (кахексия – крайняя степень истощения); 3) истощение при церебральной кахексии (старческое слабоумие, болезнь Альцгеймера, нейроинфекции); 4) гипофизарное истощение (болезнь Симмондса – разрушение передней доли гипофиза метастазами злокачественных опухолей или вследствие эмболии и развития инфаркта), а также кахексия при других заболеваниях.

При истощении отмечаются выраженное снижение массы тела, сухость и дряблость кожных покровов. Морфологически подкожно-жиро-

вая клетчатка практически отсутствует, не обнаруживается также жировая клетчатка в большом и малом сальниках, вокруг почек. Сохранившиеся участки жировой клетчатки имеют буро-коричневый цвет в результате накопления липохромов. Внутренние органы и железы внутренней секреции уменьшены в размерах. В печени и миокарде наблюдается бурая атрофия с накоплением в клетках липофусцина.

Местное нарушение состояния жировой клетчатки возникает вследствие ее некрозов при травмах или при тяжелом течении воспаления поджелудочной железы (панкреатит). Вокруг очагов некроза жировой клетчатки развивается воспаление с образованием фиброзной капсулы. Таким образом формируется липогранулема либо олеогранулема, которая может существовать длительное время.

Стромально-сосудистые (мезенхимальные) углеводные дистрофии

Мезенхимальные углеводные дистрофии могут быть связаны с нарушением обмена гликопротеидов и гликозаминогликанов.

Дистрофию, связанную с нарушением обмена гликопротеидов, называют *ослизнением тканей*. Сущность состоит в том, что хромотропные вещества освобождаются из связей с белками и накапливаются главным образом в стромах органов. В отличие от мукоидного набухания, при этом происходит замещение коллагеновых волокон слизеподобной массой. Собственно соединительная ткань, строма органов, жировая ткань, хрящ становятся слизеподобными, а клетки этих тканей – звездчатыми или причудливо отростчатыми.

Этиология. Ослизнение тканей происходит чаще всего из-за дисфункции эндокринных желез, а также истощения (кахексии). Наглядным примером является слизистый отек, или микседема, у больных с недостаточностью щитовидной железы. Ослизнение соединительных образований при кахексии любого генеза может быть процессом обратимым, однако прогрессирование его приводит к некрозу тканей с образованием полостей, заполненных слизью.

Наследственные нарушения обмена гликозаминогликанов (мукополисахаридов) представлены группой болезней накопления (мукополисахаридозы). Среди них основное значение имеет гаргоилизм, или болезнь Пфаундлера – Гурлера, для которой характерны диспропорциональный рост, массивный череп, деформация других костей скелета, наличие пороков сердца, паховой и пупочной грыжи, помутнение роговицы, гепатоспленомегалия.

Мукополисахаридозы – это болезни лизосомального накопления. Они представляют собой группу тесно связанных синдромов, развивающихся в результате генетически обусловленного недостатка специфици-

ческих лизосомальных ферментов, участвующих в расщеплении молекул мукополисахаридов (гликозаминогликанов). При мукополисахаридозах накапливаются следующие гликозаминогликаны: дерматен-сульфат, гепарин-сульфат, кератин-сульфат и хондроитин-сульфат. Они накапливаются в лизосомах клеток различных тканей, что приводит к тяжелым соматическим и неврологическим изменениям. Мукополисахаридозы – прогрессирующие заболевания с поражением многих органов (печень, селезенка, сердце и кровеносные сосуды). Больным свойственны грубые черты лица, помутнение роговицы, умственная отсталость, повышенное выделение мукополисахаридов с мочой.

При мукополисахаридозах морфологически в клетках головного мозга (ганглиозные клетки), лимфатических узлов (ретикулярные клетки), тимуса (макрофаги) происходит накопление гликозаминогликанов. При этом в перечисленных клетках гистологически отмечается смещение ядер к периферии, заполнение цитоплазмы вакуолями («пенистые» клетки). Нередко отмечается фиброэластоз миокарда. Наибольшие изменения в костной ткани выявляются в зоне роста хряща, причем часть хондроцитов содержит типичные включения. В роговице глаза под эпителием обнаруживаются «пенистые» клетки.

1.4.3. Смешанные дистрофии

В организме человека кроме простых белков (альбумина, глобулина и др.) имеются сложные белки, находящиеся в тесной взаимосвязи с веществами небелковой природы (так называемая простетическая часть), которую составляют липиды (липопротеиды), полисахариды (гликопротеиды), пигменты (хромопротеиды). Морфологические проявления нарушенного метаболизма при смешанных дистрофиях выявляются как в паренхиме, так и в строме, а также в стенке сосудов органов и тканей.

Нарушение обмена хромопротеидов

Хромопротеиды – окрашенные белки или эндогенные пигменты, играющие важную роль в жизни организма: с их помощью осуществляются дыхание (гемоглобин, цитохромы), выработка секретов (желчь) и инкретов (серотонин), защита организма от воздействия лучевой энергии (меланин) и ряд других функций.

Кроме эндогенных пигментов существует большая группа экзогенных пигментов. Например, антракоз легких, развивающийся вследствие длительного вдыхания угольной пыли. При этом накопление угольной пыли в макрофагах альвеол и в лимфатическом русле приводит к их черному окрашиванию. К этой же группе можно отнести бытовые (табуировка) и лекарственные (серебро, висмут и др.) пигментации.

Все эндогенные пигменты разделяют на три группы: гемоглибиногенные, протеиногенные и липидогенные.

Нарушение обмена гемоглибиногенных пигментов. К гемоглибиногенным пигментам относятся: ферритин, гемосидерин, билирубин, гематоидин, гематины (гемомеланин, солянокислый гематин – гемин, формалиновый пигмент) и порфирин.

Гемоглибин в норме проходит ряд циклических превращений, связанных с разрушением эритроцитов и постоянным обновлением эритроцитарной массы. Разрушение эритроцитов происходит путем гемолиза и эритрофагии (клетками ретикулоэндотелиальной системы).

Гемолиз – отщепление гемоглибина от эритроцитов. Он может происходить в циркулирующей крови (интраваскулярный гемолиз) или вне сосудов (экстраваскулярный гемолиз).

В результате физиологического распада эритроцитов и гемоглибина в ретикулоэндотелиальной системе образуются пигменты: ферритин, гемосидерин и билирубин.

В патологических условиях вследствие многих причин (инфекции, интоксикации, переливание несовместимой крови, анемии, охлаждение, ожоги, травмы) гемолиз может быть резко усилен и осуществляться как в циркулирующей крови (интраваскулярно), так и в очагах кровоизлияний (экстраваскулярно). В этих условиях помимо увеличения образующихся в норме гемоглибиногенных пигментов появляется ряд новых пигментов (гематоидин, гематины, порфирин).

Нарушение обмена гемоглибина. В норме железо доставляется в клетки с помощью транспортных белков (трансферринов). Не использованное для синтеза гема железо накапливается в клетках (гепатоцитах, макрофагах печени, костного мозга, селезенки). Оно связывается с белком апоферритином и образует ферритин – гетерогенный комплекс белковых молекул, сгруппированных вокруг ядра, содержащего железо. При избытке железа ферритин формирует гранулы гемосидерина. Это происходит при полимеризации ферритина. Гемосидерин по химической структуре является коллоидным гидроксидом железа, соединенным с мукопротеидами клетки. При окраске гематоксилином и эозином гемосидерин выявляется в виде зерен бурого цвета в цитоплазме клеток (макрофаги печени и селезенки). При реакции Перлса гемосидерин обнаруживается в виде гранул зеленовато-синего цвета (рис. 13 на цв. вкл.) – берлинская лазурь (обработка срезов сульфидом аммония, а затем железосинеродистым калием и хлористоводородной кислотой).

Положительные реакции на железо отличают гемосидерин от сходных с ним пигментов (гемомеланин, липофусцин, меланин).

Гемосидерин – внутриклеточный пигмент, синтез его происходит в клетках, которые называют сидеробластами, в специализированных органеллах – сидеросомах, иногда в сидеробластах накапливается

избыточное количество гемосидерина, из-за чего клетки разрушаются и гемосидерин оказывается свободно лежащим в строме органов. В таких случаях он захватывается макрофагами, которые принято называть сидерофагами.

Избыточное накопление гемосидерина называют *гемосидерозом*. Различают местный и общий гемосидероз.

Местный гемосидероз возникает при внесосудистом гемолизе в очагах кровоизлияний. Примером местного гемосидероза является обычный синяк.

Местный гемосидероз в виде бурой индурации легких характерен для хронического венозного застоя в легких. При этом в результате гипоксии и повышения проницаемости сосудов возникают множественные мелкие кровоизлияния. Легкие имеют пестрый вид за счет буроватых включений гемосидерина и плотную консистенцию из-за разрастания соединительной ткани (бурая индурация легких).

Общий гемосидероз возникает при избытке железа в результате внутрисосудистого гемолиза (заболевания крови, отравления гемолитическими ядами, инфекционные заболевания, переливание несовместимой по группе и резус-фактору крови и т.д.); при повышении всасывания железа из пищи. Гемосидерин в таких случаях откладывается во многих органах и тканях (печень, селезенка, костный мозг, лимфатические узлы, почки).

Гемохроматоз – избыточное накопление гемосидерина, обусловленное нарушением всасывания пищевого железа в тонком кишечнике. Различают первичный (идиопатический) гемохроматоз и вторичный сидероз (гемосидероз). Причины избыточного всасывания железа в тонком кишечнике до последнего времени оставались не выясненными. Только в 1996 г. был идентифицирован ген гемохроматоза. В основе модели перепрограммирования эпителия крипт тонкой кишки лежат данные о том, что в норме недифференцированные клетки крипт экспрессируют большое количество HFF. Дикий тип HFF регулирует абсорбционную активность клеток крипт и зрелых эритроцитов в отношении железа в зависимости от концентрации его в плазме крови. Мутантный тип HFF не позволяет энтероцитам изменять свою абсорбционную активность в отношении железа и приводит, таким образом, к постоянно повышенному всасыванию железа.

Первичный гемохроматоз – самостоятельное заболевание из группы тезауризмозов. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Первичный гемохроматоз характеризуется повышенным всасыванием пищевого железа, количество его в организме возрастает в десятки раз (обмен железа в эритроцитах не нарушен). Развивается гемосидероз печени, поджелудочной железы, слюнных и потовых желез, сет-

чатки глаза, кожи, миокарда, слизистой оболочки кишечника и синовиальных оболочек. Одновременно в органах накапливается ферритин, 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.

Вторичный гемохроматоз развивается при недостаточности ферментных систем, обеспечивающих обмен тканевого железа, что и приводит к распространенному гемосидерозу. Причиной этой недостаточности могут быть: избыточное поступление железа с пищей (например, прием железосодержащих препаратов); резекция желудка; хронический алкоголизм; повторные переливания крови; гемоглобинопатии (наследственные заболевания, в основе которых лежит нарушение синтеза гема или глобина).

При вторичном гемохроматозе содержание железа повышено не только в тканях, но и в сыворотке крови. Накопление гемосидерина и ферритина в печени, поджелудочной железе и сердце приводит к циррозу печени, сахарному диабету и кардиомиопатии.

Исход гемохроматоза фатальный – больные погибают от сердечной и печеночной недостаточности.

В некоторых случаях в тканях могут появляться гемоглобиногенные пигменты из группы гематинов. К ним относят малярийный пигмент, солянокислый гематин и формалиновый пигмент.

Малярийный пигмент образуется у больных малярией под действием малярийного плазмодия. Пигмент серо-черного цвета окрашивает кожу, слизистые оболочки, селезенку, лимфатические узлы, головной мозг в серо-аспидный цвет.

Солянокислый гематин (гемин) образуется в желудке при взаимодействии гемоглобина и соляной кислоты. Пигмент окрашивает края и дно острых язв и эрозий желудка в черный цвет (рис. 14 на цв. вкл.). При желудочном кровотечении солянокислый гематин придает черный цвет рвотным (по типу «кофейной гущи») и каловым (дегтеобразный стул) массам.

Формалиновый пигмент образуется в тканях, взятых для гистологического исследования, при фиксации их в кислом формалине и имеет вид бурых зерен или кристаллов.

Билирубин является конечным продуктом гемолиза и образуется при отщеплении гема от гемоглобина. Затем от гема отщепляется железо и разворачивается тетрапиррольное кольцо. Этот процесс начинается в клетках ретикуломакрофагальной системы костного мозга, селезенки, лимфатических узлов и печени. Затем образовавшийся билирубин, соединяясь с альбумином, с током крови поступает в печень. В печени

синтез пигмента завершается – гепатоциты, обладая специфическими рецепторами, захватывают билирубин и с помощью специфической глюкокоронилтрансферазной системы осуществляют его конъюгацию с глюкуроновой кислотой, затем конъюгаты билирубина поступают в желчные капилляры. Таким образом билирубин становится основным пигментом желчи.

Билирубин представляет собой красно-желтые кристаллы, он не содержит железа. Для его выявления используют реакции, основанные на способности билирубина легко окисляться с образованием различно окрашенных продуктов. Такова, например, реакция Гмелина, при которой под воздействием концентрированной азотной кислоты билирубин дает сначала зеленое, а затем синее или пурпурное окрашивание.

Нарушение обмена билирубина связано с расстройством его образования и выделения. Нарушение обмена билирубина ведет к повышенному содержанию его в плазме крови и желтому окрашиванию кожи, склер, слизистых и серозных оболочек внутренних органов (желтуха). Механизм развития желтухи может быть различным, что позволяет выделить три ее вида: надпеченочную (гемолитическую), печеночную (паренхиматозную) и подпеченочную (механическую). В норме в крови содержание билирубина составляет 8–20 мкмоль/л.

Гемолитическая (надпеченочная) желтуха развивается вследствие усиленного внутрисосудистого гемолиза эритроцитов и образования большого количества билирубина. Такая желтуха возникает при интоксикациях (гемолитические яды) и инфекциях (сепсис, малярия, возвратный тиф), переливании несовместимой крови и резус-конфликте, некоторых заболеваниях крови (анемии и гемобластозы). Помимо этого существует группа наследственных анемий, 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, пароксизмальная ночная гемоглобинурия и др.).

Печень в этих условиях образует большее, чем в норме, количество пигмента, однако страдает одно из звеньев обмена билирубина – захват его гепатоцитами. Вследствие недостаточности захвата билирубина гепатоцитами уровень его в крови остается повышенным (увеличено количество билирубина, не связанного с глюкуроновой кислотой).

Печеночная (паренхиматозная) желтуха развивается при заболеваниях печени, которые сопровождаются повреждением гепатоцитов, нарушением захвата ими билирубина, его конъюгации и экскреции: острые и хронические гепатиты, гепатозы, циррозы, лекарственные поражения печени, аутоинтоксикации, например, при беременности.

При перечисленных выше патологических процессах гепатоциты подвергаются дистрофии, некрозу, перестают выделять желчь в желчные капилляры, в результате чего она попадает в лимфатическую систему. Это явление называется *парахолией* (неправильное, извращенное выделение желчи).

Подпеченочная (обтурационная, закупоривающая, механическая) желтуха возникает вследствие препятствия оттоку желчи по общему желчному или печеночным протокам, что затрудняет экскрецию и определяет регургитацию желчи.

Нарушения оттока желчи по желчным потокам происходит при обтурации их просвета (камень, опухоль) или сдавлении извне (рак головки поджелудочной железы, большого сосочка двенадцатиперстной кишки, метастазы рака в перипортальные лимфатические узлы).

В результате нарушения экскреции желчи при механической желтухе особенно тяжелые изменения развиваются в печени: она увеличивается в размерах, приобретает желто-зеленый цвет, внутripеченочные желчные протоки расширяются, переполняются желчью (рис. 15 на цв. вкл.).

Гистологически желчный пигмент выявляется повсеместно: в желчных протоках, желчных капиллярах, печеночных клетках. При застое желчи (холестаза) быстро развивается холангит, в самой печени возникают очаги некроза с последующим замещением их соединительной тканью и развитием цирроза.

Порфирии – состояния, при которых происходит накопление предшественников порфирина (уропорфириноген I, порфобилин и порфобилиноген) в крови (порфиринемия), моче (порфирурия) и тканях. При этом у больных резко повышается чувствительность тканей к ультрафиолетовым лучам и развивается светобоязнь. На коже появляются эритема, дерматит, рубцы, изъязвления, в последующем – депигментированные участки.

Различают врожденную и приобретенную порфирии.

Врожденная порфирия – это генетически обусловленная недостаточность уропорфириноген-3-косинтетазы в эритроблестах (эритропоэтическая форма болезни) или печени (печеночная форма порфирии).

При эритропоэтической форме порфирии развивается гемолитическая анемия, поражаются нервная и пищеварительная системы. Порфирины выделяются с мочой, которая становится желто-красной (цвет портвейна), откладываются в селезенке, костях и зубах, окрашивая их в коричневый цвет.

При печеночной форме порфирии увеличивается печень, она становится сероватого или голубовато-коричневого цвета. В гепатоцитах развивается жировая дистрофия, гемосидероз, отмечается характерное для порфиринов свечение при исследовании в люминесцентном микроскопе.

Нарушение обмена протеиногенных (тирозиногенных) пигментов. К протеиногенным (тирозиногенным) пигментам относят меланин, пигмент гранул энтерохромаффинных клеток и адренохром.

Меланин – широко распространенный пигмент буровато-черного цвета, окрашивающий кожу, волосы, глаза. Синтез меланина происходит в клетках, называемых меланоцитами, в специализированных органеллах меланосомах. Меланоциты – это клетки нейроэктодермального происхождения, которые находятся в базальном слое эпидермиса, сетчатке и радужной оболочке глаз. Меланоциты образуются из меланобластов, которые мигрируют из нервного гребешка в процессе развития зародыша.

Меланин синтезируется из тирозина в присутствии тирозиназы и кислорода, где образуется ДОФА (диоксифенилаланин) или промеланин, который полимеризируется в меланин.

Нарушения обмена меланина выражаются в усиленном его образовании или исчезновении. Эти нарушения являются распространенными или имеют местный характер и могут быть приобретенными или врожденными. Интенсивность этих нарушений колеблется в широких пределах.

Распространенный гипермеланоз (меланодермия) чаще всего бывает приобретенным и развивается при поражении надпочечников (бронзовая болезнь, или болезнь Аддисона). Это заболевание характеризуется поражением надпочечников и их гипофункцией при туберкулезе, злокачественных опухолях, сифилисе и амилоидозе. Гиперпигментация при болезни Аддисона объясняется тем, что промежуточные продукты тирозин-триптофанового обмена являются общими для образования как адреналина, так и меланина. При поражении надпочечников эти продукты идут на образование промеланина. Важное значение при этом имеет гиперсекреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофиза компенсаторного характера в ответ на гипофункцию надпочечников.

Следует отметить, что в последнее время, кроме уже перечисленных причин развития болезни Аддисона, важное значение стали придавать аутоиммунному генезу развития этой болезни (аутоиммунное происхождение подтверждается обнаружением антиадреналовых аутоантител). Кроме того, болезнь Аддисона нередко течет параллельно с типичными аутоиммунными заболеваниями (например, с хроническим микроцитарным тиреоидитом, пернициозной анемией, недостаточностью половых желез у женщин с антиовариальными антителами).

Меланодермия встречается также при эндокринных расстройствах (гипогонадизм, гипопитуитаризм), авитаминозах (пеллагра, цинга), кахексии, интоксикации углеводородами.

К врожденному гипермеланозу относится такое заболевание, как *пигментная ксеродерма*. 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, которая начинается с воспалительной реакции по типу солнечной эритемы с последующей пигментацией в виде веснушек. Микроскопически в этой стадии видны гиперкератоз, отек дермы, значительное увеличение количества меланина. На поздних стадиях на коже отмечаются многочисленные телеангиэктазии, бородавчатые разрастания, трещины и язвы, выявляются выраженная атрофия эпидермиса, акантоз, резчайший гиперкератоз и отложения 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. Бородавчатые разрастания склонны к малигнизации – развитию в них меланомы. Поэтому врожденный гипермеланоз относится к группе предраковых заболеваний.

Местный гипермеланоз чаще является приобретенным и развивается при эндокринных расстройствах (аденома гипофиза, гипертиреозидизм, опухоли яичников, беременность).

Меланоз толстой кишки может развиваться у пожилых людей, чаще женщин, страдающих хроническими заболеваниями, сопровождающимися запорами. При меланозе толстой кишки наблюдается очаговое или диффузное окрашивание слизистой оболочки толстой кишки в коричневый или черный цвет (групповые фолликулы сохраняют обычную окраску).

Микроскопически в собственной пластинке слизистой оболочки находят многочисленные макрофаги с включениями меланина.

Лентиго – одиночные, обычно эллипсовидной формы пятна черного цвета, четко отграниченные от окружающей ткани. Эти образования, как и невусы, относятся к группе очаговых (местных) гипермеланозов приобретенного характера. Они возникают на коже в любой области и характеризуются увеличенным количеством меланоцитов в эпидермисе и, в меньшей степени, дерме.

Самым частым видом местных меланозов является невус (пигментный невус, невоклеточный невус, родинка). Существуют разные точки зрения на природу невуса. Большая часть исследователей считает невус пороком развития, возникновение которого связано с миграцией в эмбриональном периоде меланобластов из нейроэктодермальной трубки в базальный слой эпидермиса, дерму и подкожную основу.

Невус состоит из так называемых невусных клеток (рис. 16 на цв. вкл.). Невусы имеют различные размеры от микроскопических до гигантских (20–25 см), их количество варьиabelно (от единичных до нескольких десятков). Они могут быть уже при рождении или возникают в течение жизни.

Патологическая анатомия невусов подробно изложена в соответствующей главе (опухоли из меланинообразующей ткани) настоящего учебного пособия.

Распространенный гипомеланоз может встречаться при эндокринных расстройствах (гипогонадизм, гипопитуитаризм), когда угнетается гормональная регуляция синтеза меланина.

Первичный распространенный гипомеланоз обозначают термином *альбинизм*. Это заболевание обусловлено генетически наследуемым отсутствием (полный альбинизм) или уменьшением (частичный альбинизм) фермента тирозиназы. У больных отсутствует меланин в волосных луковицах, эпидермисе, дерме, сетчатке и радужке глаз. Клинически это проявляется белой кожей, светлыми волосами, красной радужной оболочкой глаз. Альбиносы весьма чувствительны к солнечным лучам (выраженная светобоязнь – фотофобия, блефароспазм, ожоги кожи при инсоляции), так как у них отсутствует защитный механизм (меланин) от вредного воздействия ультрафиолетовых лучей.

К *местным гипомеланозам* относят очаговые депигментированные участки на коже, которые называются витилиго или лейкодерма. Они возникают на коже в результате действия некоторых лекарственных (фурацилин) и химических (синтетические смолы) веществ.

Лейкодерма характерна для ряда инфекционных заболеваний (сифилис, проказа), эндокринных болезней (сахарный диабет, зоб Хашимото и др.). Количество, размеры и форма очагов депигментации бывают разными. Например, при вторичном рецидивном сифилисе описывают «ожерелье Венеры» – на коже задних, боковых и передних отделов шеи появляются многочисленные округло-овальные депигментированные участки размерами до 1 см каждое.

Кроме того, лейкодерма наблюдается в рубцах кожи после ранений, ожогов, воздействия ионизирующей радиации.

Адренохром – пигмент темно-коричневого цвета, располагающийся 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. Патология нарушений обмена адренохрома не изучена.

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 в желудочно-кишечном тракте и, реже, в брон-

хах, относят к клеткам APUD-системы. Гранулы пигмента обладают аргирофильными и аргентофильными свойствами, флюоресцируют желтым цветом при обработке срезов формальдегидом и специфической антисывороткой. Особенно много пигмента обнаруживают в опухолях из энтерохромаффинных клеток, которые называются карциноидами.

Нарушение обмена липидогенных пигментов (липопигментов).

К липопигментам относятся липофусцин, пигмент недостаточности витамина Е, гемофусцин, цероид и липохромы. Перечисленные пигменты сходны по физическим и химическим (гистохимическим) свойствам. Разница заключается в их локализации. Липофусцин и пигмент недостаточности витамина Е обнаруживают в паренхиматозных клетках органов (липофусцин еще и в нервных клетках), гемофусцин и цероид – в мезенхимальных клетках.

На основании схожести физических и химических свойств термин липофусцин пользуются для обозначения всего класса этих пигментов.

Липофусцин представляет собой комплекс полимеров липидов с белками. Это свидетельствует о том, что липофусцин формируется в результате перекисного окисления липидов мембран клеточных органелл. Это подтверждает теорию о том, что свободные радикалы вызывают в процессе старения прогрессирующее изнашивание клеточных мембран. Быстрое образование липофусцина у сравнительно молодых людей, умерших от алиментарного истощения, связано с недостатком в пище антиоксидантов, которые препятствуют перекисному окислению липидов.

Липофусцин обычно обнаруживается в клетках, подвергшихся регрессивным изменениям (например, атрофии, наблюдающейся при старении и хроническом патологическом процессе).

На ультраструктурном уровне липофусцин имеет вид электронноплотных гранул, окруженных двойной мембраной, содержащей миелиноподобные структуры.

Различают две стадии формирования и, соответственно, образования раннего и позднего пигмента. Незрелый, или ранний, липофусцин имеет вид расположенных перинуклеарно пылевидных частиц (в области активно протекающих обменных процессов) светло-желтого цвета. Он содержит много окислительно-восстановительных ферментов, дает положительные реакции на медь, жир, ШИК-реакцию. Пигмент располагается вблизи или непосредственно внутри митохондрий. По мере созревания липофусцина гранулы пигмента увеличиваются, становятся коричневыми, количество жира в них уменьшается. Липофусцин перемещается на периферию клетки, в нем выявляется высокая активность лизосомальных ферментов – это уже зрелый липофусцин. Располагается зрелый, или поздний, липофусцин в области лизосом.

На протяжении многих лет считали, что липофусцин является пигментом старения (свидетель старения клеточных мембран). Однако открытие в нем флавопротеидов и каротиноидов – веществ, активно участвующих в метаболизме клеток, выявление его двух форм – стадий созревания позволили по-другому оценить роль и значение липофусцина.

В настоящее время липофусцин относят к нормальным компонентам клетки, точнее, к разряду клеточных органоидов. Гранулы его называют цитосомами или каротиносомами, главной функцией его считают депонирование кислорода.

В условиях дефицита кислорода, при гипоксии липофусцин обеспечивает процессы окисления. Считается, что увеличение липофусцина в клетке является адаптивным процессом, позволяющим ей (клетке) нормально функционировать.

Нарушение обмена липофусцина может быть первичным (наследственным) и вторичным.

Первичный липофусциноз характеризуется накоплением липофусцина в клетках одного органа или системы. Чаще других встречаются наследственные заболевания с поражением ЦНС. Так, накопление липофусцина в клетках ЦНС наблюдается при нейрональных липофусцинозах, которые еще называют церебросид-липофусцинозами (относятся к болезням накопления – тезаурисмозам) с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Морфологически в разных отделах и клетках нервной системы (ганглиозные, глиальные, эндотелиальные) отмечается избыточное накопление липофусцина, баллонная дистрофия, некрозы нервных клеток, а также демиелинизация, разрушение аксонов. Эти процессы, вероятно, носят вторичный характер и обусловлены накоплением липофусцина.

Клинически болезнь проявляется слабоумием, двигательными расстройствами (судороги, параличи, обездвиженность), нарушением зрения вплоть до полной слепоты.

Если болезнь проявляется в раннем детском возрасте, то она называется болезнью Бильшовского – Янского; в возрасте 6–10 лет – юношеская форма Шпильмейера – Фогта. Оба этих варианта быстро прогрессируют и заканчиваются смертью на фоне выраженной идиотии.

У взрослых заболевание называется амавротической идиотией Куффа: болезнь протекает длительно (десятки лет), проявляется параличами, эпилепсией, слепота не развивается, но прогноз болезни фатальный.

Накопление липофусцина возможно в печени. В этих случаях развивается пигментный гепатоз или доброкачественная гипербилирубинемия. Это заболевание связывают с генетически обусловленной недостаточностью ферментов, обеспечивающих захват и глюкуронизацию билирубина в гепатоцитах. Нарушение обмена билирубина выражается

в преходящей желтухе. Различают пигментные гепатозы с конъюгированной и неконъюгированной гипербилирубинемией, которые проявляются рядом клинических синдромов: Жильбера, Криглера – Найяра, Ротора.

Нарушение обмена нуклеопротеидов

Нуклеопротеиды – это сложные белки, простетической (небелковой) частью которых являются нуклеиновые кислоты: дезоксирибонуклеиновая (ДНК) и рибонуклеиновая (РНК).

Нуклеопротеиды принимают участие в пуриновом обмене. При его нарушениях и избыточном образовании мочевой кислоты ее соли могут выпадать в тканях, что наблюдается при подагре, мочекаменной болезни и мочекишлом инфаркте.

Подагра (от греч. *podos* – нога и *agra* – охота, капкан для ног) – заболевание, для которого характерно периодическое выпадение в суставах солей мочекишлого натрия. Болезнь проявляется приступами болей в суставах с признаками их воспалительного поражения, повышением содержания мочевой кислоты в крови и моче (гиперурикемия и гиперурикурия). Типичные места выпадения солей мочевой кислоты (уратов) – синовии и хрящи мелких суставов рук и ног (особенно плюснефаланговый сустав I пальца), голеностопных и коленных суставов, сухожилия и суставные сумки, хрящи ушных раковин.

Выделяют первичную и вторичную подагру. При *первичной подагре* причина нарушения пуринового обмена и гиперурикемии неизвестна, иногда болезнь связывают с врожденным нарушением обмена веществ (семейный характер болезни). *Вторичная подагра* возникает при миелолойкозе, гемолитической анемии, злокачественных опухолях, сопровождающихся повышенным синтезом пуринов.

При выпадении и отложении мочекишлых солей в тканях развиваются некрозы и демаркационная воспалительная реакция. Для воспалительного инфильтрата характерно наличие гигантских многоядерных клеток инородных тел. В последующем в зоне демаркационного воспаления появляются фибробласты, разрастается соединительная ткань в суставах, ушных раковинах, что приводит к формированию подагрических шишек (тофусов), развивается деформация пораженных суставов.

В почках у больных подагрой мочевая кислота и ее соли (мочекишлый натрий) выпадают в канальцах и собирательных трубочках в виде кристаллов, обтурируя их просвет. В последующем в почках развиваются вторичные воспалительные и атрофические изменения (подагрические почки).

Мочекаменная болезнь может быть связана, прежде всего, с нарушением пуринового обмена, т.е. служить проявлением так называемого мочекишлого диатеза. При этом в почках и мочевыводящих путях обра-

зуются преимущественно или исключительно ураты (см. гл. «Мочекаменная болезнь»).

Мочекислый инфаркт встречается у новорожденных, проживших не менее двух суток, и проявляется выпадением в канальцах и собирательных трубочках почек аморфных масс, состоящих из мочекислых натрия и аммония. Отложения солей мочевой кислоты выглядят на разрезе почки в виде желто-красных полос, сходящихся у сосочков мозгового слоя почки.

Возникновение мочекислого инфаркта связано с интенсивным обменом в первые дни жизни новорожденного и отражает адаптацию почек к новым условиям существования (интенсивный распад эритроцитов и усиление пуринового обмена).

1.4.4. Нарушение минерального обмена (минеральные дистрофии)

Минералы участвуют в построении структурных элементов клеток и тканей, входят в состав ферментов, гормонов, витаминов, пигментов, белковых комплексов. Они являются биокатализаторами, участвуют во многих обменных процессах, играют важную роль в поддержании кислотно-основного состояния и в значительной степени определяют нормальную жизнедеятельность организма.

Наибольшее практическое значение имеют нарушения обмена кальция, меди, калия, железа.

Нарушения обмена калия. Калий – важнейший элемент, принимающий участие в построении цитоплазмы клеток. Баланс калия обеспечивает нормальный белковый и липидный обмен, нейроэндокринную регуляцию.

Для выявления калия в тканях используют метод Мак-Каллума.

Патология обмена калия связана с положительным или отрицательным калиевым балансом.

Концентрация калия в плазме в норме колеблется от 3,5 до 6 ммоль/л, содержание элемента в плазме ниже 3,5 ммоль/л расценивается как гипокалиемия, выше 5,5–6 ммоль/л – гиперкалиемия.

Ведущее значение в регулировании обмена калия имеют гормоны надпочечников – минералокортикоиды, 95% минералокортикоидов приходится на альдостерон. Его продукция находится под контролем ренина и ангиотензина. Альдостерон – главный регулятор объема внеклеточной жидкости и метаболизма калия. В почке альдостерон обеспечивает реабсорбцию натрия и выделение калия. Выброс альдостерона приводит к развитию гипокалиемии, в случаях дефицита альдостерона наблюдается гиперкалиемия.

Гиперкалиемия наблюдается также при избыточном поступлении калия с пищей, ограничении его выведения почками (см. роль альдо-

стерона), при повышенном тканевом распаде, гипофункции надпочечников (классический пример – гипофункция надпочечников при болезни Аддисона).

Гиперкалиемия сопровождается брадикардией, мышечными парезами, возможна остановка сердца.

Гипокалиемия развивается при значительных потерях калия с мочой (поражения почек), связанных с нарушением обратного всасывания калия в канальцах; потерях его с желудочным соком при упорной рвоте; длительном введении больших количеств растворов, не содержащих калия.

При гипокалиемии развивается периодический паралич – наследственное заболевание, проявляющееся приступами слабости и развитием двигательного паралича. Симптомы болезни обусловлены нарушением нервно-мышечной проводимости.

Нарушения обмена меди. Медь является обязательным компонентом цитоплазмы, где она участвует в ферментативных реакциях, входя в состав многих ферментов (церулоплазмин, тирозиназа, каталаза, аскорбиноксидаза и др.). В тканях медь находится в очень небольших количествах, за исключением ткани печени новорожденного, где ее относительно много. Для выявления меди используется метод Окамото.

Нарушение обмена меди наиболее ярко проявляется при гепатocereбральной дистрофии (гепатолентикулярная дегенерация), или болезни Вильсона – Коновалова. Это наследственное заболевание, характеризующееся депонированием меди в печени, мозге, почках, поджелудочной железе, яичках, которое приводит к развитию цирроза печени, дистрофическим симметричным изменениям нейронов и клеток макроглии в области чечевичных ядер, хвостатого тела, бледного шара, реже – коры головного мозга. Характерным признаком болезни является наличие зеленовато-бурого кольца по периферии роговицы (кольцо Кайзера – Флейшера).

Различают печеночную, лентикулярную и гепатолентикулярную формы болезни.

Депонирование меди в тканях при болезни Вильсона – Коновалова обусловлено пониженным образованием в печени церулоплазмينا – фермента, который принадлежит к α_2 -глобулинам и способен связывать в крови медь. В результате медь высвобождается из непрочных связей с белками плазмы и выпадает в ткани.

Исход заболевания неблагоприятный.

Нарушение обмена железа. Железо – широко распространенный в природе элемент, имеющий большое значение для организма млекопитающих. В организме человека железо содержится в виде железосодержащих биомолекул, которые выполняют разнообразные функции: транспорт электронов (цитохромы, железопротеиды); транспорт и депонирование кислорода (миоглобин, гемоглобин, эритрокуорин и др.);

участие в формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксидазы и др.); транспорт и депонирование железа (трансферритин, гемосидерин).

Нарушения обмена кальция. Кальций – элемент, широко распространенный в земной коре в виде карбонатов, алюмосиликатов и других соединений. Соединения кальция также являются постоянной составной частью человеческого организма. Абсолютное содержание кальция в организме взрослого человека составляет в среднем 1 кг, причем 98% этого количества приходится на долю костей скелета. На рис. 17 представлен метаболизм кальция в организме.

Всасывание кальция происходит в тонком кишечнике и зависит от соотношения кальция и фосфора в пище (оптимальное 1:1,3–1,5) и от содержания в последней жира. Всасывание кальциевых солей зависит также от наличия желчных кислот в кишечнике, так как они образуют с солями кальция сравнительно легкорастворимые комплексы.

Одним из решающих факторов, обуславливающих интенсивность всасывания кальция, особенно у детей раннего возраста, является витамин D.

Кальций, поступающий из кишечника в систему воротной вены, на некоторое время задерживается печенью и попадает оттуда в периферическую кровь. Нормальное содержание кальция в крови составляет 2–3 ммоль/л. Постоянство общего количества кальция в крови поддерживается главным образом путем обмена кальция между кровью и костной системой.

Обмен кальция в организме человека находится под нейрогуморальным контролем. Наибольшее значение имеют околощитовидные железы (паратгормон) и щитовидная железа (кальцитонин).

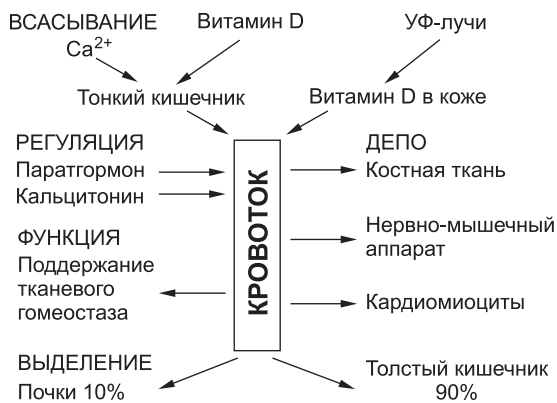


Рис. 17. Схема метаболизма кальция

При недостаточном поступлении кальция в организм или при усиленном его выделении возникающий дефицит кальция в крови восполняется в основном его переходом из костей в кровь. Этот процесс регулируется паратгормоном. Удаление околощитовидных желез ведет к быстрому уменьшению содержания кальция в крови и развитию тетании. При гипофункции околощитовидных желез паратгормон способствует вымыванию кальция из костей, при гиперфункции – накоплению его в организме.

Способами выявления кальция в тканях являются: микроскопический при окраске гематоксилином (соли кальция окрашиваются в синий цвет), с использованием реакции серебрения Косса (кальций выявляется в виде масс черного цвета); микросжигания с последующей гистоспектрографией.

Одним из синдромов нарушения обмена кальция является гипокальциемия. Она развивается при недостаточном поступлении кальция в организм с пищей или нарушении его всасывания в начальном отделе тонкой кишки, а также нарушениях гормональной регуляции. Например, повышение функции С-клеток щитовидной железы, вырабатывающих гормон кальцитонин (аденома щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы); снижение функции околощитовидных желез и уменьшение выработки паратгормона (случайное удаление парашитовидных желез при операциях на щитовидной железе).

Гипокальциемия развивается также при различных тубулопатиях, сопровождающихся усиленным выделением почками фосфора, что в свою очередь способствует выделению кальция из организма. Гипокальциемия вызывает тетанию.

Гиперкальциемия возникает при заболеваниях околощитовидных желез (аденома, первичная гиперплазия), гипервитаминозе D, нарушениях выделения кальция из организма (заболевания толстой кишки, почек, печени). Она может наблюдаться также при заболеваниях, сопровождающихся процессами деструкции костей (первичные злокачественные опухоли костей, метастазы злокачественных опухолей в кости при раке молочной железы, легких и др.).

Гиперкальциемия проявляется остеопорозом, отложением кальция в различных органах, образованием камней. В качестве примера можно привести паратиреоидную остеодистрофию, развивающуюся у больных при аденоме околощитовидных желез.

Морфология нарушения обмена кальция. Нарушения обмена кальция называют *кальцинозом* (известковой дистрофией, или обызвествлением). В его основе лежит выпадение солей кальция из растворенного состояния и отложение их в клетках или межклеточном веществе.

Матрицей обызвествления могут быть митохондрии и лизосомы клеток, гликозаминогликаны основного вещества, коллагеновые или эластические волокна. В связи с этим различают внутриклеточное и внеклеточное обызвествление, кроме того, процесс может быть распространенным или местным.

В зависимости от преобладания общих или местных факторов в развитии кальциноза различают три формы обызвествления: метастатическое, дистрофическое и метаболическое.

Метастатическое обызвествление (известковые метастазы) имеет распространенный характер. Основной причиной его возникновения является гиперкальциемия, связанная с усиленным выходом солей кальция из депо, пониженным их выведением из организма, нарушением эндокринной регуляции обмена кальция (гиперпродукция паратгормона, недостаток кальцитонина).

Возникновение известковых метастазов отмечают при разрушении костей (множественные переломы, миеломная болезнь, метастазы злокачественных опухолей – рак молочной и предстательной желез, рак легких и др.); гиперпаратиреоидной остеодистрофии; поражениях толстой кишки (отравление сулемой, хроническая дизентерия); болезнях почек (поликистоз, хронический нефрит), избыточном введении в организм витамина D и др.

Соли кальция при метастатическом обызвествлении выпадают в разных тканях, но наиболее часто в легких, слизистой оболочке желудка, почках, миокарде (рис. 18 на цв. вкл.) и в стенке артерий. Это объясняется тем, что легкие, желудок и почки выделяют кислые продукты. Их ткани вследствие большей щелочности хуже удерживают соли кальция в растворе по сравнению с тканями других органов. В миокарде и стенке артерий известь откладывается из-за того, что их ткани омываются артериальной кровью и относительно бедны углекислотой.

Внешний вид органов и тканей при метастатическом обызвествлении изменяется мало, иногда на поверхности разреза видны беловатые, плотные частицы. При известковых метастазах соли кальция откладываются как в клетках паренхимы, так и в волокнах и основном веществе соединительной ткани. В миокарде и почках первичные отложения извести находят в митохондриях и лизосомах, обладающих высокой активностью фосфатаз (образование кальция фосфата). В стенке артерий и в соединительной ткани известь первично выпадает по ходу мембран и волокнистых структур. Вокруг отложений извести наблюдается воспалительная реакция (макрофаги, гигантские клетки инородных тел, образование гранулем).

При *дистрофическом обызвествлении*, или петрификации, отложения солей кальция имеют местный характер и обычно обнаруживаются в омертвевших тканях или у пациентов, находящихся в состоянии глу-

бокой дистрофии. Гиперкальциемия отсутствует. Причина дистрофического обызвествления – физико-химические изменения тканей, обеспечивающих реабсорбцию извести из крови и тканевой жидкости. Наибольшее значение придается ощелачиванию среды и усилению активности фосфатаз, высвобождающихся из некротизированных тканей.

При дистрофическом обызвествлении в тканях образуются известковые сростки каменистой плотности разных размеров – *петрификаты*. В ряде случаев в петрификатах появляется костная ткань (оссификация).

Петрификаты образуются в казеозных очагах некроза при туберкулезе, гуммах при сифилисе, инфарктах, атеросклеротических бляшках. Дистрофическому обызвествлению подвергаются также рубцовая ткань, например, клапанов сердца при его пороке, хрящи (хондрокальциноз), погибшие паразиты (эхинококк, трихины), мертвый плод при внематочной беременности (литопедион).

Метаболическое обызвествление (известковая подагра, интерстициальный кальциноз) может быть системным (универсальным) и местным (ограниченным). При системном обызвествлении известь откладывается по ходу сухожилий, фасций, апоневрозов, в мышцах, коже, подкожной основе, нервах, сосудах, периартикулярной ткани; при местном – характерно отложение солей кальция в виде известковых сростков в коже или подкожной основе ног или рук.

Механизм развития метаболического обызвествления до настоящего времени не известен. Главное значение придают нестойкости буферных систем (рН и белковые коллоиды), в связи с чем соли кальция не удерживаются в крови и тканевой жидкости даже при невысокой концентрации. Значительную роль играет наследственная чувствительность тканей к кальцию – кальцергия или кальцефилаксия (Г. Селье, 1970).

Исходы отложения извести в органах и тканях неблагоприятны, так как известь не рассасывается, а инкапсулируется. Иногда в случаях нагноения тканей она выделяется из организма вместе с гноем.

1.4.5. Образование камней

Камни, или *конкременты* (от лат. *concrementum* – сросток), представляют собой очень плотные образования, свободно лежащие в полостных органах или выводных протоках желез.

Вид камней, их форма, величина, цвет, структура на распиле различны и зависят от локализации в той или иной полости, химического состава, механизма образования.

Различают большие по размерам камни и маленькие – микролиты. Форма камня обычно повторяет полость, которую он заполняет. Круглые или овальные камни находятся в мочевом и желчном пузырях; отросчатые – в лоханках и чашечках почек; цилиндрические – в протоках желез.

Камни могут быть одиночными и множественными, в последнем случае они нередко имеют граненые, притертые друг к другу поверхности (фасетированные камни). Поверхность камней может быть гладкой и шероховатой. Оксалаты, например, напоминают тутовую ягоду, что травмирует слизистую оболочку.

Цвет камней различный, он зависит от химического состава конкрементов. Например, фосфаты придают камням белый цвет, ураты – желтый, пигментные камни темно-коричневые или темно-зеленые. В одних случаях на распиле камни имеют радиарное строение (кристаллоидное), в других – слоистое (коллоидное), в третьих – слоисто-радиарное.

Химический состав камней разнообразен. Желчные камни могут быть холестериновыми, пигментными или известковыми. Мочевые камни обычно состоят из мочевой кислоты и ее солей (ураты), кальция фосфата (фосфаты), кальция оксалата. Бронхиальные камни состоят обычно из уплотненной слизи, пропитанной известью.

Наиболее часто камни образуются в желчных и мочевых путях, являясь причиной развития желчнокаменной и мочекаменной болезней. Камни могут образовываться и локализоваться в выводных протоках поджелудочной железы, слюнных желез, бронхах и бронхоэктазах.

Особым видом камней являются так называемые венные камни (флеболиты), представляющие собой отделившиеся от стенки петрифицированные тромбы и кишечные камни (копролиты), возникающие при инкрустации уплотнившегося содержимого кишечника.

Патогенез развития камней сложен и определяется как общими, так и местными факторами. К общим факторам относится нарушение обмена веществ приобретенного или наследственного характера. Особое значение имеют нарушения обмена жиров (холестерин), нуклеопротеидов, ряда углеводов, минералов. Отчетливо прослежена связь желчнокаменной болезни с общим ожирением и атеросклерозом, мочекаменной болезни – с подагрой и оксалурией и т.д.

Среди местных факторов велико значение застоя секрета, а также наличие воспалительных процессов в органах, где образуются камни.

Непосредственный механизм образования камня складывается из двух процессов: образование органической матрицы и кристаллизация солей. Каждый из этих процессов в определенных ситуациях может быть первичным.

Последствия образования камней могут быть весьма серьезными. Например, от давления камней на ткань может возникнуть некроз и последующая перфорация.

Камни часто бывают причиной воспаления полостных органов и протоков. Кроме того, при закупорке последних развиваются тяжелые осложнения (желтуха при закупорке общего желчного протока, гидронефроз при обтурации мочеточника и др.).

ГЛАВА 2. РАССТРОЙСТВА КРОВООБРАЩЕНИЯ И ЛИМФООБРАЩЕНИЯ

Кровообращение – непрерывное движение крови по замкнутой системе полостей сердца и кровеносных сосудов. Благодаря кровообращению организм обеспечивается кислородом и необходимыми питательными веществами, а также осуществляется выведение из тканей конечных продуктов обмена веществ (углекислоты и др.).

К органам кровообращения относятся сердце и сосуды, которые образуют большой и малый круги кровообращения.

Правый желудочек сердца, легочная артерия, легочные вены и левое предсердие формируют малый круг кровообращения; левый желудочек, аорта, нижняя полая вена, правое предсердие – большой круг кровообращения.

Расстройства кровообращения можно разделить на три группы: 1) нарушения кровенаполнения, представленные артериальным и венозным полнокровием, а также малокровием; 2) нарушения проницаемости стенки сосудов, к которым относят кровотечение, кровоизлияние и плазморрагию; 3) нарушения течения, т.е. реологических свойств и состояния крови, в виде стаза, сладж-феномена, тромбоза и эмболии.

2.1. Нарушения кровенаполнения

2.1.1. Артериальное полнокровие

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

Причины общего артериального полнокровия: 1) увеличение объема плазмы (интенсивная инфузионная терапия); 2) эритроцитоз (первичный эритроцитоз – эритремия, вторичный эритроцитоз при гипоксических состояниях: заболевания легких, пребывание на большой высоте и др.).

Исходя из особенностей этиологии и механизма развития, различают следующие виды местной артериальной гиперемии:

- ангионевротическую (нейропаралитическую) гиперемию, возникающую при нарушении иннервации (волнение, стыд);
- коллатеральную гиперемию, появляющуюся в связи с затруднением кровотока по магистральному артериальному стволу;
- гиперемию после ишемии, развивающуюся при устранении фактора ишемии (опухоль, лигатура, жидкость), сдавливающей артерию;

- ваткатную гиперемию, возникающую в связи с уменьшением барометрического давления. Она может быть общей и местной: общая развивается у водолазов при быстром подъеме из зоны высокого атмосферного давления, местная возникает, например, от действия медицинских банок;

- воспалительную гиперемию, встречающуюся наиболее часто; гиперемия является неизбежным признаком воспаления и возникает в связи с усиленным притоком крови к очагу воспаления;

- гиперемию на фоне артериовенозного свища (может возникать при огнестрельном ранении или другой травме с образованием соустья между артерией и веной, в результате чего артериальная кровь устремляется в вену).

Значение артериальной гиперемии зависит от ее вида. Так, местная ваткатная гиперемия оказывает благотворное влияние, поскольку обеспечивает усиленный приток крови к пораженному органу; коллатеральная гиперемия является фактором, предотвращающим гибель ткани при ее обескровливании.

В то же время при артериальной гиперемии может наступить разрыв артерии с опасным для жизни кровотечением, например, при гиперемии после анемии. Однако на практике серьезных последствий для организма артериальная гиперемия обычно не вызывает.

2.1.2. Венозное полнокровие

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

Застой венозной крови приводит к расширению вен и капилляров, замедлению в них кровотока, с чем связано развитие гипоксии, повышение проницаемости базальных мембран капилляров.

Венозное полнокровие может быть общим и местным, острым и хроническим. *Общее венозное полнокровие* является морфологическим субстратом синдрома хронической сердечной недостаточности. *Местное венозное полнокровие* возникает при затрудненном оттоке крови от определенного органа или части тела при нормальном или несколько уменьшенном ее притоке.

К местному венозному полнокровию желудочно-кишечного тракта могут привести тромбоз воротной вены, воспаление печеночных вен с тромбозом их просвета (облитерирующий тромбофлебит) – синдром Бадда – Киари, который проявляется венозным полнокровием печени с последующим возможным развитием «мускатного» цирроза печени, а также другие циррозы печени.

Признаки венозной гиперемии: синюшная окраска кожи и слизистых (цианоз), увеличение объема ткани или органа, понижение местной температуры, замедление тока крови, маятникообразные ее движения, стаз, отек, диапедезные кровоизлияния, дистрофия и некроз, склероз и атрофия.

Как уже отмечалось, общее венозное полнокровие является морфологическим субстратом сердечно-сосудистой недостаточности. *Сердечно-сосудистая недостаточность* – это патологическое состояние, в основе которого лежит сочетание сердечной и сосудистой недостаточности, объединенных общностью этиологии или патогенеза.

Сердечная недостаточность – это патологическое состояние, обусловленное неспособностью сердца обеспечить адекватное кровоснабжение органов и тканей.

Сосудистая недостаточность – патологическое состояние, характеризующееся снижением тонуса гладкой мускулатуры сосудистых стенок, что приводит к развитию артериальной гипотензии, нарушению венозного возврата и поступлению крови из депо.

Причины острой сердечно-сосудистой недостаточности: крупноочаговый инфаркт миокарда, тромбоэмболия крупных ветвей легочной артерии, острые миокардиты, инфекционные заболевания с выраженной интоксикацией, тампонада сердца.

Морфологические проявления острой сердечно-сосудистой недостаточности: острое венозное полнокровие и отек легких (сердечная астма). Различают левожелудочковую острую сердечную недостаточность (полнокровие и отек легких) и правожелудочковую острую сердечную недостаточность (полнокровие органов большого круга кровообращения).

Причины хронической сердечно-сосудистой недостаточности: ИБС, врожденные и приобретенные пороки сердца, хронические миокардиты, кардиомиопатии. Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность сопровождается развитием хронического общего венозного полнокровия, при котором гипоксия приобретает хронический характер, а хроническое венозное полнокровие приводит к тяжелым, нередко необратимым, изменениям органов и тканей. Длительно поддерживая состояние тканевой гипоксии, оно определяет развитие не только плазморрагий, отека, стаза, кровоизлияний, дистрофии и некроза, но и атрофических и склеротических процессов.

Склеротические процессы (изменения), проявляющиеся разрастанием соединительной ткани, обусловлены тем, что хроническая гипоксия стимулирует синтез коллагена фибробластами и фибробластоподобными клетками. Соединительная ткань вытесняет паренхиматозные

элементы, в связи с чем развивается застойное уплотнение (индурация) органов и тканей.

Порочный круг при хроническом венозном полнокровии замыкается развитием капиллярно-паренхиматозного блока в связи с утолщением базальных мембран эндотелия за счет повышенной выработки коллагена клетками фибробластического ряда.

Для хронического венозного полнокровия характерны отеки жировой клетчатки кожи (анасарка) и скопление жидкости в серозных полостях – плевральной (гидроторакс), полости перикарда (гидроперикард), брюшной (асцит).

При хроническом венозном полнокровии внутренние органы увеличиваются в размерах, цвет их становится синюшным из-за повышенного содержания восстановленного гемоглобина. Органы становятся плотными вследствие сопутствующего нарушения лимфообращения, отека и разрастания соединительной ткани.

Кожа нижних конечностей у таких больных становится холодной, приобретает синюшную окраску (acroцианоз), вены расширяются, переполняются кровью. В связи с венозным застоём, отеком и склерозом в коже развиваются воспалительные процессы и язвы, которые плохо заживают.

В слизистых оболочках венозное полнокровие проявляется цианозом, повышенной продукцией слизи, застойным катаральным воспалением.

Хроническая левожелудочковая сердечная недостаточность морфологически проявляется хроническим венозным полнокровием легких с развитием бурой индурации (рис. 19, *а*, на цв. вкл.). В легких отмечаются два вида изменений: множественные диапедезные кровоизлияния вследствие повышенной проницаемости эндотелия сосудов, обуславливающие гемосидероз легких, и разрастание соединительной ткани (склероз).

Макроскопически легкие становятся большими, на разрезе ткань имеет ржавый цвет, она значительно уплотнена (бурое уплотнение, бурая индурация).

При гистологическом исследовании бурой индурации легких отмечается расширение сосудов межальвеолярных перегородок, в строме легкого и просвете альвеол обнаруживаются скопления сидерофагов (см. рис. 19, *б*, на цв. вкл.), «нагруженных» гемосидерином, межальвеолярные перегородки утолщены и склерозированы, часть альвеол заполняется отечной жидкостью.

В морфогенезе бурого уплотнения легких основную роль играют застойное полнокровие и гипертензия в малом круге кровообращения (рис. 20).

Бурой индурации предшествует длительная стадия адаптивной перестройки мелких ветвей легочной артерии и вен, проявляющаяся картиной посткапиллярной гипертензии в малом круге. При этом развивается



Рис. 20. Схема морфогенеза бурого уплотнения легкого

выраженная гипертрофия мышечной оболочки внутривенозных вен, просвет их суживается, что предохраняет капилляры легких от регургитации крови.

Гипертрофия мелких ветвей легочной артерии достигает максимума лишь при давлении в системе легочной артерии, в 3 раза превышающем нормальное. В этот период происходит перестройка по типу замыкающих сосудов, что приводит к еще большему сужению просвета. Со временем адаптивные изменения сосудов легких сменяются склеротическими, развивается декомпенсация легочного кровообращения. Капилляры межальвеолярных перегородок переполняются кровью, нарастает гипоксия ткани, в связи с чем повышается сосудистая проницаемость, возникают множественные диапедезные кровоизлияния.

Гемосидерин и белки плазмы «засоряют» строму и лимфатические дренажи в легких, что ведет к резорбционной недостаточности лимфатической системы, которая сменяется механической. Склероз кровеносных сосудов и недостаточность лимфатической системы усиливают легочную гипоксию, которая становится причиной пролиферации фибробластов и утолщения межальвеолярных перегородок. Возникает

капиллярно-паренхиматозный блок, замыкающий порочный круг в морфогенезе индурации легких, развивается застойный фиброз легких. Он обычно более заметен в нижних отделах легких, где сильнее выражен венозный застой и больше скоплений кровяных пигментов (гемосидерина и ферритина).

Хроническая правожелудочковая недостаточность морфологически проявляется мускатной печенью, цианотической индурацией кожи, почек и селезенки, отеками нижних конечностей, асцитом.

Основными причинами правожелудочковой сердечной недостаточности являются: легочная гипертензия, эмболия легочной артерии, пороки трехстворчатого клапана, некоторые виды миокардитов, изредка – инфаркт миокарда с вовлечением правого желудочка.

Макроскопически при хронической правожелудочковой сердечной недостаточности находят увеличенную печень. Она плотная, края ее закруглены, поверхность разреза пестрая, серо-желтая с темно-красным крапом, чем напоминает мускатный орех (рис. 21, а, на цв. вкл.).

При микроскопическом исследовании печени видно, что полнокровны лишь центральные отделы долек (см. рис. 21, б, на цв. вкл.), где отмечаются кровоизлияния, дисконфлексация печеночных балок и гибель гепатоцитов. Именно эти отделы на разрезе выглядят темно-красными. На периферии долек гепатоциты находятся в состоянии жировой дистрофии, чем объясняется серо-желтый цвет на разрезе печеночной ткани.

Хроническое венозное полнокровие печени сопровождается веноартериальной реакцией: гипертрофией мелких ветвей печеночных артерий, имеющих узкий просвет вследствие гипертрофии циркулярного и продольного слоев, в дальнейшем стенки сосудов склерозируются.

Морфогенез изменений печени при длительном венозном застое («мускатная печень») сложен (рис. 22). Избирательное полнокровие центра долек обусловлено тем, что венозный застой печени захватывает, прежде всего, печеночные вены, далее распространяясь на собирательные и центральные вены, а затем и на синусоиды. Последние расширяются, но только в центральных и средних отделах дольки, где встречают сопротивление со стороны впадающих в синусоиды разветвлений печеночной артерии, давление в которой всегда выше, чем в синусоидах. По мере нарастания полнокровия в центре долек появляются кровоизлияния; гепатоциты здесь подвергаются дистрофии, некрозу и атрофии. Гепатоциты периферии долек компенсаторно гипертрофируются. Разрастание соединительной ткани в зоне кровоизлияний и гибель гепатоцитов связаны с пролиферацией клеток синусоидов – липоцитов, которые могут выступать в роли фибробластов, а вблизи центральных и собирательных вен – с пролиферацией фибробластов адвентиции этих вен.

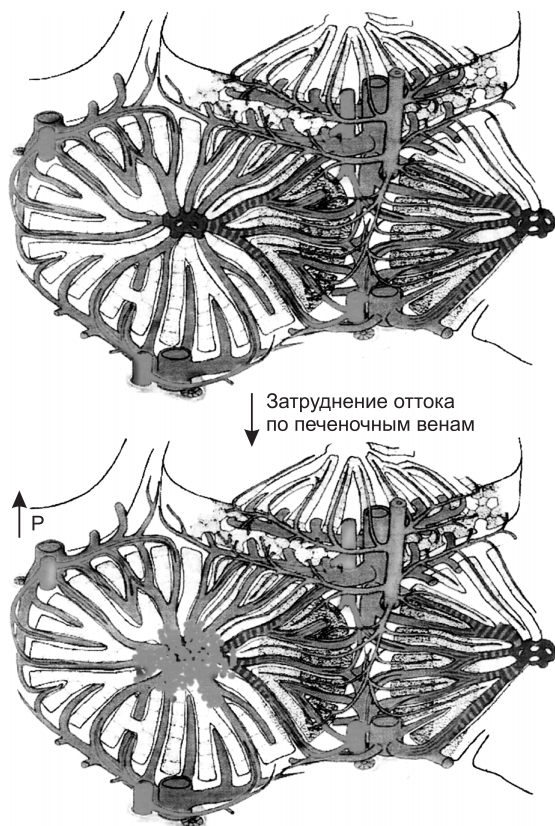


Рис. 22. Схема морфогенеза «мускатной печени»

В результате разрастания соединительной ткани в синусоидах появляется непрерывная базальная мембрана (в норме она отсутствует), возникает капиллярно-паренхиматозный блок, который, усугубляя гипоксию, ведет к прогрессированию атрофических и склеротических изменений в печени.

В финале развивается застойный фиброз (склероз) печени, который называют также «мускатным» или кардиальным (сердечный цирроз печени).

2.1.3. Малоокровие

Малоокровие – процесс, противоположный полнокровию, может носить как общий, так и местный характер.

Общее малокровие, или *анемия*, является заболеванием кроветворной системы и характеризуется недостаточным содержанием эритроцитов и гемоглобина в крови. К расстройствам кровообращения анемия отношения не имеет.

Местное малокровие, или *ишемия*, – это уменьшение кровенаполнения органа, части тела в результате недостаточного притока артериальной крови.

В зависимости от причин и условий возникновения различают следующие виды местного малокровия:

- ангиоспастическое – вследствие спазма артерий;
- обтурационное – вследствие закрытия просвета артерии тромбом или эмболом;
- компрессионное – при сдавлении артерии жгутом, лигатурой, инородным телом, опухолью;
- малокровие вследствие перераспределения крови (например, малокровие головного мозга при извлечении асцитической жидкости из брюшной полости, куда устремляется большая часть крови).

Изменения ткани при малокровии обусловлены длительностью возникающей при этом гипоксии и степенью чувствительности к ней тканей. При остром малокровии обычно возникают дистрофические и некротические изменения, при хроническом малокровии – атрофия паренхиматозных элементов и склероз стромы. Неблагоприятным исходом ишемии является инфаркт, развитие которого зависит от длительности ишемии, быстроты ее развития и типа ткани, которая подвергается ишемии.

2.2. Нарушения проницаемости стенки сосудов

2.2.1. Кровотечение (геморрагия)

Кровотечение (геморрагия) – выход крови из просвета кровеносного сосуда или полости сердца в окружающую среду (наружное кровотечение) или в полости (внутреннее кровотечение).

Примерами наружного кровотечения являются: кровохарканье (*haemoptoï*), кровотечение из носа (*epistaxis*), рвота кровью (*haemotemesis*), выделение крови с калом (*melena*), кровотечение из матки (*metrorrhagia*).

При внутреннем кровотечении кровь может накапливаться в полости перикарда (гемоперикард), плевры (гемоторакс), брюшной полости (гемоперитонеум).

Если при кровотечении кровь накапливается в тканях, то это называется *кровоизлиянием*. Кровоизлияние – частный исход кровотечения.

Причины кровотечения следующие.

➤ Разрыв стенки сосуда при ранении и травме, хирургических операциях либо при развитии в стенке сосуда патологических процессов (атеросклероз с формированием аневризм, гипертоническая болезнь – за счет фибриноидного некроза стенки артериол, разрыв сердца при трансмуральном инфаркте миокарда). Кровотечение во всех этих случаях обусловлено разрывом стенки сосуда или сердца (*haemorrhagia per rhexin*, от лат. *rhexo* – разрываю).

➤ Разъедание стенки сосуда и, как следствие, – кровотечение (*haemorrhagia per diabrosin*, от греч. *diabrosis* – разъедание). Этот вид кровотечения возникает при многих патологических состояниях: разъедание стенки сосуда при язвенной болезни желудка, воспалении (особенно гнойном), некрозе тканей (например, при казеозном некрозе в стенке туберкулезной каверны), при изъязвлении раковой опухоли или ее распаде.

➤ Повышение проницаемости стенки сосуда, сопровождающееся диapedезом эритроцитов (*diapedesis* от греч. *dia* – через и *pedao* – скачу). Эритроциты проходят через сосудистую стенку в местах контакта эндотелиоцитов. Важными факторами в развитии диapedезных кровотечений (*haemorrhagia per diapedesin*) являются наследственные заболевания крови, такие как геморрагические диатезы, когда возникает спонтанное кровотечение в ответ на незначительное повреждение. Такое состояние может быть обусловлено количественными или качественными изменениями тромбоцитов, недостаточностью одного или более факторов коагуляции, патологической ломкостью или повышенной проницаемостью сосудистой стенки. Кроме того, при ДВС-синдроме наблюдается выраженный геморрагический синдром, являющийся следствием коагулопатии потребления.

Следствием наружного кровотечения являются кровопотеря и развитие анемии либо гиповолемического шока.

Различают также артериальные, венозные и капиллярные (паренхиматозные) кровотечения. Артериальное кровотечение чаще всего бывает острым, иногда мгновенным, если разрывается аорта, сонная артерия. Кровотечение может быть и хроническим, если оно продолжается длительно или возникает периодически (геморрагические диатезы).

С учетом степени кровопотери выделяют малую кровопотерю – до 10% (7–10 мл/кг); умеренную – до 25% (15–25 мл/кг); массивную – 30–45% (20–30 мл/кг); смертельную – 50–60% (40–60 мл/кг).

Кроме того, при ранении сосудов выделяют первичные и вторичные кровотечения. Первичное кровотечение происходит в момент ранения; вторичное – спустя определенный период времени в связи с нагноением тромба, которым был закрыт дефект сосуда.

2.2.2. Кровоизлияние

Различают следующие виды кровоизлияний: гематома, кровоизлияния в полости, геморрагическое пропитывание.

Гематома – скопление свернувшейся крови в тканях с нарушением их целостности и возможным образованием полости. Размеры гематомы различны и зависят от калибра поврежденного сосуда, уровня артериального давления, плотности окружающей ткани. Например, гематома в забрюшинной клетчатке может содержать до 2 л крови, а в ткани головного мозга гораздо меньше.

По периферии гематомы, где происходит свертывание крови, возникает организация свертка – осумкованная, или кистозная, гематома.

Кровоизлияния в различные полости и скопление крови в них называют гемотораксом (грудная полость), гемоперикардом (полость перикарда), гемоперитонеумом (брюшная полость), гемартрозом (полость сустава).

Геморрагическое пропитывание – кровоизлияние при сохранении целостности тканевых элементов. Оно может быть в виде скопления эритроцитов вокруг сосуда, так называемые точечные кровоизлияния – петехии (от итал. *petechia* – пятнышко) и более крупные – экхимозы (от греч. *ekhymos* – сок). Выраженные мелкие точечные кровоизлияния называют *пурпурой* (например, *purpura cutis, cerebry* – пурпура кожи, мозга).

Исходы кровотечений бывают следующими.

► Излившаяся кровь вызывает сдавление ткани, нарушает доставку субстратов, что приводит к гибели клеток и нарушению функции органа. Например, сдавление сердца и крупных сосудов при разрыве сердца и кровотечении в полость перикарда (тампонада полости перикарда приводит к остановке сердца). Свежее кровоизлияние состоит из обычной крови, старое же кровоизлияние представляет собой гемолизированную кровь, частично рассосавшуюся.

► Потеря крови приводит к гиповолемии, т.е. уменьшению объема циркулирующей жидкости и анемии; уменьшение венозного возврата обуславливает падение ударного объема крови и последующее уменьшение артериального давления, в результате чего снижается перфузия тканей кровью и развивается шок.

► Уменьшение числа эритроцитов и их разведение вследствие компенсаторного выхода жидкости из тканей в сосуды вызывают анемию и последующую гемическую гипоксию, приводящую к альтерации и нарушению функции органов (печень, сердце, мозг, почки).

➤ Прекращение кровотечения в результате повышения свертываемости крови и тромбообразования в месте повреждения сосуда и нормализация объема циркулирующей жидкости.

➤ Рассасывание крови с образованием кисты, содержащей жидкость багрового цвета – «ржавая» киста. Бурый цвет обусловлен накоплением пигмента гемосидерина, содержащегося в цитоплазме макрофагов.

➤ Возможна организация гематомы и образование на ее месте соединительной ткани.

➤ Присоединение инфекции и нагноение кровоизлияния.

2.2.3. Плазморрагия

Плазморрагия – выход плазмы из кровеносного русла. По своей сути это одно из проявлений повышенной сосудистой проницаемости. Следствием плазморрагии является пропитывание плазмой стенки сосуда и окружающих тканей – плазматическое пропитывание.

При микроскопическом исследовании стенка сосуда вследствие плазматического пропитывания выглядит утолщенной, гомогенной. При крайней степени плазморрагии возникает фибриноидный некроз.

Патогенез плазморрагии и плазматического пропитывания определяется двумя основными условиями: повреждением сосудов микроциркуляторного русла и изменением констант крови.

Повреждение микрососудов обусловлено чаще всего нервно-сосудистыми изменениями (спазм, тканевая гипоксия), иммунопатологическими реакциями, действием инфекционных агентов. Кроме того, следует отметить, что даже в норме различные органы отличаются между собой по степени сосудистой проницаемости, что необходимо учитывать в оценке скорости и степени выраженности плазморрагии. Так, печень, селезенка, костный мозг относятся к органам с относительно высокой сосудистой проницаемостью; сердце, легкие, головной мозг – к органам с низкой сосудистой проницаемостью.

Изменения крови, способствующие плазморрагии, сводятся к увеличению содержания в плазме веществ, вызывающих спазм сосудов (гистамин, серотонин), естественных антикоагулянтов (гепарин, фибринолизин), грубодисперсных белков, липопротеидов, появлению иммунных комплексов, нарушению реологических свойств.

Наиболее часто плазморрагия встречается при гипертонической болезни, атеросклерозе, декомпенсированных пороках сердца, инфекционных, инфекционно-аллергических и аутоиммунных заболеваниях.

В исходе плазморрагии и плазматического пропитывания обычно развиваются фибриноидный некроз и гиалиноз сосудов.

2.3. Нарушения течения (реологических свойств) и состояния крови

2.3.1. Стаз

Стаз (от лат. *stasis* – остановка) – резкое замедление и остановка тока крови в сосудах микроциркуляторного русла.

Причиной развития стаза являются нарушения циркуляции крови, возникающие при действии физических (высокая и низкая температура) и химических (токсины) факторов, при инфекционных, инфекционно-аллергических и аутоиммунных заболеваниях, болезнях сердца и сосудов.

Механизм развития стаза. В его возникновении большое значение имеют изменения реологических свойств крови, обусловленные развитием сладж-феномена (от англ. *sludge* – тина), для которого характерно прилипание друг к другу эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов и нарастание вязкости плазмы, что приводит к затруднению перфузии крови через сосуды микроциркуляторного русла.

Развитию интракапиллярной агрегации эритроцитов способствуют следующие факторы: изменения капилляров, ведущие к повышению их проницаемости и плазморрагии; нарушение физико-химических свойств эритроцитов; изменение вязкости крови за счет грубодисперсных фракций белков; нарушения циркуляции крови (застойный стаз, ишемический стаз и др.).

Стаз – явление обратимое. Однако длительный стаз ведет к необратимым гипоксическим изменениям – некробиозу и некрозу.

2.3.2. Тромбоз

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

Нормальное кровообращение и реологические свойства крови поддерживаются системой регуляции, обеспечивающей жидкое состояние крови, влияющей на проницаемость стенки сосудов и предотвращающей выход элементов плазмы в интерстиций.

Нарушение регуляции гемостаза, т.е. сбалансированного взаимодействия четырех систем (коагуляции, фибринолиза, структуры эндотелия и тромбоцитов), приводит к прижизненной патологической коагуляции крови в просвете кровеносного сосуда.

Причины, приводящие к развитию тромбов в артериальном и венозном кровеносном русле, достаточно разнообразны. Немецкий патолог Р. Вирхов еще в XIX в. выделил три группы причин тромбообразования (триада Вирхова):

- 1) повреждение структуры и нарушение функции эндотелия;
- 2) замедление и изменение направления (завихрения) кровотока;
- 3) изменение состава крови.

В нормальных неповрежденных сосудах эндотелий обладает свойствами агромбогенности, т.е. к нему не прилипают тромбоциты. Кроме того, эндотелий играет роль механического барьера между кровью и тромбогенной субэндотелиальной выстилкой. Эндотелий продуцирует также ряд антитромбогенных факторов, основным из которых является поверхностный белок тромбомодулин, связывающий тромбин, последний инактивируется протеином с плазмы.

Выделяя ингибитор аденозиндифосфата (АДФ) и простаглицина, эндотелий тормозит агрегацию тромбоцитов и усиливает фибринолиз за счет продукции активаторов плазмина. Все это обеспечивает скольжение крови по эндотелию, покрывающему базальную мембрану сосудов. В то же время в эндотелии синтезируются вещества, усиливающие адгезию и агрегацию тромбоцитов, так называемые тромбические вещества. К ним относятся фактор Виллебрандта и фактор активации тромбоцитов, а также фибронектин, обеспечивающий адгезию. Однако следует отметить, что на поверхности нормального эндотелия преобладают антикоагуляционные механизмы, а тромботическая активность минимальна. Вот почему при повреждении эндотелия нарушается баланс тромбогенными и антитромбогенными факторами, что в конечном итоге и ведет к образованию тромба.

Тромбообразование складывается из четырех последовательных стадий: 1) агглютинация тромбоцитов; 2) коагуляция фибриногена и образование фибрина (рис. 23 на цв. вкл.); 3) агглютинация эритроцитов; 4) преципитация белков плазмы.

Морфологическая характеристика тромба. По структуре и цвету тромбы могут быть белыми, красными, гиалиновыми и смешанными. В зависимости от внешнего вида и морфогенеза выделяют 4 основных вида тромбов: 1) белый или серый; 2) красный, или коагуляционный; 3) смешанный; 4) гиалиновый. Кроме того, выделяют еще 4 вида тромбов, которые встречаются при определенных патологических ситуациях: марантический, опухолевый, септический и сопровождающий заболевания крови.

По отношению к просвету сосудов тромбы могут быть пристеночными и обтурирующими (закупоривающими).

Красный, или коагуляционный, тромб (рис. 24 на цв. вкл.) получил свое название из-за образования при быстром свертывании (коагуляции) крови на фоне медленного кровотока. Красный цвет тромба обусловлен содержанием в нем большого количества эритроцитов. Макроскопически красный тромб рыхло спаян со стенкой сосуда, слегка гофрированный. Этот тромб обычно обтурирующий и встречается в венах. Микроскопически в тромботических массах доминирует фибрин, эритроциты, мелкие скопления тромбоцитов, но без образования балочных структур.

Белый тромб называется также серым, конглогационным, поскольку в нем преобладают агглютинированные форменные элементы (тромбоциты).

При внешнем осмотре белый тромб имеет белую или серую окраску, спаян со стенкой сосуда, поверхность его гофрированная, консистенция сухая, крошащаяся. Локализуется он в артериях и полостях сердца между трабекулярными мышцами, на створках клапанов. Этот тромб образуется медленно при быстром токе крови.

Микроскопически в нем различают преимущественно тромбоциты, образующие ветвления, напоминающие кораллы, которые располагаются перпендикулярно к току крови.

Смешанный тромб (рис. 25 на цв. вкл.) представлен сочетанием элементов белого и красного тромбов и может развиваться как в артериях, полостях сердца, так и в венах. Этот тромб представлен чередованием участков белого и красного цвета.

Макроскопически в смешанном тромбе выделяют 3 анатомические части: головку, тело (шейку) и хвост. Головка тромба белого цвета (белый тромб), спаяна со стенкой, в обтурирующих тромбах всегда направлена по току крови (в артериях в направлении от сердца, в венах – к сердцу). В пристеночных тромбах головка может иметь различное расположение по отношению к току крови. Тело тромба бело-красного цвета (смешанный тромб), рыхло связано с его хвостом, который имеет красный цвет. Хвост растет всегда против тока крови и, отрываясь, может вызывать тромбоемболии, как венозные, так и артериальные. В редких случаях может происходить отрыв всего тромба.

Гиалиновые тромбы обычно множественные и локализуются в сосудах микроциркуляторного русла. Единого мнения о механизмах их образования не существует. Большинство специалистов считают, что основу гиалиновых тромбов составляют дезинтегрированные и некротизированные эритроциты. Известно, что гиалиновые тромбы обычно встречаются при шоке различного генеза, ДВС-синдроме, ожогах, электротравме, обширных травмах тканей различного генеза. Гистологически эти тромбы напоминают гиалин.

Марантические тромбы (от греч. *marasmas* – изнурение, упадок сил) встречаются у истощенных больных старческого возраста вследствие дегидратации организма и локализуются в поверхностных венах конечностей и синусах мозговой оболочки.

Опухолевые тромбы развиваются при метастазировании злокачественных опухолей путем пермиации (англ. *permeation* – проникание), сопровождающейся врастанием опухолевой ткани в просвет вены с последующим тромбозом на ее поверхности. Опухолевый тромб способен расти по току крови (прогрессирующий тромб) по направлению к правому предсердию и в ряде случаев дорастать до правого желудочка и легочной артерии. У больных при этом развивается тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии с развитием венозной тромбоэмболии.

Септический тромб – инфицированный тромб, который обычно возникает при наличии гнойного воспалительного процесса в венах и окружающих тканях (гнойный тромбофлебит) или на створках сердечных клапанов (острый язвенный эндокардит при септикопиемии).

Исходы тромбов могут быть следующими.

➤ Рост тромба путем наслоения тромботических масс на первичный тромб.

➤ Контракция (сжатие) ткани тромба за счет сокращения в ней массы фибрина при участии плазмينا и протеолитических ферментов нейтрофильных лейкоцитов.

➤ Организация и частичная васкуляризация (рис. 26 на цв. вкл.) тромба, т.е. его замещение соединительной тканью и развитие сети капилляров; образование фиброзной ткани на месте тромба и ее обызвествление (петрификация).

➤ Реканализация тромба, происходящая в обтурирующих тромбах, когда в тромботических массах появляются щели, покрытые эндотелием (васкуляризация), и восстанавливается кровоток.

➤ Отрыв тромба и развитие тромбоэмболии.

➤ Гнойное септическое расплавление тромба.

Тромб необходимо отличать от посмертного сгустка крови. Посмертное свертывание крови не завершается ретракцией сгустка, поэтому сверток крови эластичный с блестящей и гладкой поверхностью и не имеет плотного соединения со стенкой сосуда (легко удаляется).

2.3.3. ДВС-синдром

ДВС-синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (синонимы: тромбгеморрагический синдром, коагулопатия потребления) – приобретенный неспецифический процесс

нарушения гемостаза, развивающийся в результате чрезмерной активации протромбиназо- и тромбинообразования в связи с поступлением в кровотоки активаторов свертывания крови и агрегации эритроцитов.

ДВС-синдром характеризуется распространенным свертыванием крови в сосудах микроциркуляторного русла, обусловленном прогрессирующей активацией коагуляции. Для данного состояния характерно сочетание гиперкоагуляции в мелких сосудах с одновременным развитием геморрагического диатеза и, как следствие, возникновением острого, часто смертельного кровотечения.

Геморрагические проявления обусловлены выраженным потреблением факторов свертывания крови и чрезмерным усилением фибринолиза, который возникает в ответ на повышение свертываемости крови.

Этиология ДВС-синдрома разнообразна. Он развивается при следующих патологических состояниях организма: эмболии околоплодными водами; отслойке плаценты; гипоксии новорожденных; ожогах; острых панкреатитах; инфекционно-септических состояниях; отравлении гемокоагулирующим змеиным ядом; злокачественных опухолях легкого, поджелудочной и предстательной желез, толстой кишки, желудка; переливании несовместимой крови; практически при всех видах шока (очень редко при кардиогенном).

Факторы, инициирующие ДВС-синдром, многочисленны и взаимосвязаны. Так, при инфекциях, вызванных грамотрицательными микробами, эндотоксины, высвобождаемые микробами и повреждающие эндотелий, могут активировать как наружную, так и внутреннюю систему коагуляции. Активация происходит вследствие не только повреждения эндотелия, но и выделения тромбопластина из клеток воспалительно-го экссудата. Следует учитывать, что эндотоксины снижают антикоагулянтную активность белка с путем торможения экспрессии тромбомодулина. Кроме того, эндотоксины могут непосредственно активировать фактор XII.

При массивной травме и обширных ожогах ведущим механизмом формирования ДВС-синдрома является аутоинфузия тканевых тромбопластинов.

При акушерской патологии и даже нормальном родоразрешении тромбопластины, происходящие из плаценты или внутриутробно погибшего плода, а также амниотической жидкости тоже могут попадать в кровотоки.

Из злокачественных опухолей чаще всего с ДВС-синдромом связаны острый промиелоцитарный лейкоз, рак легкого, поджелудочной железы, толстой кишки и желудка. При этих опухолях выделяются различные тромбопластические субстанции, в частности тканевые факторы, протеолитические ферменты и другие продукты опухолей.

Из изложенного следует заключить, что для развития ДВС-синдрома значима генерализованная активация системы коагуляции, возникающая под воздействием разных факторов. Это и освобождение в кровотоке тромбопластина, и уменьшение синтеза простагландина (ПГ₂) и белка.

Морфологическая характеристика. Морфологические изменения при ДВС-синдроме складываются из комплекса признаков, тесно переплетающихся с проявлениями основного заболевания и обусловленных пусковыми механизмами, длительностью патологического процесса и лечебными мероприятиями.

По степени диагностической ценности выделяют прямые и непрямые признаки. Конечно, наибольшую значимость имеют прямые признаки. В первую очередь это фибриновые образования, имеющие разнообразную структуру и являющиеся объективным морфологическим свидетельством активации свертывания крови. Среди фибриновых образований выделяют следующие: отдельные волокна и пучки фибрина, а также игловидные, перекрещивающиеся волокна фибрина (претромбы), построенные из нестабилизированного фибрина; выстиление стенок фибрина стенок сосудов, возникающее при значительном повреждении последних преимущественно в зонах десквамации эндотелия; микротромбы, локализующиеся в основном в микроциркуляторном русле и имеющие разнообразный вид в зависимости от механизмов развития ДВС-синдрома.

Так, среди микротромбов выделяют фибриновые микротромбы, построенные из стабилизированного фибрина; гиалиновые микротромбы, возникающие при стремительном развитии процесса и состоящие из нестабилизированного фибрина и гемолизированных эритроцитов; глобулярные микротромбы, возникающие на почве нарушений кровообращения с агрегацией эритроцитов, последующим гемолизом и отложением окутывающего тени эритроцитов фибрина. Тромбоцитарные, лейкоцитарные, эритроцитарные микротромбы построены в основном из нестабилизированного фибрина.

Описанным микротромбам придается большое значение в развитии блокады сосудистого русла. Кроме того, наряду с микротромбами большую роль в возникновении данной блокады играет агрегация форменных элементов крови (эритроцитов и тромбоцитов).

Непрямые признаки ДВС-синдрома представляют собой последствия блокады сосудистого русла микротромбами, агрегатами клеток крови – это некрозы тканей и органов. К непрямым признакам также относят геморрагический синдром.

Морфологическая картина стадий ДВС-синдрома. Сравнение клинико-лабораторных данных и морфологических изменений позволило уточнить характер морфологических проявлений на разных ста-

диях развития ДВС-синдрома. Первая и вторая стадии характеризуются появлением на фоне сосудистого поражения (набухание и десквамация эндотелия, фибриноидное набухание и фибриноидный некроз) следующих изменений: агрегации тромбоцитов и эритроцитов вплоть до развития сладж-феномена; гемодинамических расстройств со спазмом артериальных сосудов и шунтированием кровотока; отдельных нитей и тяжей фибрина; претромбов и единичных микротромбов.

Третья стадия ДВС-синдрома характеризуется преимущественно микроциркуляторными расстройствами в виде агрегации и сладжирования форменных элементов крови с «отмежевaniem» плазмы (расслоение крови) в вено-венулярном отделе сосудистого русла; спазма артериальных сосудов и «шунтирования» кровотока. Выраженность фибринообразования в этой стадии зависит от состояния сосудистых стенок. В любом случае внутрисосудистые фибриновые структуры многочисленны и разнообразны по составу: претромбы; фибриновые, глобулярные, гиалиновые, смешанные и другие микротромбы различного возраста; выстилание фибрином сосудистых стенок, отражающие многообразие механизмов активации свертывания крови, непрерывность и волнообразность процесса.

Кроме того, в третьей стадии появляются, иногда выступая на первый план, признаки геморрагического синдрома, чаще всего в виде мелкоочаговых кровоизлияний в серозные и слизистые оболочки, внутренние органы, реже – в кожу.

На почве блокады сосудистого русла агрегатами форменных элементов крови гемодинамические расстройства в третьей, а затем в четвертой стадии формируют разнообразную органную патологию. Чаще всего это «шоковое легкое» (рис. 27 на цв. вкл.), некротический нефроз, вплоть до образования симметричных кортикальных некрозов почек; дистрофические изменения с рассеянными мелкоочаговыми некрозами миокарда, печени, поджелудочной железы, гипофиза.

Органная патология может быть также обусловлена геморрагическим синдромом – кровоизлияния в надпочечники, кровоизлияния и эрозии в желудочно-кишечном тракте, кровоизлияния в головном мозге.

2.3.4. Шок

Шок (фр. *shock* – удар, толчок) – остро возникающая рефлекторная реакция организма на действие сверхсильного патогенного раздражителя, морфологически характеризующаяся циркуляторным коллапсом, сопровождающимся гипоперфузией тканей и снижением их оксигенации.

Причины шока:

1) снижение сердечного выброса, что обычно наблюдается при обширных кровопотерях или тяжелой левожелудочковой сердечной недостаточности;

2) распространенная периферическая вазодилатация, что наблюдается при сепсисе или тяжелой травме, сопровождающейся артериальной гипотензией.

Различают следующие типы шока: гиповолемический, кардиогенный, септический и сосудистый.

В основе *гиповолемического шока* лежит циркуляторный коллапс, который обусловлен острым уменьшением объема циркулирующей крови. Гиповолемический шок наблюдается при следующих состояниях: тяжелой кровопотере; массивной потере плазмы поврежденной кожей (при обширных ожогах или травме, тяжелых аллергических поражениях кожи); потере жидкости и электролитов желудочно-кишечным трактом при тяжелой рвоте и диарее.

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

Септический (токсико-инфекционный) шок может быть эндотоксическим (вызывается липополисахаридами при инфекциях, обусловленных грамотрицательной микрофлорой) и экзотоксическим (при инфекциях, вызванных грамположительной микрофлорой, например экзотоксином *Staphylococcus aureus*).

Сосудистый шок может быть анафилактическим и нейрогенным. Развитие обоих вариантов сосудистого шока связано с секвестрацией крови в крупных периферических сосудах из-за потери вазомоторного тонуса в капиллярах вследствие постоянной веноулярной вазоконстрикции, а также с увеличением сосудистой проницаемости и замедлением кровотока вследствие развития сладж-феномена.

Пусковым механизмом нейрогенного шока является преимущественно афферентная болевая импульсация, что приводит к реактивной периферической вазодилатации. Чаще всего нейрогенный шок развивается при травмах спинного мозга, что приводит к утрате симпатической иннервации. Существуют литературные сведения о развитии нейрогенного шока при осложнениях спинальной анестезии и повреждениях спинного мозга.

Анафилактический сосудистый шок развивается при генерализованных реакциях гиперчувствительности, как правило, при попадании аллергена в кровяное русло. Это приводит к выбросу вазоактивных веществ и, как следствие, резкому снижению артериального давления и шоку. Однако анафилактический шок может развиваться и в результате перорального или ингаляционного попадания аллергена в организм.

Различают три стадии шока: непрогрессирующую (ранняя), прогрессирующую и необратимую.

Для *непрогрессирующей (ранней) стадии* характерны компенсаторные механизмы, включающие избирательную вазоконстрикцию, увеличивающую периферическую резистентность и компенсирующую снижение сердечного выброса. Для поддержания перфузии жизненно важных органов вазоконстрикция развивается преимущественно в сосудах кожи и кишечника, тогда как в сердце, головном мозге и мышцах циркуляция поддерживается на обычном уровне. Когда механизмы вазоконстрикции оказываются недостаточными для поддержания нормального кровяного давления, развивается развернутая клиническая картина шока.

Прогрессирующая стадия характеризуется тканевой гипоперфузией и началом развития циркуляторных и метаболических нарушений, включающих метаболический ацидоз. Сосуды перестают отвечать на нормальные констрикторные стимулы, развивается прогрессирующая артериолярная дилатация, и кровь «секвестрируется» в резко расширенном капиллярном русле, развивается глубокий коллапс.

В *необратимой стадии* развиваются повреждения органов и метаболические расстройства, не совместимые с жизнью.

Морфологические проявления шока. Во внутренних органах развиваются гипоксическое повреждение в виде дистрофии и некроза. Характерны быстрая мобилизация гликогена из тканевых депо, а также нарушения гемокоагуляции в виде ДВС-синдрома, геморрагического синдрома. При вскрытии умерших от шока основой для его диагностики является жидкая трупная кровь. Микроскопически выявляются микротромбы в системе микроциркуляции в сочетании с геморрагиями.

Морфологические изменения при шоке могут иметь ряд особенностей, обусловленных структурно-функциональной специализацией органа и преобладанием в патогенезе шока одного из его звеньев (нейрорефлекторного, токсического, гипоксического). Руководствуясь этим положением, при характеристике шока стали использовать термин *шоковый орган*.

Одним из основных шоковых органов является почка (шоковая почка), в которой развивается некротический нефроз. При наличии ДВС-синдрома возможно развитие кортикальных некрозов, что обуславливает острую почечную недостаточность.

Для шоковой печени характерно развитие центрлобулярных некрозов с возможным развитием острой печеночной недостаточности.

В случаях сочетания острой почечной и печеночной недостаточности говорят о гепаторенальном синдроме.

В шоковом легком развиваются очаги ателектаза, геморрагический отек с выпадением фибрина в просвет альвеол (гиалиновые мембраны), стаз и тромбы в микроциркуляторном русле, что обуславливает разви-

тие острой дыхательной недостаточности – респираторного дистресс-синдрома взрослых.

Структурные изменения миокарда при шоке представлены жировой дистрофией, контрактурами миофибрилл, некробиотическими изменениями кардиомиоцитов с развитием мелких очагов некроза.

Во время шока недостаточность различных органов возникает в определенной последовательности. Почки, кишечник и легкие поражаются в первую очередь. Напротив, печень длительное время сохраняет функциональную активность. Поражения нервной системы, эндокринных желез и сердца встречаются редко. Порядок поражения внутренних органов может быть иным, что обычно связано или с особенностями этиологического фактора, или с наличием предшествующих заболеваний того или иного органа. Наличие предшествующих заболеваний делает соответствующие органы особенно чувствительными к повреждению.

2.3.5. Эмболии

Эмболия (от греч. *emballein* – бросать внутрь) – перенос током крови плотных, жидких, газообразных частиц с закупоркой ими сосуда, влекущей нарушение кровообращения не только вследствие механического закрытия просвета, но и в результате спазма сосуда, возникающего в ответ на раздражение ангиорецепторов эмболом.

По физическим свойствам различают следующие виды эмболов:

- твердые эмболы (тромбы, паразиты, микробы, инородные тела, клетки злокачественных опухолей);
- жидкие эмболы (жир, околоплодные воды);
- газообразные эмболы (воздух, газ).

Тромбоэмболии составляют 99% эмболий. Гораздо реже встречаются жировая, тканевая, газовая и воздушная эмболии.

Распространение эмболов может быть по току крови (ортоградное), против тока крови (ретроградное) и парадоксальное. Парадоксальная эмболия возникает в тех случаях, когда эмбол из вен большого круга, минуя легкие, попадает в артерии большого круга, что может быть при дефектах (врожденные пороки) межпредсердной или межжелудочковой перегородок.

Как уже отмечалось, чаще встречается тромбоэмболия, которая бывает артериальной и венозной.

При *артериальной*, или *эмболии большого круга кровообращения*, тромбы локализуются на клапанах левого сердца, при *венозной эмболии* – в венах преимущественно нижних конечностей, малого таза. Отрываясь, они попадают через правую половину сердца в малый круг кровообращения. Схема движения эмболов представлена на рис. 28.

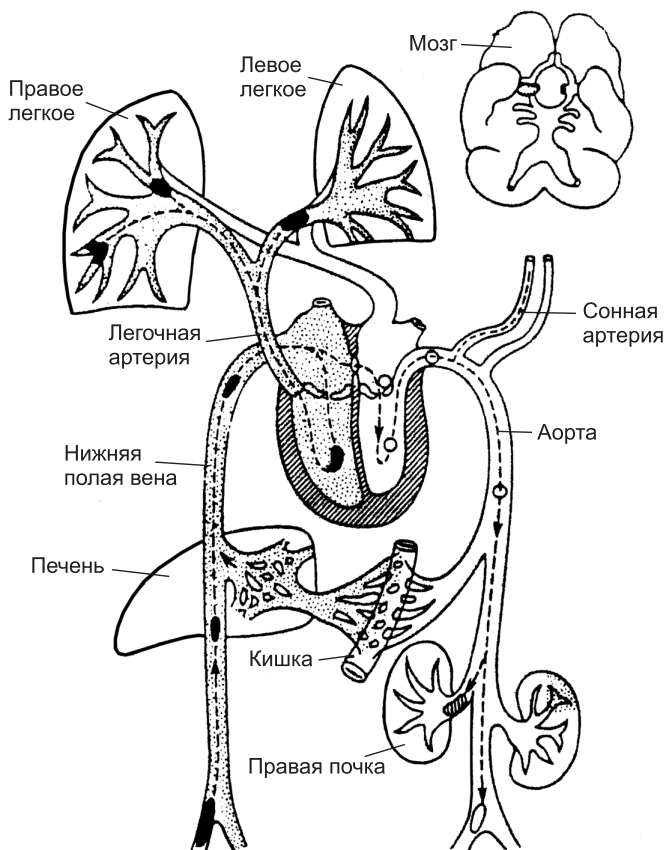


Рис. 28. Схема движения эмболов (по Я.Л. Рапопорту)

Тромбоэмболия может возникать при отрыве как всего тромба, так и его части. Размеры тромбоэмболов могут быть разными: от определяемых только под микроскопом до нескольких сантиметров в длину.

Наибольшую опасность для жизни человека имеет тромбоэмболия системы легочной артерии. При тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии обычно развивается геморрагический инфаркт легкого, в случаях тромбоэмболии крупных ветвей наступает внезапная смерть. Иногда внезапная смерть отмечается в тех случаях, когда тромбоэмбол выявляется в месте разветвления основного ствола легочной артерии.

В генезе смерти при тромбоэмболии легочной артерии придается значение не столько механическому фактору закрытия просвета сосуда,

сколько пульмокоронарному рефлексу, при котором наблюдается спазм бронхиального дерева, ветвей легочной артерии и венечных артерий сердца.

Жировая эмболия – это закупорка сосудов каплями жира, который представляет собой собственный жир тела (травма длинных трубчатых костей; разможжение жировой клетчатки). Реже жировая эмболия обусловлена инородным жиром (ошибочное внутривенное введение масляных лекарственных растворов).

Клиническая картина жировой эмболии разнообразна и зависит от количества жира, поступившего одновременно в ток крови, общей продолжительности процесса и локализации эмбола. Так, для жировой эмболии малого круга кровообращения характерны острая легочная недостаточность и асфиксия. При жировых эмболиях большого круга кровообращения возникают симптомы мозговой недостаточности и сердечной слабости, особенно опасны жировые эмболии ЦНС.

Если в кровь поступает небольшое количество жира, то он подвергается расщеплению. Часть жира, попавшего в легкие, всасывается лимфатической системой. Считается, что жировая эмболия становится опасной, если выключается две трети легочных капилляров. В этих случаях развиваются легочная недостаточность и остановка сердца.

Воздушная эмболия возникает при попадании в вены воздуха. Это может случиться при травмах и хирургических операциях с повреждением вен, в которых отрицательное давление способствует засасыванию атмосферного воздуха. Например, повреждение вен, расположенных близко к сердцу (шейные); воздушные эмболии через вены матки, зияющие после родов, через вены на дне язвы желудка; у маленьких детей при резком тяжелом кашле (коклюш) могут возникать разрывы альвеолярных перегородок с развитием воздушной эмболии головного мозга.

К воздушной эмболии могут привести ошибки, допускаемые при внутривенных инъекциях.

Клиническая картина воздушной эмболии зависит от количества и темпа поступления воздуха: медленное поступление его не вызывает резких функциональных расстройств, а быстрое, даже относительно небольшого количества воздуха, – приводит к смерти. Смерть наступает от обтурации сосудов или сердца (воздух, который попадает в правое сердце, может перекрывать устье легочной артерии).

Газовая эмболия развивается при высвобождении газов крови, бывших до того в растворенном состоянии, с последующей закупоркой сосудов пузырьками газа. Это наблюдается, главным образом, при резком снижении давления внешней среды на тело человека или животного. Кровь при этих условиях как бы вскипает. Классическим примером газовой эмболии является кессонная болезнь. Когда человек работает

в условиях повышенного атмосферного давления, его кровь при этом растворяет атмосферные газы в большем количестве, чем в норме. Быстрый переход от повышенного атмосферного давления в условия с нормальным давлением (водолазы, рабочие, занятые на кессонных работах при быстром подъеме с глубины) способствует высвобождению газообразного азота, углекислоты, кислорода. Закупорка капилляров происходит главным образом пузырьками азота. Газовая эмболия наблюдается в большом круге кровообращения.

Газовая и воздушная эмболии могут проявляться одинаково. На первый план выступают признаки асфиксии, потеря сознания, судороги. Эмболы могут привести к развитию очаговых некрозов в мозге, хорошо васкуляризированных костях и в других органах и тканях. В легких могут возникнуть отек, геморрагии, очаговые ателектазы или эмфизема, которые способствуют развитию респираторного дистресс-синдрома.

Газовая эмболия лежит в основе так называемой болезни авиаторов, когда при подъеме на большие высоты массы альвеолярного воздуха диффундируют в капиллярную систему малого круга. Опасности газовой эмболии подвергаются пассажиры самолетов и космонавты при авариях и разгерметизации воздушных судов. Газовая эмболия может наблюдаться также при анаэробной гангрене. Существует мнение, что именно газовая эмболия жизненно важных органов является причиной смерти при этом заболевании.

Тканевая эмболия наблюдается при попадании в сосуды и перемещении комплексов клеток (клетки злокачественных опухолей – метастазы), кусочков ткани или органа (возможны отрывы и переносы с кровью частей клапанов сердца при язвенном эндокардите, кусочков разных тканей при травмах, клеток злокачественных опухолей, прорастающих сосуды), кристаллов холестерина при разрушении атеросклеротических бляшек.

Тканевая эмболия возможна при разрушении тканей в связи с травмой (родовая травма плода) или патологическим процессом, ведущим к попаданию кусочков тканей (клеток) в кровь. К тканевой эмболии относят также эмболию околоплодными водами – проникновение амниотической жидкости в материнский кровоток с последующим развитием шока и ДВС-синдрома. Это становится возможным лишь при разрыве плодных оболочек шейки матки и кесаревом сечении. На вскрытии и при гистологическом исследовании наблюдаются изменения, характерные для шока, ДВС-синдрома и эмболии. В сосудах микроциркуляторного русла легких выявляются фибриновые, тромбоцитарные и гиалиновые тромбы, а также эмболы, состоящие из эпителиальных чешуек (слущенные клетки плоского эпителия кожи плода), лануго (волоски кожи плода), жира и слизи. Перечисленные частицы представляют со-

бой нормальные элементы околоплодных вод. Наличие именно этих частиц позволяет отнести эмболию околоплодными водами к тканевым эмболиям. Ранее этот вид расценивали как эмболию жидкостью.

Особую категорию тканевой эмболии составляет эмболия клетками злокачественных опухолей, так как она лежит в основе метастазирования опухолей (от греч. *metastasis* – перемещение). Очаг, образующийся в результате такого переноса, называют метастазом.

Микробная эмболия возникает в тех случаях, когда в крови циркулируют комочки склеившихся бактерий или грибов, животных паразитов или простейших. На месте закупорки сосуда бактериальными эмболами образуются метастатические гнойники (септикопиемия как одна из форм сепсиса).

2.4. Нарушения лимфообращения

Лимфатическая система поддерживает метаболическое равновесие между кровью и тканью. Она выполняет дренажную функцию путем всасывания из тканей воды и высокомолекулярных веществ (белки, эмульгированные липиды и др.).

Выделяют несколько видов недостаточности лимфатической системы: механическую, динамическую и резорбционную.

Механическая недостаточность лимфатической системы развивается в связи с воздействием факторов, препятствующих току лимфы, что приводит к ее застою. К таким факторам относятся сдавление или закупорка лимфатических сосудов, блокада лимфатических узлов, недостаточность клапанов лимфатических сосудов.

Динамическая недостаточность лимфатической системы возникает из-за усиленной фильтрации в капиллярах. В результате этого процесса лимфатические сосуды не в состоянии удалить всю отечную жидкость из интерстиция.

Резорбционная недостаточность лимфатической системы развивается в результате изменений биохимических и дисперсных свойств белков тканей или уменьшения проницаемости лимфатических капилляров, что приводит к застою жидкости в тканях.

Однако следует отметить, что на практике в подавляющем большинстве случаев встречаются комбинированные формы недостаточности лимфообращения.

Морфологические проявления недостаточности лимфатической системы независимо от ее формы однотипны и представлены застоем лимфы, расширением лимфатических сосудов, развитием коллатерального лимфообращения, перестройкой лимфатических капилляров и

сосудов, образованием лимфангиэктазий, коагулянтов белков (тромбов), образованием хилезного асцита, хилоторакса. Эти морфологические изменения отражают последовательные стадии недостаточности лимфатической системы. Застой лимфы и расширение лимфатических сосудов – первые проявления нарушенного лимфооттока. Они возникают в случаях, когда блокируется большая часть лимфатических сосудов. Застой лимфы приводит к включению адаптивных реакций, развитию коллатерального лимфообращения. При этом происходит не только использование резервных коллатералей, но и новообразование лимфатических капилляров и сосудов, а также их структурная перестройка, так как пластические возможности лимфатической системы весьма значительны.

Недостаточность лимфообращения в течение длительного времени может быть относительно компенсированной. Однако приспособление лимфатической системы в условиях застоя лимфы со временем оказывается недостаточным. Тогда большая часть капилляров и сосудов переполняются лимфой и превращаются в тонкостенные широкие полости (лимфангиэктазии), в отводящих сосудах появляются многочисленные выпячивания стенок (варикозное расширение лимфатических сосудов). Эти морфологические изменения указывают на декомпенсацию лимфообращения, клиническим выражением которой является лимфогенный отек – *лимфедема*. В ряде случаев может возникать острая лимфедема, однако чаще она имеет хроническое течение.

Острая и хроническая лимфедема может быть общей или местной. *Острая общая лимфедема* встречается редко (например, при двустороннем тромбозе подключичных вен). В этом случае при повышении венозного давления в полых венах и грудном протоке развивается ретроградный застой, который распространяется вплоть до лимфатических капилляров.

Хроническая общая лимфедема – закономерное явление при хроническом венозном застое, т.е. при хронической недостаточности кровообращения, поэтому она имеет большое клиническое значение.

Острая местная (регионарная) лимфедема возникает при закупорке отводящих лимфатических сосудов (например, раковыми клетками) или их сдавлении (перевязка во время операции), при остром лимфадените, экстирпации лимфатических узлов и сосудов. Обычно она исчезает при восстановлении коллатерального лимфообращения. Местная лимфедема имеет самостоятельное значение, ее разделяют на врожденную и приобретенную. Врожденная лимфедема обычно связана с аплазией или гипоплазией лимфатических сосудов нижних конечностей. Приобретенная лимфедема развивается в связи со сдавлением (опухоль) или запустеванием (хроническое воспаление, склероз) лимфатических сосудов; хроническим воспалением, склерозом или удалением

большой группы лимфатических узлов (например, подмышечных при радикальной операции на молочной железе по поводу рака).

Хронический застой лимфы ведет к гипоксии тканей и поэтому обладает склерогенным действием. В условиях нарастающей гипоксии усиливаются коллагенсинтезирующая активность фибробластов и их пролиферация. Ткань, чаще кожа и подкожная клетчатка конечностей, увеличивается в объеме, становится плотной, утрачивает обычную форму и вид, т.е. возникают изменения, которые называют слоновостью.

ГЛАВА 3. ВОСПАЛЕНИЕ

3.1. Определение, фазы, этиология, классификация, номенклатура

Воспаление – это компенсаторно-защитная реакция организма на воздействие патогенного агента (раздражителя), реализующаяся на микроциркуляторном уровне и направленная на элиминацию вызвавшего повреждение агента, а также некротизированных клеток и тканей. Процесс воспаления обычно заканчивается восстановлением целостности и функции поврежденной ткани.

Еще во II в. до н.э. римским ученым Aulus Celsus были описаны четыре клинических признака воспаления: *rubor* – покраснение, *calor* – повышение температуры, *tumor* – припухлость и *dolor* – боль.

Хотя воспаление играет, главным образом, протективную роль, в определенных условиях воспалительные процессы могут угрожать жизни пациента (перитонит, долевая пневмония).

Более того, хроническое воспаление лежит в основе многих хронических заболеваний, значительно ухудшающих качество жизни пациента и зачастую приводящих к инвалидизации и смерти (ревматоидный полиартрит, гломерулонефрит, хронический колит, гепатит и др.).

Результатом воспаления может явиться образование рубцовой ткани и атрофия органа, что также негативно сказывается на функции органа (цирроз печени, кардиосклероз, пилоростеноз).

Воспаление – многокомпонентный процесс. В нем участвуют циркулирующие в крови клетки, белки плазмы крови, компоненты стенки сосудов, клетки и внеклеточный матрикс тканей. Как уже упоминалось выше, обязательным компонентом любого воспаления является выход жидкости, белков плазмы и клеток из сосудистого русла в поврежденную ткань. Выход жидкости и белков плазмы при воспалении называется «экссудацией». Этот термин следует отличать от «транссудации» – выхода жидкости и белков плазмы в отсутствие воспаления. Классическими примерами «транссудатов» являются асцит при циррозе печени,

отеки нижних конечностей при хронической сердечной недостаточности, а также отек легких при острой левожелудочковой недостаточности. Выход клеток из сосудистого русла в поврежденную ткань носит название «инфильтрации». Чаще всего в воспаленной ткани определяется инфильтрация нейтрофилами, лимфоцитами, плазмócитами или моноцитами, также может быть инфильтрация эозинофилами или базофилами.

Воспаление инициируется повреждающим агентом, который запускает механизм, приводящий к выбросу химических медиаторов (табл. 4). Медиаторы усиливают начальный воспалительный ответ и влияют на его течение путем регуляции сосудистой и клеточной реакции (рис. 29). Воспаление заканчивается, когда повреждающий агент элиминирован и все медиаторы воспаления разрушены.

Таблица 4. Основные медиаторы воспаления и их эффекты

Эффект	Медиаторы
Расширение сосудов	Простагландины Оксид азота
Повышение проницаемости сосудов	Вазоактивные амины (гистамин, серотонин) Фракции комплемента C3a и C5a (через индукцию выброса вазоактивных аминов) Брадикинин Лейкотриены C ₄ , D ₄ , E ₄ Фактор активации тромбоцитов
Хемотаксис, активация лейкоцитов	C5a Лейкотриен B ₄ Микробные вещества Хемокины, например ИЛ-8
Лихорадка	ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухолей Простагландины
Боль	Простагландины Брадикинин
Повреждение тканей	Лизосомальные ферменты нейтрофилов и макрофагов Метаболиты кислорода Оксид азота

Причины (этиология) воспаления:

- микроорганизмы (бактерии, вирусы, паразиты, грибы);
- инородные тела (асбест, соли кремния, пыльца);
- эндогенные факторы:
 - аутоантигены;
 - выход крови за пределы сосудистого русла;

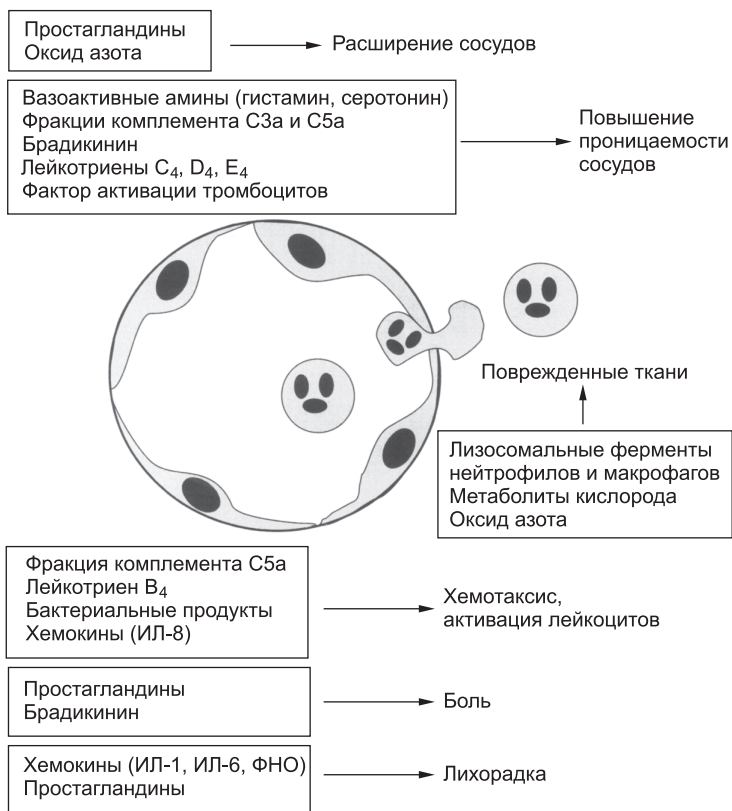


Рис. 29. Значение медиаторов воспаления

- диссеминированные опухолевые клетки;
- отложения эндогенных веществ в виде кристаллов (холестерин, мочевая кислота, оксалат и фосфат кальция);
- деструкция тканей, вызванная:
 - механическими факторами (травма);
 - химическими веществами (кислоты, щелочи и др.);
 - физическими факторами (действие высоких и низких температур, ионизирующее излучение).

Наименование воспаления той или иной ткани или органа образуется от их названия, к русскому названию прибавляют окончание – «ит», к латинскому или греческому – «itis». Например, воспаление головного мозга – энцефалит (*encephalitis*), воспаление желудка – гастрит (*gastritis*). Чаще используются латинские названия, реже – греческие,

например воспаление мягкой мозговой оболочки – лептоменингит (*leptomeningitis*). Из этого правила имеются исключения, например воспаление легких называют пневмонией.

Номенклатура воспаления представлена названиями воспалительных процессов различных отделов той или иной системы организма. Например, воспаление различных отделов желудочно-кишечного тракта: хейлит, гингивит, глоссит, фарингит, эзофагит, гастрит, энтерит (дуоденит, еунит, илеит), колит (тифлит, сигмоидит, проктит).

Классификация воспаления. Классификация воспаления учитывает его этиологию, патогенез, морфологические формы в зависимости от преобладающего типа тканевой реакции.

Знание этиологии воспаления необходимо для подбора адекватного лечения, особенно в случаях тех или иных инфекционных заболеваний. При воспалительных заболеваниях с неустановленной этиологией лечебная тактика определяется патогенезом болезни и основана на патогенетических принципах, например, при иммунопатологических процессах.

В соответствии с приведенными принципами воспаление может быть с установленной или неустановленной этиологией.

Хроническое воспаление бактериальной этиологии подразделяется на банальное и специфическое. *Специфическим* называют воспаление при следующих хронических инфекционных заболеваниях: туберкулезе, сифилисе, лепре и риносклероме.

По течению различают острое и хроническое воспаление. *Острое воспаление* характеризуется немедленной и ранней реакцией на патогенный фактор, короткой продолжительностью (минуты, дни), выраженной экссудативной реакцией и инфильтрацией поврежденной ткани преимущественно нейтрофилами.

Хроническое воспаление имеет большую длительность (недели, месяцы) и сопровождается инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами, новообразованием сосудов (ангиогенез) и разрастанием соединительной ткани (фиброз). Однако нередко признаки острого и хронического воспаления могут накладываться друг на друга, что делает границу между этими двумя типами воспаления нечеткой.

При некоторых заболеваниях выделяют также подострый тип воспаления, однако критерии его достаточно условны.

По типу преобладающей тканевой реакции (*морфологии*) различают экссудативное и продуктивное воспаление, каждое из которых в свою очередь подразделяется на несколько видов (см. ниже при изложении отдельных видов воспаления).

Закономерным исходом любого типа воспаления (особенно продуктивного) является *репарация* – процесс восстановления целостности ткани.

Репарацию трудно дифференцировать с пролиферативной фазой воспаления (они разделены лишь условно), так как пролиферация клеточных элементов, и прежде всего фибробластов, в очаге воспаления начинается уже в первые сутки после повреждения.

Различают 3 варианта репарации поврежденной ткани:

- поврежденная ткань восстанавливается в результате регенерации паренхиматозных клеток;
- поврежденная ткань замещается путем заполнения дефекта соединительной тканью (рубцевание);
- поврежденная ткань восстанавливается в результате комбинации этих двух вышеперечисленных процессов.

Какой вариант репарации будет в каждом конкретном случае, зависит от многих условий, но в первую очередь – от размеров повреждения и способности клеток данной ткани к пролиферации (регенерации).

3.2. Острое воспаление

Острое воспаление – форма воспалительной реакции, развивающейся немедленно после воздействия повреждающего агента. Острое воспаление характеризуется преобладанием экссудативной тканевой реакции, быстрым завершением с элиминацией повреждающего агента и репарацией ткани

Реакция сосудов. В очаге воспаления 3 вида изменений.

- Транзиторная вазоконстрикция артериол длится от нескольких секунд до нескольких минут.
- Вазодилатация прекапиллярных артериол – этот процесс сменяет вазоконстрикцию и приводит к повышению притока артериальной крови («гиперемия»), следствием чего является местное повышение температуры и покраснение.
- Повышение проницаемости эндотелиального барьера, ведущего к экссудации, что проявляется отеком и припухлостью.

Повышение проницаемости сосудов может быть связано с несколькими механизмами.

- *Сжатие эндотелиальных клеток* ведет к образованию щелей в эндотелиальной выстилке венул. Это наиболее частый механизм повышения проницаемости, связанный с непосредственным влиянием медиаторов воспаления (гистамина, брадикинина и лейкотриенов и др.) на клетки эндотелия венул. Эндотелий других сосудов, например артериол и капилляров, остается интактным. Сжатие эндотелиальных клеток под воздействием медиаторов является обратимым процессом, возникает почти немедленно от момента соединения медиаторов со своими рецепторами и длится около 15–30 мин.

➤ *Сокращение эндотелиальных клеток* под воздействием клеточных медиаторов (фактора некроза опухолей и интерлейкина-1) связано с реорганизацией цитоскелета эндотелиоцитов, что ведет к сокращению клетки и разрыву межклеточных контактов. Этот феномен также является обратимым, однако в отличие от сжатия эндотелиоцитов возникает через 46 ч от начала действия медиаторов и длится 24 ч и более.

➤ *Прямое повреждение эндотелия (некроз эндотелия)* из-за ожогов или инфекций возникает сразу после повреждения и длится до тех пор, пока поврежденные сосуды не будут тромбированы или восстановлены.

➤ *Повреждение эндотелия лейкоцитами* может возникнуть при накоплении лейкоцитов в ходе воспалительного процесса. Лейкоциты выделяют активированные формы кислорода и протеолитические ферменты, что может приводить к повреждению эндотелия.

Потеря жидкости в сосудах при экссудации приводит к сгущению крови, что в свою очередь способствует замедлению тока крови – стазу. Микроскопически этот феномен проявляется многочисленными расширенными мелкими сосудами, переполненными эритроцитами. Возникновение стаза приводит к тому, что клетки, в первую очередь нейтрофилы, начинают накапливаться вдоль поверхности эндотелия сосудов – *маргинация*. Маргинация, или краевое стояние нейтрофилов, является первым этапом миграции этих клеток в воспаленную ткань (см. ниже).

Инфильтрация клетками воспаления. Процесс выхода лейкоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления включает последовательные стадии:

- 1) маргинацию и роллинг;
- 2) адгезию и трансмиграцию между эндотелиальными клетками;
- 3) хемотаксис в очаге воспаления.

Роллинг, адгезия и трансмиграция опосредованы связыванием молекул адгезии (табл. 5).

Таблица 5. Молекулы адгезии эндотелиоцита, соответствующие молекулы лейкоцита и значение их взаимодействия

Молекула эндотелиоцитов	Молекула лейкоцитов	Основная функция
1	2	3
P-селектин	Sialyl-Lewis X-модифицированный белок	Роллинг (нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов)
GlyCam-1, CD34	L-селектин	Роллинг (нейтрофилов, моноцитов)
E-селектин	Sialyl-Lewis X-модифицированный белок	Роллинг и адгезия (нейтрофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов)

1	2	3
VCAM-1 (иммуноглобулиновое суперсемейство)	VLA-4 интегрин	Адгезия (эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов)
ICAM-1 (иммуноглобулиновое суперсемейство)	CD 18/ CD 11a интегрин (LFA-1, Mac-1)	Адгезия, остановка и трансмиграция (нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов)
CD31 (PECAM-1)	CD31 (PECAM-1)	Остановка и трансмиграция (нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов)

Маргинация и роллинг. Из-за сгущения крови и стаза в сосудах микроциркуляторного русла лейкоциты в токе крове занимают положение вблизи эндотелия. Это приводит к тому, что определенные молекулы адгезии лейкоцитов получают возможность взаимодействовать с соответствующими молекулами на поверхности эндотелиоцитов венул (см. табл. 5), что, в свою очередь, приводит к замедлению лейкоцитов и роллингу, т.е. медленному качению лейкоцитов по поверхности эндотелия. Роллинг обусловлен молекулами из семейства селектинов, обеспечивающих слабую адгезию лейкоцита к эндотелию сосудов. Микроскопически этот процесс выглядит в виде «краевого стояния» лейкоцитов.

Адгезия и трансмиграция лейкоцитов. Слабая адгезия лейкоцитов к эндотелию сменяется плотной, обусловленной молекулами из иммуноглобулинового суперсемейства на эндотелиальных клетках и интегринами на поверхности лейкоцита. Плотная адгезия приводит к остановке лейкоцита. Трансмиграция, или диапедез, лейкоцитов происходит преимущественно в венах, однако в малом круге кровообращения отмечается и в капиллярах. После плотной адгезии к поверхности эндотелиоцита лейкоцит начинает «протискиваться» через межклеточные контакты эндотелиоцитов. Достигнув базальной мембраны, лейкоцит секретирует коллагеназы, которые расщепляют белки базальной мембраны, давая лейкоциту возможность двигаться дальше.

Хемотаксис. Наиболее важные хемотаксические факторы для нейтрофилов:

- фракция комплемента C5a;
- бактериальные и митохондриальные вещества;
- метаболиты арахидоновой кислоты, в частности лейкотриен B₄;
- цитокины, а именно интерлейкин-8.

Исходы острого воспаления следующие.

➤ Элиминация повреждающего агента, резорбция поврежденных тканей, полное восстановление структуры и функции органа.

➤ Элиминация повреждающего агента, резорбция поврежденных тканей, неполное восстановление структуры с формированием рубца и полным или неполным восстановлением функции органа.

➤ Генерализация воспалительного процесса – сепсис.

➤ Массивная деструкция органа с нарушением его функции и возможным смертельным исходом.

➤ Хронизация воспаления.

Морфология острого воспаления. Морфологической особенностью острого воспаления является преобладание экссудативной тканевой реакции (экссудативного воспаления).

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

В зависимости от характера экссудата выделяют серозное, фибриновое, гнойное, гнилостное и геморрагическое острое воспаление.

Особенность локализации процесса на слизистых оболочках определяет развитие особого вида экссудативного воспаления – катарального.

3.2.1. Катаральное и серозное воспаление

Катаральное воспаление (от греч. *katarrheo* – стекаю), или катар, развивается в слизистых оболочках и характеризуется обильным выделением экссудата на их поверхности, содержащим слизь. Экссудат может быть серозным, слизистым, гнойным, геморрагическим, причем к нему всегда примешиваются сгущенные клетки покровного эпителия. Катаральное воспаление чаще бывает острым, реже – хроническим.

Серозное воспаление характеризуется образованием экссудата, содержащего до 2% белка, единичными ПЯЛ и слущенными эпителиальными клетками (рис. 30 на цв. вкл.). Этиология серозного воспаления разнообразна. Она может определяться различными инфекционными агентами (микобактерия туберкулеза, менингококк, диплококк Френкеля, шигелла), термическими и химическими факторами. Например, ожоги кожи, которые возникают при действии термических или химических факторов, характеризуются образованием в коже пузырей, заполненных серозным экссудатом.

При воспалении серозных оболочек в серозных полостях скапливается мутноватая жидкость, бедная клеточными элементами, среди которых преобладают слущенные мезотелиальные клетки и единичные ПЯЛ. Такая же картина наблюдается в мягких мозговых оболочках, которые становятся утолщенными, набухшими. В печени серозный экссудат скапливается перисинусоидально, в миокарде – между мышечными волокнами, в почках – в просвете клубочковой капсулы.

Серозное воспаление паренхиматозных органов сопровождается дистрофией паренхиматозных клеток, однако развитие его в перикарде затрудняет работу сердца, а серозное воспаление паренхимы легкого может привести к дыхательной недостаточности.

3.2.2. Фибринозное воспаление

Фибринозное воспаление развивается при значительном нарушении проницаемости сосудистой стенки. Это делает возможным выход из кровеносного русла крупномолекулярных веществ (например, таких белков, как фибриноген, который при соприкосновении с пораженными тканями переходит в фибрин).

Фибринозное воспаление отмечается при дифтерии, дизентерии, почечной недостаточности и ее морфологическом проявлении (уремии), остром ревматическом перикардите. Этот тип воспаления локализуется главным образом на серозных и слизистых оболочках и много реже в толще органа.

На поверхности серозных оболочек фибринозный экссудат имеет вид ворсинчатых масс, как бы спаянных с серозной оболочкой, которая приобретает тусклый вид. При фибринозном перикардите сердце покрыто покровом из нитей фибрина, поэтому его называют «волосатым» (рис. 31, а, б, на цв. вкл.). При аускультации у таких больных выслушивается шум трения перикарда.

На слизистых оболочках фибрин выпадает в виде сплошной пленки, которая в одних случаях может располагаться поверхностно, рыхло и легко отделяется; в других – пронизывает слизистую оболочку, проникая глубоко, и поэтому пленка плотно связана с подлежащей тканью. Эти особенности зависят от типа эпителия и лежат в основе выделения двух видов фибринозного воспаления: крупозного и дифтеритического.

Крупозное воспаление развивается на призматическом эпителии слизистой и серозной оболочек. Некрозы при этом виде воспаления неглубокие, а фибринозная пленка легко снимается. При отделении такой пленки образуются поверхностные дефекты.

Дифтеритическое воспаление развивается в слизистых оболочках, покрытых многослойным плоским эпителием. В этом случае возникают глубокие некрозы, фибринозная пленка толстая, снимается трудно, при ее отторжении возникает глубокий дефект ткани.

Зависимость формирования того или иного вида фибринозного воспаления от типа эпителия можно проследить на примере такого заболевания, как дифтерия. На слизистых оболочках зева и миндалин, которые выстланы многослойным плоским эпителием, палочка Леффлера (возбудитель дифтерии) вызывает дифтеритическое воспаление,

а на слизистых оболочках гортани, трахеи и бронхов, высланных однослойным призматическим эпителием, – крупозное (рис. 32 на цв. вкл.). Поскольку фибриновые пленки здесь легко отторгаются, может произойти закупорка ими дыхательных путей и наступить удушье (истинный круп).

В то же время при таком инфекционном заболевании, как дизентерия, в кишечнике, высланном однослойным эпителием, может возникать дифтеритическое воспаление, так как палочки дизентерии способны вызывать глубокий некроз ткани.

Исход фибринозного воспаления различный. Фибринозный экссудат может расплавляться, тогда структура органа полностью восстанавливается. Если нити фибрина прорастают соединительной тканью, а воспаление локализуется в полости, то в таких случаях возможно образование спаек либо полость полностью облитерируется.

3.2.3. Гнойное и гнилостное воспаление

Гнойное воспаление характеризуется наличием в экссудате большого количества нейтрофильных лейкоцитов. Гной представляет собой густую сливкообразную массу желто-зеленого цвета (от греч. *pyon* и лат. *pus*).

Гнойный экссудат богат белками (в основном это глобулины), форменные элементы составляют 17–29% (это живые и погибшие нейтрофилы, немногочисленные лимфоциты и макрофаги). Нейтрофилы погибают через 8–12 ч после попадания в очаг воспаления, такие распадающиеся клетки называют гнойными тельцами. Кроме того, в экссудате присутствуют элементы разрушенных тканей, а также колонии микробов.

Гнойный экссудат содержит большое количество ферментов, в первую очередь нейтральных протеаз (эластаза, коллагеназы, катепсин G), выделяющихся из лизосом распадающихся нейтрофилов. Эти ферменты вызывают расплавление собственных тканей организма (гистолиз), усиливают проницаемость сосудов, способствуют образованию хемотаксических веществ и усиливают фагоцитоз. Гной обладает бактерицидными свойствами.

Гнойное воспаление вызывают гноеродные бактерии: стафилококки, гонококки, менингококки, диплококк Френкеля, кишечная и синегнойная палочки, клебсиелла. Однако возможно и асептическое гнойное воспаление при попадании в ткани некоторых химических агентов (скипидар, керосин).

Гнойное воспаление может возникать в любых органах и тканях и быть острым и хроническим.

Особыми формами гнойного воспаления являются абсцесс, флегмона, эмпиема.

Абсцесс – очаговое гнойное воспаление, характеризующееся расплавлением ткани с образованием полости, заполненной гноем (рис. 33 на цв. вкл.). Вокруг острого абсцесса формируется зона демаркационного серозного воспаления. Абсцесс может иметь хроническое течение, при этом он окружается валом грануляционной ткани, через многочисленные капилляры которой в полость абсцесса поступают лейкоциты. Поэтому такую грануляционную ткань называют пиогенной мембраной. При длительном течении воспаления грануляционная ткань, образующая пиогенную мембрану, созревает и в мембране образуются два слоя: внутренний, состоящий из грануляций, и наружный, представленный зрелой волокнистой соединительной тканью.

Флегмона – диффузное гнойное воспаление, характеризующееся диффузным распространением гнойного экссудата в тканях (рис. 34 на цв. вкл.) с лизисом тканевых элементов.

Флегмона развивается в тканях, где есть условия для легкого распространения гноя, – жировой клетчатке, области сухожилий, фасций, по ходу сосудисто-нервных пучков, в стенке полостных органов.

Различают мягкую и твердую флегмоны. При мягкой флегмоне отсутствуют видимые очаги некроза ткани. При твердой флегмоне в тканях образуются очаги некроза, которые не подвергаются расплавлению, а постепенно отторгаются.

Эмпиема – гнойное воспаление полых органов со скоплением в них гноя. В полостях тела эмпиема может образовываться при наличии гнойных очагов в соседних органах (например, эмпиема плевры при абсцессе легкого). Эмпиема полых органов развивается при нарушении оттока гноя при гнойном воспалении (эмпиема желчного пузыря, аппендикса, сустава и пр.).

Осложнения гнойного воспаления: прогрессивное расплавление окружающих тканей; формирование свищей в случаях недостаточного дренирования (или его отсутствия) полости абсцесса, флегмоны или эмпиемы.

Свищ представляет собой канал, выстланный грануляционной тканью или эпителием и соединяющий полость абсцесса с полым органом либо поверхностью тела.

К осложнениям гнойного воспаления относится также образование натечников в тех случаях, когда гной распространяется под действием силы тяжести по ходу сухожильных влагалищ, нервно-сосудистых пучков, жировых прослоек в нижележащие отделы и образует там скопление гноя. Такие скопления гноя обычно не сопровождаются клиническими признаками воспаления (отсутствуют гиперемия, чувство жара, боль), в связи с чем их называют также холодными абсцессами. Обширные затеки гноя вызывают тяжелую интоксикацию и приводят к истощению организма.

Гнилостное воспаление развивается при попадании в очаг воспаления (чаще гнойного, но может и любого другого экссудативного воспаления) гнилостных микроорганизмов. Гнилостное воспаление вызывается группой клостридий – возбудителей анаэробной инфекции (*C. perfringes*, *C. septicum*). В развитии этого воспаления обычно принимает участие сразу несколько видов клостридий в сочетании с аэробными бактериями (стафилококки, стрептококки). Анаэробные бактерии образуют масляную и уксусную кислоты, CO_2 , сероводород и аммиак, что придает экссудату характерный гнилостный (ихорозный) запах.

В организм человека клостридии попадают, как правило, с землей, где много самих бактерий и их спор. Поэтому чаще всего гнилостное воспаление развивается в ранах, особенно при массовых ранениях и травмах (войны, катастрофы). Следует отметить, что гнилостное воспаление чаще развивается у ослабленных больных.

В морфологической картине превалирует некроз тканей, причем без склонности к отграничению. Некротизированные ткани превращаются в зловонную массу. Смерть больных наступает, как правило, от нарастающей интоксикации.

3.2.4. Геморрагическое воспаление

Геморрагическое воспаление развивается в тех случаях, когда отмечается выраженное нарушение сосудистой проницаемости и создаются условия для проникновения эритроцитов из сосудистого русла. Эритродиapedез в отличие от лейкодиapedеза – процесс пассивный. Прокхождение эритроцитов через сосудистую стенку связано с повышением внутрисосудистого гидростатического давления. Примешиваясь к экссудату, который может быть серозным, фибринозным или гнойным, эритроциты придают ему характер геморрагического. В таких случаях возникают смешанные формы воспаления (например, серозно-геморрагическое, фибринозно-геморрагическое и т.д.).

При чистой форме геморрагическое воспаление напоминает кровоизлияние и наблюдается при таких инфекциях, как чума, сибирская язва, токсический грипп.

3.3. Хроническое воспаление

Отличительными признаками хронического воспаления являются:

- длительность течения (недели, месяцы);
- преобладание продуктивной тканевой реакции с инфильтрацией тканей мононуклеарными клетками (макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки);

- наличие очагов некроза, образующихся в результате активности клеток воспалительного инфильтрата;
- несовершенная репарация;
- ангиогенез и склероз тканей.

Хроническое воспаление может вызываться разнообразными агентами. Оно развивается при бактериальных, вирусных, грибковых инфекционных заболеваниях (туберкулез, сифилис, хронические вирусные гепатиты и др.); при хронических экзо- и эндогенных интоксикациях и пр.

Альтеративные изменения при хроническом воспалении индуцируются медиаторами воспаления плазменного и клеточного происхождения, накапливающимися в очаге продуктивного воспаления. Например, появление казеозного некроза в туберкулезной грануле вызывается не только токсинами, выделяемыми бактерией туберкулеза, но и цитокинами, продуцируемыми макрофагальными элементами самой гранулемы (фактор некроза опухоли – ФНО α).

Следует учитывать, что иногда альтерация при хроническом воспалении по степени выраженности может даже преобладать над продуктивной тканевой реакцией (деструктивные формы гематогенного и вторичного туберкулеза, казеозная пневмония, хронический абсцесс).

Выделяют несколько видов хронического продуктивного воспаления: 1) межуточное (интерстициальное); 2) продуктивное воспаление вокруг инородных тел и животных паразитов; 3) продуктивное воспаление с образованием полипов и остроконечных кондилом; 4) гранулематозное воспаление.

При локализации мононуклеарного инфильтрата в межуточной ткани паренхиматозных органов говорят о межуточном (интерстициальном) воспалении, а в случае образования гранулем в тканях – гранулематозном хроническом воспалении.

3.3.1. Интерстициальное (межуточное) воспаление

Межуточное воспаление развивается в строме паренхиматозных органов – миокарда, печени, почек и легких. Чаще встречается хроническое межуточное воспаление, реже – острое.

Для межуточного воспаления характерно сочетание продуктивной и экссудативной тканевых реакций со склеротическими изменениями.

Этиология межуточного воспаления разнообразна. Оно встречается при бактериальных и вирусных инфекциях с тяжелым течением (сепсис, дифтерия, сыпной тиф, острые и хронические вирусные гепатиты и др.), хронических экзогенных и эндогенных интоксикациях (интер-

стициальные болезни легких, интерстициальный нефрит) и заболеваний неустановленной этиологии с иммунным патогенезом (идиопатический фиброзирующий альвеолит, миокардит Абрамова – Фидлера).

При макроскопическом исследовании внутренние органы изменяются незначительно: некоторое увеличение в размерах, полнокровие, дряблая консистенция.

Микроскопически характерно наличие воспалительного инфильтрата в строме органов (миокард, печень, почки, легкие), выраженные дистрофические, а иногда и некробиотические изменения (рис. 35 на цв. вкл.).

Склероз в исходе межуточного воспаления обусловлен активацией фибробластов, которая вызывается медиаторами воспаления, продукцией факторов роста клетками инфильтрата, прежде всего макрофагами и эндотелиальными клетками. Диффузное разрастание соединительной ткани в исходе межуточного миокардита ведет к развитию диффузного мелкоочагового кардиосклероза, интерстициальные болезни легких обычно приводят к возникновению интерстициального фиброза с формированием так называемого «сотового легкого».

3.3.2. Продуктивное воспаление вокруг инородных тел и животных паразитов и с образованием полипов и остроконечных кондилом

Среди животных паразитов наибольшее значение в патологии человека имеют финны кишечных ленточных глистов вооруженного цепня и эхинококка, а также круглый червь – трихина.

Морфологическая характеристика воспаления, вызванного этими паразитами, будет подробно изложена в соответствующей главе, посвященной частной патологической анатомии.

Следует отметить, что особенностями продуктивного воспаления вокруг животных паразитов является наличие большого количества гигантских многоядерных клеток инородных тел, а также эозинофилов в лимфомакрофагальном инфильтрате или в грануляционной ткани.

Продуктивное воспаление с образованием полипов и остроконечных кондилом. Развитие хронического воспаления в слизистых оболочках сопровождается пролиферацией эпителиальных клеток, что приводит к развитию воспалительных полипов и кондилом. Такие полипозные разрастания наблюдаются при хроническом воспалении слизистой оболочки носа, желудка, прямой кишки, матки.

Кондиломы образуются в участках плоского эпителия, который расположен вблизи призматического, например, в анусе, половых органах. При этом отделяемое слизистых оболочек, постоянно раздражая плоский эпителий, ведет к разрастанию как эпителия, так и стромы. В ре-

зультате этого возникают сосочковые образования – остроконечные кондиломы (рис. 36 на цв. вкл.). Они наблюдаются при сифилисе, гонорее и других заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалением.

3.3.3. Гранулематозное воспаление

Гранулематозное воспаление – это вид продуктивного хронического воспаления, для которого характерно образование гранулем (узелков), а также диффузных тканевых инфильтратов. Преобладающим типом являются клетки моноцитарно-макрофагального происхождения: макрофаги, эпителиоидные клетки, клетки инородных тел, а также клетки Пирогова – Лангханса.

Этиология гранулематозного воспаления многообразна. Гранулематозное воспаление установленной этиологии вызывают как эндогенные, так и экзогенные факторы, которые в свою очередь могут иметь инфекционную и неинфекционную природу.

К экзогенным факторам, вызывающим образование гранулем, относят биологические (бактерии, грибы, простейшие, гельминты), органические и неорганические вещества (пыль, дым и т.п.), лекарства.

К эндогенным факторам относят труднорастворимые продукты поврежденных тканей, особенно жировой (мыла), продукты нарушенного обмена (ураты).

Среди инфекционных агентов выделяют банальные и специфические (туберкулезная микобактерия, бледная трепонема при сифилисе, лепрозная микобактерия, палочка риносклеромы, палочка сапа).

В ряде случаев этиология гранулематозного воспаления остается неустановленной. К гранулемам неустановленной этиологии относят гранулемы при саркоидозе, болезни Крона, первичном билиарном циррозе печени и некоторых других заболеваниях (см. ниже).

Патогенез гранулематозного воспаления обусловлен персистенцией повреждающего фактора в связи с незавершенностью или невозможностью фагоцитоза.

Особенностью гранулематозного воспаления является наличие клеточной трансформации моноцита в макрофаг – эпителиоидную клетку – многоядерную гигантскую клетку. Покинув кровоток, моноцит делится лишь 1–2 раза, а затем трансформируется в макрофаг. Через неделю после попадания в очаг воспаления и размножения макрофаг превращается в эпителиоидную клетку, названную так из-за внешнего сходства с эпителиальной клеткой. Главной причиной трансформации макрофага в эпителиоидную клетку является незавершенный фагоцитоз, при котором может возникать своеобразный симбиоз макрофаг – бактерия, называемый *эндоцитобиозом*.

Эндоцитобиоз – форма симбиоза, при которой микроб сохраняет жизнеспособность в клетке.

Причинами незавершенности фагоцитоза могут быть: невозможность переваривания повреждающего агента (например, инородного тела); повреждение макрофага (кристаллы при силикозе); ингибирование активности макрофага продуктами бактерий (корд-фактор и гетерополисахарид ЛАМ, микобактерии туберкулеза); проникновение возбудителя в макрофаг без индукции дыхательного взрыва (туберкулез); секреция возбудителем уреазы, препятствующей закислению среды лизосом (туберкулез).

Эпителиоидная клетка имеет крупное бледное ядро овальной формы и бледно-розовую зернистую цитоплазму. Эпителиоидные клетки не формируют вторичных лизосом, что свидетельствует о низкой фагоцитарной активности в этих клетках. В то же время в них синтезируются разнообразные цитокины (ФРФ, ТФР, ИЛ-1), стимулирующие процессы склероза в тканях. На 2-й неделе воспаления эпителиоидные клетки трансформируются в гигантские многоядерные клетки Пирогова – Лангханса, а через 2–3 недели после этого – в гигантские клетки инородных тел.

Появление гигантских клеток связывается со слиянием эпителиоидных клеток в многоядерный симпласт, в котором со временем происходит упорядочение цитоскелета. Однако не исключен механизм образования многоядерных клеток путем деления ядер эпителиоидных клеток без деления клетки.

Морфологическими особенностями гигантских клеток Пирогова – Лангханса являются крупные размеры (до 40–50 мкм), наличие большого (до 20) количества ядер, которые располагаются эксцентрично с одной стороны в форме подковы. В гигантской клетке инородных тел ядер больше (от 30 до 100) и они располагаются хаотично, преимущественно в центре клетки. Оба типа гигантских клеток отличает отсутствие лизосом. Поэтому, захватывая различные патогенные факторы, гигантские клетки не в состоянии их переварить, т.е. фагоцитоз в них имеет незавершенный характер и подменяется эндоцитобиозом.

Функция многоядерных гигантских клеток (МГК) до сих пор остается до конца невыясненной. Считается, что МГК имеют повышенную антимикробную активность. Причины незавершенного фагоцитоза (эндоцитобиоза) изложены ранее. Гигантские клетки обладают секреторной активностью – продукция ключевых цитокинов ИЛ-2, 3, 4, 6 которые имеют важное значение для формирования и функционирования гранулемы, а также цитотоксических агентов для элиминации внутриклеточных паразитов (индуцибельная NO-синтаза). В целом антимикробная активность моноцитов снижается по мере их созревания, тогда как образование МГК сопровождается повышением антимикробной активности.

Классификация гранулематозного воспаления учитывает его этиологию, патогенез, течение и морфологические особенности.

Выделяют следующие виды гранулематозного воспаления:

- по этиологии: неустановленной этиологии; установленной этиологии: неинфекционные, инфекционные (банальное и специфическое);
- по патогенезу: иммунное, неиммунное;
- по морфологии: туберкулоидный тип (с образованием гранулем, классифицируемых по клеточному составу и типу некроза); диффузный тип (с образованием гранулематозного инфильтрата).

Морфологически следует различать три вида гранулем:

- макрофагальную гранулему (простую гранулему или фагоцитому);
- эпителиоидно-клеточную гранулему (эпителиоидоцитому);
- гигантоклеточную гранулему.

В зависимости от уровня метаболизма выделяют гранулемы с низким и высоким уровнем обмена. Гранулемы с низким уровнем обмена возникают при воздействии инертными веществами (инертные инородные тела) и состоят в основном из гигантских клеток инородных тел. Гранулемы с высоким уровнем обмена развиваются при воздействии токсических раздражителей (микобактерии туберкулеза, лепры и др.), они представлены эпителиоидно-клеточными узелками.

Причины образования гранулем разнообразны. Различают гранулемы инфекционные, неинфекционные и неустановленной природы.

Инфекционные гранулемы формируются при сыпном и брюшном тифе, ревматизме, бешенстве, вирусном энцефалите, туляремии, бруцеллезе, туберкулезе, сифилисе, лепре, склероме.

Неинфекционные гранулемы образуются при пылевых болезнях (силикоз, асбестоз, биссиноз – при воздействии хлопковой пыли и др.), медикаментозных воздействиях (гранулематозный гепатит, олеогранулематозная болезнь); они появляются также вокруг инородных тел.

К гранулемам неустановленной природы относят гранулемы при саркоидозе, болезнях Крона и Хортона, гранулематозе Вегенера. Морфологическая характеристика этих заболеваний приводится ниже.

Строение гранулем во многом стереотипное, что определяется их патогенезом.

Иммунные гранулемы являются морфологическим выражением гиперчувствительности III и IV типов и характеризуются клеточной кооперацией макрофаг – лимфоцит – фибробласт. Иммунные гранулемы чаще всего построены по типу эпителиоидно-клеточных, хотя в зависимости от стадии могут быть построены из макрофагов и содержать клетки Пирогова – Лангханса. В них всегда имеется примесь довольно большого количества лимфоцитов и плазматических клеток, а на более поздних стадиях – фибробластов. Принципиальным является то, что

иммунные гранулемы развиваются в случае, когда повреждающий агент является антигеном (туберкулез, сифилис, риносклерома). Иногда продукты тканевого распада сами становятся источником антигенного раздражения. В этих случаях включаются аутоиммунные механизмы образования гранулем. Наконец, иммунные гранулемы образуются в результате контакта больного с органическими и неорганическими частицами пыли и аэрозолей. Например, оксид бериллия является соединением, вызывающим появление иммунных гранулем саркоидного типа.

К числу неиммунных относится большинство гранулем, которые развиваются вокруг инородных тел, состоящих прежде всего из частиц неорганической пыли, шовного материала и др. Чаще всего они построены по типу фагоцитомы, либо гигантоклеточной гранулемы, состоящей из макрофагов и гигантских клеток инородных тел. При сравнении этих гранулем с иммунными отмечается меньшее количество лимфоцитов и плазматических клеток.

Некоторые гранулемы инфекционной этиологии обладают относительной морфологической специфичностью, т.е. относительно специфичными морфологическими проявлениями (присущи только этим возбудителям и никаким другим), причем клеточный состав и расположение клеток внутри гранулем (например, при туберкулезе) также довольно специфичны.

3.3.4. Специфические гранулемы

Специфические гранулемы возникают при заболеваниях, которые имеют хроническое волнообразное течение с периодами обострений и ремиссий. К ним относятся туберкулез, сифилис, лепра, склерома и сар. Как правило, при всех этих заболеваниях в центре гранулемы развивается особый вид вторичного повреждения тканей – *казеозный некроз*. Воспаление, развивающееся при этих заболеваниях, называют специфическим. Для подтверждения диагноза необходима идентификация возбудителя.

Специфическое воспаление имеет ряд признаков, которые отличают его от банального: 1) наличие определенного возбудителя; 2) смена тканевых реакций; 3) хроническое волнообразное течение; 4) продуктивная тканевая реакция с образованием гранулем; 5) развитие некроза (первичного и вторичного).

Приводим краткую морфологическую характеристику заболеваний, при которых развивается специфическое воспаление.

Туберкулез. Возбудителем болезни является туберкулезная микобактерия, открытая Кохом в 1882 г. Название болезни происходит от лат. *tuberculum* – бугорок (бугорчатка). В зависимости от размеров различают

милиарные (просовидные) бугорки, солитарные туберкулы в легких – ацинарные, лобулярные, сегментарные и лобарные очаги. Милиарные бугорки в зависимости от реактивности организма могут быть некротическими, экссудативными и пролиферативными.

Туберкулезной гранулемой следует обозначать лишь бугорки с преобладанием продуктивной тканевой реакции. Туберкулезная гранулема имеет следующее строение (рис. 37 на цв. вкл.): в центре расположен очаг казеозного некроза, за ним – вал из эпителиоидных клеток, по периферии – лимфоидные клетки, между эпителиоидными и лимфоидными клетками – клетки Пирогова – Лангханса. Помимо описанной выше классической туберкулезной гранулемы существуют и другие микроскопические виды гранул при туберкулезе: эпителиоидно-клеточные, лимфоклеточные, гигантоклеточные и смешанные.

В исходе туберкулезного воспаления возникают очаги распада, каверны, язвы, рубцы, инкапсулированные и обызвествленные очаги (птрификаты).

Сифилис. Возбудитель сифилиса – трепонема. При попадании в ткани она вызывает воспаление, картина которого определяется стадией развития болезни. Клинически выделяют три стадии развития сифилиса: первичный, вторичный и третичный.

Первичный сифилис характеризуется продуктивно-инфильтративной тканевой реакцией, вторичный – экссудативной тканевой реакцией с образованием сифилидов (розеолы, папулы, пустулы), третичный сифилис проявляется продуктивно-некротической тканевой реакцией в виде сифилитических гранул (гумм) и гуммозных инфильтратов.

Сифилитическая гранулема (гумма) представлена обширным очагом некроза, окруженным клеточным инфильтратом из лимфоцитов, плазмочитов, эпителиоидных клеток и единичных гигантских клеток Пирогова – Лангханса. Для гуммы характерно быстрое образование вокруг некроза соединительной ткани со множеством сосудов (рис. 38 на цв. вкл.) с пролиферирующим эндотелием (эндоваскулиты). Иногда в клеточном инфильтрате удается выявить бледную трепонему (методом серебрения). Исходом сифилитической гуммы является развитие склероза.

Проказа (лепра). Представляет собой хроническое инфекционное заболевание, вызываемое микобактерией лепры (палочка Ганзена), при котором поражаются главным образом кожа, верхние дыхательные пути, периферические нервы. Лепра характеризуется образованием очагов продуктивного воспаления в виде узелков – лепром. Первые проявления болезни обычно наблюдаются в коже. У больных лепрой возникает клеточный иммунитет, развивающийся по типу гиперчувствительности замедленного типа, этим объясняется смена клеточных реакций в ходе болезни.

Различают три формы лепры: 1) лепроматозную; 2) туберкулоидную; 3) промежуточную.

Лепроматозная форма проказы характеризуется появлением в коже разной величины узелков и узлов (лепром) мягкой консистенции. Гистологически выявляется развитие хорошо васкуляризованной ткани, формирующей сливающиеся между собой узелки, состоящие главным образом из макрофагов с примесью лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов. В лепроме содержится огромное количество микобактерий лепры (рис. 39 на цв. вкл.). Установлено, что 1 г цветущей лепромы содержит 5×10^9 микобактерий. Такое безудержное размножение объясняется тем, что фагоцитоз микобактерий лепры макрофагами незавершенный. Ультраструктурные исследования показали, что в фаголизосомах макрофага содержатся неизмененные жизнеспособные микобактерии, расположенные правильными рядами, как сигары в коробке. Со временем, однако, все же развивается частичный распад бактерий. Размеры макрофагов, фагоцитировавших микобактерии, увеличиваются. В них появляются жировые вакуоли, очень характерные для лепры. Эти макрофаги называются лепрозными клетками Вирхова. Массы бактерий в макрофаге склеиваются между собой в виде шаров и после гибели клеток высвобождаются из них и располагаются свободно в ткани. В дальнейшем шары фагоцитируются гигантскими клетками инородных тел.

Лепроматозная инфильтрация в коже нередко носит диффузный характер с вовлечением в процесс придатков кожи, мелких сосудов и нервных стволиков.

Микроскопически от эпидермиса лепроматозная ткань отделяется светлой зоной соединительной ткани, что очень характерно для лепроматозной формы лепры. Лепроматозная инфильтрация в коже характеризуется пролиферацией макрофагов, эпителиоидных клеток, образованием гигантских клеток типа Пирогова – Лангханса, скоплением лимфоцитов.

Клеточные инфильтраты при *туберкулоидной форме лепры* располагаются в сосочковом слое дермы под самым эпидермисом, поэтому отсутствует светлая зона между эпидермисом и грануляционной тканью. Микобактерии лепры встречаются в незначительном количестве. В патологический процесс постоянно вовлекаются мелкие нервы кожи, которые разрушаются грануляциями. Повреждение нервов приводит к потере кожной чувствительности (ранний симптом лепры). Основной отличительной чертой этой формы лепры является резистентность макроорганизма к возбудителю лепры.

Промежуточная форма лепры проявляется развитием в коже неспецифической клеточной реакции вокруг сосудов и ее придатков, реже – мелких нервных стволиков. Микобактерии лепры иногда обнаруживаются в неизмененных нервах. Клиническая и морфологическая

диагностика промежуточной формы лепры крайне затруднена. Лепрозные гранулемы не всегда подвергаются некрозу. Крайне редко, когда специфические гранулемы возникают в костном мозге фаланг пальцев рук и ног, возможно их отделение (мутиляция).

Склерома (риносклерома). Заболевание вызывается палочкой Волковича – Фриша – грамотрицательной диплобациллой. Воспаление развивается в слизистой оболочке носа и распространяется на другие дыхательные пути (гортань, трахею), что приводит к их сужению (рис. 40, а, на цв. вкл.) и затруднению дыхания вплоть до развития асфиксии.

Выделяют следующие стадии склеромы: серозное воспаление, развитие склеромной гранулемы и последующее образование на ее месте грубой рубцовой ткани.

Стадия серозного воспаления характеризуется полнокроем, скоплением плазматических клеток, макрофагов, лимфоцитов, гистиоцитов, незначительного числа нейтрофилов. Макрофаги фагоцитируют, но полностью не могут переварить диплобациллы, затем развивается склеромная гранулема.

Склеромная гранулема характеризуется скоплением макрофагов, лимфоцитов, большого числа плазматических клеток и продуктов их деградации – эозинофильных телец Русселя. Специфическими для склеромной гранулемы являются очень крупные одноядерные клетки с прозрачной (рис. 40, б, на цв. вкл.), вакуолизированной цитоплазмой (клетки Микулича), в которых обнаруживаются возбудители склеромы.

Процесс заканчивается образованием на месте гранулем грубой рубцовой ткани, вследствие чего слизистая оболочка деформируется, дыхательные пути суживаются и полностью закрываются, вызывая асфиксию.

Сап. Заболевание вызывается палочкой сапа (*actinobacillus mallei*), отличается разнообразием клинических проявлений в зависимости от стадии болезни и иммунологического состояния организма.

При сапе возникают узелки, построенные из грануляционной ткани, которая состоит из макрофагов и эпителиоидных клеток с примесью нейтрофилов. Эти узелки быстро подвергаются некрозу и гнойному расплавлению, которое преобладает в картине болезни. Характерен распад ядер клеток узелков (кариорексис), ядра превращаются в мелкие глыбки и интенсивно окрашиваются гематоксилином. В различных органах возникают абсцессы. Эта картина характерна для *острого сапа*.

При *хроническом сапе* выявляются бугорки с преобладанием пролиферативного воспаления. Они образуются в разных органах (в том числе в легких) и очень напоминают туберкулезные бугорки, в последующем они подвергаются склеротическим изменениям.

Сап является болезнью парнокопытных (лошади, ослы, мулы, зебры), от которых и происходит заражение людей. Возбудитель проникает

Таблица 6. Дифференциальная диагностика отдельных гранулем

Гранулема	Клеточный состав	Волокна	Наличие сосудов	Характер некроза	Исходы
Туберкулезная (бугорок)	Эпителиоидные и гигантские клетки Пирогова–Лангханса, по периферии лимфоидные	Аргирофильные – строма гранулемы	Отсутствуют или очень мало по периферии	Казеозный	Некроз, изъязвление, инкапсуляция, организация, петрификация, оссификация
Сифилитическая (гумма)	Лимфоидные, плазматические, реже Пирогова – Лангханса, эпителиоидные	Коллагеновые, рубцовая соединительная ткань по периферии некроза	Много с явлениями продуктивного васкулита	Казеозный	Некроз, изъязвление, организация, петрификация
Лепрозная (лепрома)	Лимфоидные, плазматические, эпителиоидные лепрозные клетки Вирхова	Аргирофильные и коллагеновые волокна – строма гранулемы	Много капилляров	Казеозный или отсутствует	Некроз, изъязвление, нагноение, организация
Склеромная гранулема	Клетки Микулича, лимфоидные, плазматические, нейтрофилы, эпителиоидные, гиалиновые шары	Аргирофильные и коллагеновые волокна, рубцовая ткань с метаплазией в хрящ и кость	Сосуды разного калибра	Отсутствует	Рубцевание, гиалиноз
Сапная гранулема	Эпителиоидные нейтрофильные лейкоциты, гистиоциты	Аргирофильные по периферии	Отсутствуют	Тканевой детрит с последующим нагноением	Нагноение, изъязвление, рубцевание
Саркоидозная гранулема	Эпителиоидные лимфоциты, клетки Пирогова – Лангханса, фибробласты по периферии	Коллагеновые волокна по периферии	Отсутствуют, в окружающей ткани могут быть васкулиты	Отсутствует	Кольцевидный склероз, гиалиноз

в организм через поврежденную кожу и слизистые оболочки во время ухода за больными животными.

Исход продуктивного воспаления различен в зависимости от его вида и структурно-функциональных особенностей органа и ткани. Обычно хроническое продуктивное воспаление ведет к развитию диффузного склероза органа и его циррозу, а также функциональной недостаточности пораженных органов. Морфологические особенности различных видов гранулем представлены в табл. 6.

3.4. Гранулематозные болезни

Гранулематозные болезни – это гетерогенная группа заболеваний (нозологических форм) различной этиологии, структурную основу которых составляет гранулематозное воспаление. Эти заболевания объединяет ряд признаков: 1) наличие гранулематозного воспаления; 2) нарушение иммунологического гомеостаза; 3) полиморфизм тканевых реакций; 4) склонность к хроническому течению с частыми рецидивами; 5) частое поражение сосудов в форме васкулита.

Классификация гранулематозных болезней основана на этиологии заболевания. Выделяют следующие формы:

- ▶ гранулематозные заболевания установленной этиологии:
 - гранулематозные болезни инфекционной этиологии (бешенство, вирусный энцефалит, болезнь кошачьих царапин, сыпной тиф, паратифы, брюшной тиф, иерсиниоз, бруцеллез, туляремия, сеп, ревматизм, риносклерома, туберкулез, сифилис, лепра, малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, актиномикоз, кандидамикоз, шистосомоз, трихинеллез, альвеококкоз);
 - гранулематозные болезни неинфекционной этиологии (силикоз, талькоз, алюминоз, бериллиоз). Перечисленные заболевания относятся к группе пневмокониозов, болезней, вызываемых воздействием промышленной пыли, и будут рассматриваться в гл. «Профессиональные болезни»;

- ▶ гранулематозные болезни неустановленной этиологии (саркоидоз, болезнь Крона, ревматоидный артрит, гранулематоз Вегенера, паникулит Вебера – Крищенко, ксантогранулематозный пиелонефрит, гигантоклеточный гранулематозный тиреоидит де Кервена).

Саркоидоз (болезнь Бенье – Бека – Шауманна) – хроническое системное гранулематозное заболевание с поражением многих органов. Однако чаще других поражаются легкие с прикорневыми и медиастинальными лимфатическими узлами (90%).

Морфологическим субстратом саркоидоза является эпителиоидноклеточная гранулема, по строению весьма похожая на туберкулезную, однако казеозный некроз в ней отсутствует (рис. 41 на цв. вкл.). Исто-

дом такой гранулемы обычно является гиалиноз. Иногда гранулемы имеют еще два характерных гистологических признака: 1) пластинчатые отложения из извести и белков – тельца Шауманна; 2) звездчатые включения – стероидные тельца. Эти образования обнаруживаются в цитоплазме гигантских клеток.

Болезнь Крона (гранулематозно-язвенный илеоколит) – хроническая гранулематозная болезнь, этиология и патогенез которой не установлены.

Основным морфологическим субстратом болезни является гранулема, возникающая в слизистой оболочке и более глубоких слоях стенки любого отдела желудочно-кишечного тракта, но чаще в илеоцекальной области. Гранулема при болезни Крона построена по общему принципу: основными ее клетками являются маркеры иммунного ответа – эпителиоидные клетки, расположенные вокруг находящегося в центре очага некроза. Далее снаружи расположены макрофаги, лимфоциты, гранулоциты и плазматические клетки. Ближе к центру находятся клетки Пирогова – Лангханса. Наиболее часто такие изменения находят в терминальном отделе подвздошной кишки. Поражается вся толщина кишечной стенки, которая становится отечной и утолщенной. Слизистая оболочка выглядит бугристой, напоминая булыжную мостовую, что связано с чередованием узких и глубоких язв, расположенных параллельными рядами по длиннику кишки с участками нормальной слизистой оболочки.

Болезнь Хортон (гигантоклеточный височный артериит) – заболевание артерий эластического и мышечного типа (преимущественно височной и затылочной артерий) с поражением средней оболочки сосудов. Чаще болеют лица пожилого возраста. Существует мнение об инфекционно-аллергической природе болезни, а также отмечается генетическая предрасположенность к этому артерииту у людей с экспрессией антигена DR4.

Гистологически в пораженных сосудах выявляются некроз мышечных волокон и эластических мембран. Вокруг некротических очагов развивается продуктивная реакция с образованием гранул из плазматических, эпителиоидных и гигантских клеток типа Пирогова – Лангханса или клеток инородных тел. В интиме сосудов происходит разрастание рыхлой соединительной ткани, что приводит к сужению просвета сосуда и тромбообразованию.

Гранулематоз Вегенера – системный некротизирующий васкулит с гранулематозом преимущественно артерий среднего и мелкого калибра, а также сосудов микроциркуляторного русла дыхательных путей и почек. Болеют лица обоего пола, в клинической картине отмечаются симптомы пневмонита, хронического синусита, изъязвления слизистой оболочки носоглотки, поражения почек.

Сосудистые изменения при гранулематозе Вегенера состоят из трех фаз: альтеративной (некротической), экссудативной и продуктивной с выраженной гранулематозной реакцией. В исходе возникает склероз и гиалиноз сосудов с развитием хронических аневризм или стеноза вплоть до полной облитерации просвета. В артериях среднего калибра (мышечного типа) чаще обнаруживается эндартериит, а в артериях мелкого калибра – панартериит. С большим постоянством поражаются сосуды микроциркуляторного русла (деструктивные и деструктивно-продуктивные артериолиты, капилляриты). Поражение именно этих сосудов лежит в основе формирования гранул, которые сливаются, образуя поля гранулематозной ткани, подвергающейся некрозу. Некротизирующий гранулематоз вначале обнаруживается в области верхних дыхательных путей, что сопровождается картиной назофарингита, седловидной деформацией носа, гайморита, фронтита, этмоидита, ангины, стоматита.

Патогномоничным является гнойное воспаление с образованием язв и кровотечениями. В ряде случаев эти симптомы служат единственным проявлением заболевания (локализованная форма гранулематоза Вегенера). При прогрессировании развивается генерализованная форма с развитием некротизирующего гранулематоза в трахее, бронхах, ткани легкого. Кроме дыхательного тракта гранулемы могут обнаруживаться в почках, коже, суставах, печени, селезенке, сердце и других органах.

Гранулемы, развивающиеся в сосудах и за их пределами, похожи на таковые при узелковом периартериите, однако в них при гранулематозе Вегенера развивается некроз, иногда с полостью в центральной части. Гранулемы снаружи окружены фибробластами, среди которых встречаются гигантские клетки и лейкоциты.

В исходе гранулематозного поражения развиваются склероз и деформация органов.

Характерным признаком гранулематоза Вегенера является гломерулонефрит, который обычно представлен мезангиопролиферативной или мезангиокапиллярной формами с фибриноидным некрозом капиллярных петель и артериол клубочков и экстракапиллярными реакциями (образование характерных полулуний).

Ксантогранулематозный пиелонефрит – редкая разновидность хронического продуктивного интерстициального пиелонефрита, одним из характерных признаков которого является наличие в почечной ткани очагов ксантомных клеток. Ксантомные (пенистые) клетки характеризуются пенистой цитоплазмой, в которой при окраске на липиды суданом выявляются множественные мелкие капли липидов. Иногда встречаются гигантские многоядерные клетки ксантомного типа.

Очаги ксантоматоза чередуются с лимфоплазмочитарными инфильтратами с примесью полиморфноядерных лейкоцитов. На основании

морфологических данных различают две формы ксантогранулематозного пиелонефрита: диффузная (встречается наиболее часто) и узловая (опухолевидная).

Заболевание чаще встречается у женщин в возрасте 30–50 лет. Однако имеются данные о возникновении его и в детском возрасте.

ГЛАВА 4. КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Приспособление – широкое биологическое понятие, объединяющее все процессы жизнедеятельности, благодаря которым осуществляется взаимодействие организма с внешней средой.

Приспособительные реакции охватывают как здоровье, так и болезнь и направлены на сохранение вида.

Компенсация – частное проявление приспособления для возмещения нарушенной структуры и функции при болезни. При болезнях процессы приспособления и компенсации сочетаются, поэтому в медицине принято говорить о компенсаторно-приспособительных процессах.

Процессы компенсации наиболее ярко представлены регенерацией, гипертрофией и гиперплазией; процессы приспособления – атрофией, перестройкой, метаплазией и организацией.

Процессы приспособления и компенсации в своем становлении и развитии проходят три стадии.

Первая стадия – становление (аварийная фаза) – это острая стадия, которая характеризуется усилением функции структурных компонентов клеток и органов с включением структурных резервов.

Вторая стадия – закрепление; для нее характерна относительно устойчивая компенсация, которая может длиться очень долго (например, компенсированный порок сердца).

Третья стадия – истощение, или декомпенсация, когда в разные сроки болезни в зависимости от многих условий наступает израсходование всех компенсаторных реакций.

4.1. Атрофия

Атрофия – уменьшение объема клеток, тканей, органов со снижением или прекращением их функции. При атрофии уменьшение объема тканей и органов происходит за счет паренхиматозных элементов.

Атрофию необходимо отличать от гипоплазии (врожденного недоразвития органов и тканей).

Атрофию принято делить на физиологическую и патологическую, общую и местную.

Физиологическая атрофия происходит на протяжении всей жизни человека (атрофия тимуса, половых желез, костей, межпозвоночных хрящей и т.д.).

Патологическая атрофия возникает при нарушениях кровообращения, нервной регуляции, интоксикациях, воздействии биологических, физических и химических факторов, при недостаточности питания. Патологическая атрофия может быть общей и местной.

Общая патологическая атрофия проявляется истощением (кахексией). При этом отмечаются выраженное снижение массы тела, сухость и дряблость кожных покровов. Подкожно-жировая клетчатка практически отсутствует, отсутствует также жировая клетчатка в большом и малом сальнике, вокруг почек, сохранившиеся ее участки имеют бурокоричневый цвет из-за накопления липохромов. В печени и миокарде наблюдается бурая атрофия с накоплением в клетках этих органов липофусцина (рис. 42 на цв. вкл.). Внутренние органы и железы внутренней секреции уменьшены в размерах.

Различают следующие виды истощения: 1) алиментарное, развивающееся вследствие нарушения пищеварения (при нарушениях усвоения пищи, голоде); 2) истощение при раковой кахексии (чаще при раке пищевода, желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта); 3) истощение при гипофизарной кахексии (болезнь Симмондса при разрушении аденогипофиза); 4) истощение при церебральной кахексии, возникающее при сенильных формах деменции, болезнях Альцгеймера и Пика вследствие вовлечения в процесс гипоталамуса; 5) истощение при других заболеваниях – хронические инфекции (туберкулез, дизентерия, бруцеллез).

Выделяют следующие виды *местной атрофии*: дисфункциональная, вызванная недостаточностью кровоснабжения, от давления, нейротическая, от воздействия физических и химических факторов.

Дисфункциональная атрофия (атрофия от бездействия) развивается вследствие снижения функции органа (атрофия мышц при переломах костей, различных заболеваниях суставов, костной ткани альвеолярных отростков челюстей после удаления зубов).

Атрофия вследствие недостаточности кровоснабжения развивается при различных патологических процессах в артериях (атеросклероз, тромбоз) и артериолах, кровоснабжающих данный орган или ткань. Например, атрофия почек вследствие гиалиноза артериол при гипертонической болезни, атрофия головного мозга при атеросклерозе мозговых артерий.

Атрофия от давления на органы или ткани – например, гидроцефалия (водянка головного мозга), возникающая в результате давления накапливающегося в избытке в желудочковой системе ликвора при наруше-

нии его оттока (рис. 43 на цв. вкл.), а также гидронефроз (водянка почки), когда нарушается отток мочи при закупорке мочеточника камнем или сдавлении его опухолью или воспалительным процессом. При этом почка превращается в мешок с тонкими стенками.

Нейротическая атрофия возникает при нарушении связи органа с нервной системой при разрушении нервных проводников. Чаще всего она развивается в поперечно-полосатых мышцах при гибели мотонейронов спинного мозга или путей, иннервирующих данные мышцы при полиомиелите. Примером нейротической атрофии также является атрофия мышц при гибели пирамидных нейронов головного мозга у больных с инсультом. При этом поперечно-полосатые мышцы атрофируются неравномерно.

Примерами *атрофии от воздействия физических и химических факторов* являются атрофия костного мозга под воздействием лучистой энергии, атрофия коры надпочечников при длительном применении кортикостероидов.

Макроскопически внешний вид органов при местной атрофии различен: в большинстве случаев орган уменьшается, поверхность его гладкая (гладкая атрофия), реже отмечается зернистая атрофия (почки, печень).

4.2. Перестройка тканей и метаплазия

Перестройка тканей отражает их адаптацию к меняющимся условиям функционирования и проявляется гиперпластическими, атрофическими и регенераторными процессами. Примером перестройки тканей может служить коллатеральное кровообращение при затруднении тока крови в магистральных сосудах. При нем происходит расширение просвета вен и артерий, отходящих от пораженного магистрального сосуда, утолщение стенок за счет гипертрофии мышечных и новообразования эластических волокон. Структура мелких сосудов приобретает характер более крупных.

Особенно демонстративна перестройка остеонов в костях при изменении направления нагрузки на кость: после перелома кости, при рахите, заболеваниях суставов (см. далее).

Изменяется строение ткани в участках ателектаза легких (альвеолциты приобретают кубическую форму в результате прекращения поступления воздуха).

Уплотнение эндотелия кровеносных сосудов легких у новорожденных при расправлении легких и прекращении фетального кровотока – также пример перестройки тканей (адаптация к изменившимся условиям функционирования).

Метаплазия – патологический процесс, при котором одна вполне дифференцированная ткань замещается другой в пределах одного гистотипа (либо эпителиального, либо мезенхимального). Нервным и мышечным тканям метаплазия не свойственна.

Наиболее распространенной формой адаптационной метаплазии является замещение однослойного призматического или цилиндрического эпителия на многослойный плоский эпителий при каком-либо хроническом раздражении или воспалении. Этот процесс, называемый также эпидермизацией, встречается в виде отдельных очагов, реже в виде участков, в бронхах у заядлых курильщиков. Аналогичные изменения наблюдаются при формировании камней в выводных протоках слюнных желез, поджелудочной железы, а также в желчных путях.

Дефицит витамина А в тканях вызывает эпидермизацию респираторного эпителия и выстилки мочевых путей. В этих органах, особенно в мочевом пузыре, плоскоклеточная метаплазия бывает и при хроническом воспалении. Если метаплазия сопровождается ороговением на участке вновь сформированного плоского эпителия, то внешне это выглядит в виде белых бляшек, от которых возникло название «лейкоплакия».

Смысл метаплазии как приспособительного процесса заключается в том, что во всех ранее приведенных примерах более прочный и устойчивый плоский эпителий лучше приспособлен к выживанию даже при воздействии на него твердыми камнями, выдыхаемым дымом сигарет и т.д. Однако многие естественные качества нормальной выстилки (секреция слизи, обеспечение скольжения желчи, мочи, герметичность и пр.) в зонах эпидермизации утрачиваются, поэтому в большинстве случаев такая метаплазия сопровождается дальнейшими осложнениями. Более того, если обстоятельства, предрасполагающие к метаплазии, сохраняются, то с течением времени они могут привести к малигнизации ткани.

Существует множество форм рака, возникших из очагов метаплазии (плоскоклеточные карциномы бронха, мочевого пузыря, молочной железы и др.). До настоящего времени нет четких представлений о том, когда происходит метаплазия – до начала канцерогенеза (развития рака) или на каком-то его этапе.

Ряд авторов допускают возможность метаплазии многослойного эпителия в однослойный цилиндрический, даже секреторный (например, слизь). Так, на влажной порции шейки матки среди плоскоклеточной выстилки могут появляться островки железистого эпителия. Этот процесс называется *псевдоэрозией шейки матки*. Аналогичное замещение может происходить в дистальной трети пищевода при рефлюксном эзофагите (пищевод Баррета).

4.3. Гипертрофия и гиперплазия

Гипертрофия (от греч. *hyper* – чрезмерно, *trophe* – питание) – увеличение органа или ткани за счет ее паренхиматозных элементов (увеличение объема клеток).

Гиперплазия (от греч. *hyper* – чрезмерно, *plaseo* – образуя) представляет собой увеличение количества клеток в органе или ткани, она наблюдается лишь в том случае, если клеточная популяция способна к синтезу ДНК.

Гипертрофия реализуется как за счет гиперплазии клеток, так и за счет увеличения размеров отдельных клеток. Это происходит в тех случаях, когда функциональная нагрузка велика и длительна, гиперплазия ультраструктур клетки может достигнуть высоких степеней, масса клетки увеличивается. Наблюдая этот процесс в световом микроскопе, говорят о гипертрофии клетки.

В органах, клетки которых не размножаются (миокард, ЦНС), этот процесс выражается исключительно в гиперплазии (увеличении числа структурных элементов тканей и клеток) ультраструктур и, соответственно, в гипертрофии клеток. Там же, где клетки способны размножаться, орган увеличивается как за счет гипертрофии клеток, так и их гиперплазии.

Таким образом, гипертрофия есть «внешнее» выражение высокой степени гиперплазии.

Клинико-морфологически различают следующие виды гипертрофии: 1) рабочая, или компенсаторная; 2) викарная, или заместительная; 3) гормональная (нейрогуморальная), или коррелятивная.

Рабочая, или компенсаторная, гипертрофия возникает под воздействием усиленной нагрузки, предъявляемой к органу или ткани. В физиологических условиях примером рабочей гипертрофии является увеличение массы поперечно-полосатой мускулатуры у лиц, занимающихся тяжелым физическим трудом, спортсменов.

В условиях болезни или патологического процесса органу либо его части приходится усиленно функционировать. Такой вид гипертрофии обычно встречается в полых органах: желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре.

В клинической практике большое значение имеет рабочая гипертрофия сердца. Морфологически различают два вида гипертрофии этого органа: концентрическую (рис. 44 на цв. вкл.), когда происходит утолщение миокарда без расширения полостей сердца, и эксцентрическую, сопровождающуюся значительным расширением полостей сердца.

Концентрическая гипертрофия развивается, как правило, при гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензиях.

В таких случаях толщина стенки левого желудочка может достигать 3–4 см (в норме – 1,2 см).

Экцентрическая гипертрофия возникает при пороках сердца, когда в его полостях накапливается остаточная кровь. В таких случаях сердце может достигать больших размеров, особенно при аортальных пороках.

Микроскопически при гипертрофии миокарда кардиомиоциты увеличиваются в объеме, неравномерно утолщаются, их ядра становятся крупными, в строме увеличивается количество капилляров и аргирофильных волокон, увеличивается количество и размеры ультраструктур каждой клетки.

Если устранена причина, исход рабочей гипертрофии благоприятный. В противном случае происходит декомпенсация гипертрофированного органа с развитием в нем дистрофических, некротических и склеротических процессов.

Викарная, или заместительная, гипертрофия развивается в парных органах при удалении одного из них или удалении части органа (например, в печени и легких).

Примером *гормональной (нейрогуморальной), или коррелятивной, гипертрофии* в физиологических условиях может явиться увеличение матки при беременности.

Помимо гипертрофии и гиперплазии существует такое понятие, как гипертрофические разрастания. Они чаще всего возникают при воспалении в виде гиперпластических полипов, кондилом или же при нарушении лимфообращения и застое лимфы в нижних конечностях, что приводит к развитию слоновости вследствие разрастания соединительной ткани.

Кроме того, существуют виды патологической гипертрофии, когда увеличение органа происходит при отсутствии соответствующего стимула. Например, гипертрофические варианты циррозов печени, дилатационные и констриктивные формы кардиомиопатии.

Существует понятие ложной гипертрофии, когда орган увеличен в размерах не за счет паренхиматозных элементов (увеличение размеров сердца за счет разрастания жировой клетчатки при простом ожирении сердца).

Гиперплазия и гипертрофия тесно связаны и часто развиваются как сопутствующие друг другу процессы.

Гиперплазия бывает физиологической и патологической.

Физиологическая гиперплазия подразделяется на гормональную и компенсаторную. Первая из них представлена пролиферацией эпителиальных структур в молочной железе или матке во время беременности, вторая – встречается в печени после частичного ее удаления (гепатэктомии).

Большинство форм *патологической гиперплазии* служат примерами избыточной гормональной стимуляции или воздействия факторов роста на клетки мишени. Примером влияния дисгормонального

процесса является развитие железистой гиперплазии эндометрия (рис. 45 на цв. вкл.). Эта пролиферация обеспечивается воздействием гормонов гипофиза и эстрогенов яичников. В норме она останавливается повышенными уровнями прогестерона обычно за 10–14 дней до ожидаемой менструации, однако в некоторых случаях равновесие между содержанием эстрогенов и прогестерона может быть нарушено. Это приводит к абсолютному или относительному возрастанию уровня эстрогенов с последующей гиперплазией желез эндометрия.

Патологическая гиперплазия эндометрия является предраковым процессом, поскольку в ряде случаев на ее фоне может развиваться рак тела матки.

4.4. Регенерация

Регенерация (от лат. *regeneration* – восстановление, возмещение) – восстановление структуры и функции тканей после их повреждения и изнашивания. Регенерация представляет собой физиологический процесс, нормальное биологическое явление, обеспечивающее обновление структур в процессе жизнедеятельности организма. Однако в условиях повреждения тканей она приобретает несколько иной, более выраженный характер.

Различают следующие виды регенерации: физиологическую, репаративную и патологическую. Ранее считали, что регенерация ограничивается лишь органным и тканевым уровнями. В настоящее время стало очевидным, что физиологическая и репаративная регенерация – явление универсальное, свойственное не только тканевому и клеточному уровням, но и внутриклеточному, включая молекулярный. Например, регенерация поврежденной структуры ДНК, когда происходит сшивание поврежденных нуклеотидов и восстановление структуры нити ДНК. Регенерация, протекающая на молекулярном и ультраструктурном уровнях, ограничивается клетками, и поэтому она получила название внутриклеточной.

Регенерация присуща всему животному и растительному миру, но проявления ее варьируемы у различных видов животных и растительных организмов. Так, у низших животных (плоские черви, некоторые иглокожие) она может быть тотальной, т.е. 1/100 или 1/1000 часть тела может регенерировать до восстановления целого организма. Например, у тритонов оторванные конечности вообще регенерируют полностью.

У высших животных и человека такие формы регенерации не наблюдаются, так как по мере усложнения организации животных в процессе филогенеза регенерация приобретает новые качества. Все клетки организма человека в зависимости от их способности к регенерации

можно разделить на три группы: 1) лабильные (неустойчивые); 2) стабильные (устойчивые); 3) перманентные (постоянные). Лабильные и стабильные клетки способны к регенерации на протяжении всей своей жизни, в то время как перманентные клетки не способны к делению. Поэтому при повреждении перманентных клеток восстановление их структуры не происходит, а наблюдается замещение их рубцовой тканью.

Лабильные клетки делятся постоянно, возмещая изношенные или погибшие клетки. К этому типу относятся клетки эпителия слизистых оболочек, лимфоидные клетки и клетки костного мозга. Особенно быстро регенерируют клетки слизистой оболочки ротовой полости, желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, мужских и женских половых путей, эпителиальных покровов. Клетки указанных эпителиальных выстилок заменяются ежедневно или в течение нескольких дней, так как они обладают чрезвычайно высокой скоростью деления. Клетки костного мозга и лимфоидных органов, включая селезенку, также относятся к лабильным клеткам, поскольку в этих органах происходит постоянная замена изношенных клеток на молодые. Однако продолжительность жизни клеток в этих органах составляет от нескольких дней до нескольких лет и в отличие от эпителиальных клеток они не обладают столь высокой регенераторной активностью.

Стабильные клетки имеют латентную способность к регенерации, и поэтому они в физиологических условиях не делятся. Срок их жизни более длительный, чем у лабильных клеток, и измеряется годами. К стабильным клеткам относятся паренхиматозные элементы всех желез, включая печень, поджелудочную железу, слюнные железы, железы эндокринной системы и кожи, клетки эпителия канальцев почки. Например, в печени взрослого человека в нормальных условиях фигуры митоза в гепатоцитах не встречаются, но при частичной резекции органа в сохранившейся паренхиме начинается активное деление печеночных клеток, о чем свидетельствуют фигуры митозов. Это приводит к увеличению массы печени. В случаях удаления в эксперименте 80% печеночной паренхимы уже через неделю за счет интенсивной гиперплазии гепатоцитов их масса может достигать исходной (регенерационная гипертрофия).

К стабильным клеткам относятся также мезенхимальные клетки и их дериваты. Известно, что фибробласты и более примитивные мезенхимальные клетки сохраняют высокую регенераторную активность и обладают способностью в процессе деления дифференцироваться в клетки различных типов. Например, при повреждении стенки мочевого пузыря можно наблюдать пролиферацию мезенхимальных клеток, которая сопровождается дифференцировкой не только в фибробласты, но и хондробласты, остеобласты и жировые клетки.

Эндотелиальные и гладкомышечные клетки тоже являются стабильными элементами. В норме эндотелиальные клетки обновляются медленно, а при повреждении сосудов они регенерируют быстро. Гладкомышечные клетки миометрия интенсивно пролиферируют под влиянием половых гормонов. При повреждении сосудов мышечного типа наблюдается активное размножение гладкомышечных клеток.

К перманентным клеткам относятся нейроны, клетки скелетных мышц и миокарда. При гибели нейронов ЦНС восстановления их структуры не наблюдается. Вместе с тем если повреждение касается аксонов, а тела нервных клеток сохраняются, то регенерация аксонов возможна. Установлено, что скорость роста аксонов составляет от 3 до 4 мм в день, при этом важно, чтобы сохранялось ложе аксона. Дезориентированный рост аксона может привести к формированию массы спутанных нервных стволов, которые называют ампутационной, или травматической, невромой.

При гибели кардиомиоцитов и клеток скелетных мышц регенерация происходит за счет соединительнотканых элементов с образованием рубца. В этих органах, как и в нервной системе, регенерационная гипертрофия осуществляется за счет массы специализированных структур в сохранившихся клетках (внутриклеточная гиперплазия). Например, в миокарде на месте погибших мышечных волокон образуется рубец, а в сохранившихся мышечных волокнах происходит увеличение числа органелл и их размеров (миофибрилл, митохондрий), что сопровождается гипертрофией, т.е. увеличением длины и толщины мышечных волокон.

Физиологическая регенерация происходит на протяжении всей жизни организма в виде непрерывного обновления паренхиматозных элементов, а также клеток и волокнистых структур стромы органов. Непрерывно обновляются и клетки крови. Это связано с тем, что ежедневно у человека физиологическому разрушению подвергаются эритроциты и лейкоциты. В организме нет такого органа или ткани, где ежедневно, ежеминутно и незаметно не происходили бы регенерационные процессы. В результате физиологической регенерации постоянно меняются кожа, ногти, волосы, происходит замена клеток внутренних органов.

Самыми существенными морфологическими признаками физиологической регенерации являются признаки клеточного деления. В физиологических условиях наблюдается постоянное обновление внутриклеточных структур, т.е. происходит их непрерывная регенерация, вследствие чего нервные и мышечные клетки, не способные к делению, через определенные промежутки времени не являются уже теми, которые были недавно. Физиологическая регенерация протекает тем активнее,

чем моложе субъект. Чем старше человек, тем медленнее осуществляется восстановление, тем сильнее проявляется угасание регенерации. Это в свою очередь лежит в основе возрастной инволюции.

Репаративная регенерация – это процесс восстановления ткани после повреждения, травмы или патологического процесса, когда происходит более быстрая, чем в физиологических условиях, гибель клеток. При этом виде регенерации происходит замена погибших клеток более молодыми жизнеспособными клетками с восстановлением нарушенной структуры и функции, поэтому данный вид регенерации называется репаративной (восстановительной) регенерацией.

Репаративную регенерацию следует рассматривать как нормальную реакцию организма на повреждение, которая протекает в различных тканях по-разному.

Репаративная регенерация может быть полной или неполной. *Полная регенерация*, или реституция, характеризуется возмещением дефекта тканью, абсолютно идентичной погибшей. Она отмечается в тканях, где преобладает клеточная регенерация, например в соединительной ткани, коже и слизистых оболочках. При *неполной регенерации*, или субституции, дефект замещается соединительной тканью (рубцом). Субституция характерна для органов и тканей, в которых преобладает внутриклеточная форма регенерации, либо она сочетается с клеточной. Следует отметить, что смысл субституции – не замещение дефекта ткани рубцом, а компенсаторная гиперплазия элементов сохранившейся специализированной ткани, масса которой увеличивается. Поэтому неполную регенерацию называют *регенерационной гипертрофией*. Регенерационная гипертрофия может осуществляться за счет гиперплазии клеток (печень, почки, поджелудочная железа, легкие и др.), или гиперплазии и гипертрофии внутриклеточных ультраструктур (миокард, головной мозг).

Нарушение иннервации, отсутствие достаточного кровоснабжения (атеросклероз, венозный застой, старческий возраст, дефицит витаминов, особенно витамина С), белковая недостаточность – все эти факторы могут способствовать развитию *патологической регенерации*. Этот вид регенерации может выражаться в замедлении процесса регенерации или, напротив, избыточном образовании регенерирующей ткани (цирроз печени). Кроме того, при интенсивном размножении клеток на первом этапе регенерации может нарушаться дифференцировка пролиферирующих клеток и, как следствие, появление атипических элементов с возможной последующей малигнизацией. В соответствии с вышеприведенными данными патологическую регенерацию разделяют на следующие виды: замедленная, избыточная и атипическая.

4.4.1. Регенерация отдельных тканей и органов

Регенерация эпителия происходит интенсивно с полным восстановлением эпителиальной ткани. Особенно хорошо регенерирует покровный эпителий кожи и слизистых оболочек.

При регенерации эпидермиса по краям дефекта усиленно размножаются клетки зародышевого (камбиального) слоя, затем они дифференцируются. Образующийся многослойный плоский эпителий ничем не отличается от предшествующего и состоит из слоев, характерных для эпидермиса. Созревание клеток сопровождается синтезом в их цитоплазме кератогиалина, специфического белка, характерного для орगेвающего эпителия.

Регенерация покровного эпителия слизистых оболочек независимо от их строения (многослойный плоский, переходный, призматический и т.д.) протекает аналогичным образом. Дефект слизистой оболочки восстанавливается за счет пролиферации камбиальных клеток, выстилающих крипты и выводные протоки желез. Образующиеся молодые недифференцированные клетки имеют уплощенную форму, затем они увеличиваются и принимают форму, свойственную эпителиальной выстилке. Параллельно восстанавливаются и железы слизистой оболочки.

Регенерация соединительной ткани начинается с пролиферации молодых мезенхимальных элементов и новообразования микрососудов. Таким образом формируется молодая, богатая клетками и тонкостенными сосудами соединительная ткань, которая имеет характерный вид. Это сочная темно-красная ткань с зернистой, как бы усыпанной крупными гранулами поверхностью, которую называют грануляционной тканью. Гранулы представляют собой выступающие над поверхностью петли новообразованных тонкостенных сосудов, которые составляют основу грануляционной ткани. Между сосудами много недифференцированных лимфоцитоподобных клеток соединительной ткани, лейкоцитов плазматических клеток и лаброцитов. В дальнейшем происходит созревание грануляционной ткани, в основе которого лежит дифференцировка клеточных элементов, волокнистых структур, а также сосудов. Число гематогенных элементов уменьшается, а фибробластов увеличивается.

В связи с синтезом фибробластами коллагена в межклеточных пространствах образуются сначала аргирофильные, а затем и коллагеновые волокна. Синтез фибробластами гликозаминогликанов служит образованию основного вещества соединительной ткани. По мере созревания фибробластов количество коллагеновых волокон увеличивается, они группируются в пучки. Одновременно уменьшается количество сосудов, они дифференцируются в артерии и вены. Созревание грануляционной ткани завершается образованием грубоволокнистой рубцовой ткани.

Образование соединительной ткани происходит не только при ее повреждении, но и при неполной регенерации других тканей, а также при организации (инкапсуляции), заживлении ран, продуктивном воспалении.

Созревание грануляционной ткани может иметь те или иные отклонения. Так, воспаление в грануляционной ткани приводит к задержке ее созревания, чрезмерная синтетическая активность фибробластов – к избыточному образованию коллагеновых волокон с последующим выраженным их гиалинозом. В таких случаях возникает рубцовая ткань в виде опухолевидного образования синюшно-красного цвета, которое возвышается над поверхностью кожи в виде келоида. Келоидные рубцы образуются после травматических повреждений кожи, особенно после ожогов.

Регенерация жировой ткани происходит за счет образования соединительнотканых клеток, которые затем превращаются в жировые путем накопления в цитоплазме липидов. Затем жировые клетки складываются в дольки, между которыми располагаются прослойки соединительной ткани с сосудами и нервами.

Регенерация поперечно-полосатых мышц происходит лишь при сохранении сарколеммы. Внутри трубок из сарколеммы осуществляется регенерация ее органелл, в результате чего появляются клетки, называемые миообластами. Миообласты вытягиваются, число ядер в них увеличивается, в саркоплазме дифференцируются миофибриллы, и трубки сарколеммы превращаются в поперечно-полосатые мышечные волокна.

Регенерация скелетных мышц может быть связана и с клетками-сателлитами, которые располагаются под сарколеммой, т.е. внутри мышечного волокна, и являются камбиальными. При травме клетки сателлиты начинают усиленно делиться, затем подвергаются дифференцировке и обеспечивают восстановление мышечных волокон.

Если при повреждении мышцы целостность волокон нарушается, то на концах их разрывов возникают колбообразные выпячивания, которые содержат большое число ядер и называются мышечными почками. В таких случаях восстановление непрерывности мышечных волокон не происходит, место разрыва заполняется грануляционной тканью, превращающейся в рубец (мышечная мозоль).

Регенерация мышцы сердца при ее повреждении, как и при повреждении поперечно-полосатой мускулатуры, заканчивается рубцеванием дефекта (рис. 46 на цв. вкл.) однако в сохранившихся мышечных волокнах происходит интенсивная гиперплазия ультраструктур, что ведет к гипертрофии волокон и восстановлению функции органа.

Регенерация крови наблюдается обычно после кровопотери. Плазма возмещается за счет поступления в сосуды тканевой жидкости, а форменные элементы крови – путем усиленного новообразования в орга-

нах кроветворения. Эритроциты, зернистые лейкоциты и тромбоциты образуются в красном костном мозге, лимфоциты – в селезенке и лимфатических узлах.

При острых кровопотерях репаративная регенерация отличается от физиологической большей интенсивностью. При этом происходит также расширение территории кроветворной ткани, которая в норме кроме селезенки и лимфатических узлов сосредоточена в губчатом костном веществе тел позвонков, грудины, ребер, мелких костей.

Иногда регенерация крови может носить патологический характер. Например, на фоне глубоких нарушений кроветворения (лейкемия) при усиленной регенерации в кровь поступают незрелые, функционально неполноценные красные и белые кровяные тельца, которые быстро разрушаются. Миелоидному превращению подвергается жировой костный мозг. Островки кроветворной ткани интенсивно появляются в других органах (печень, почки и др.), которые рассматриваются как экстрамедуллярные очаги кроветворения.

Наибольшей способностью к регенерации обладают мелкие сосуды. *Регенерация сосудов* происходит двумя путями: почкованием или аутогенно.

При регенерации сосудов путем почкования в их стенке появляются боковые выпячивания за счет усиленно делящихся эндотелиальных клеток (ангиобласты), которые образуют клеточные тяжи, в тяжах возникают просветы. Тяжи превращаются в высланные эндотелием трубки, в которые поступает кровь или лимфа материнского сосуда. Другие элементы сосудистой стенки образуются за счет дифференцировки эндотелия.

Аутогенное новообразование сосудов состоит в том, что в соединительной ткани появляются скопления недифференцированных клеток, между которыми возникают щели. В эти щели открываются предсуществующие капилляры и изливается кровь. Клетки соединительной ткани, окружающие щели, образуют эндотелиальную выстилку и другие элементы стенки сосуда.

Крупные сосуды при повреждении их стенки (атеросклероз, артериит, аневризма, травма) обладают способностью восстанавливать лишь структуры внутренней оболочки (эндотелиальная выстилка). Элементы средней и наружной оболочек обычно замещаются соединительной тканью, что ведет к сужению или облитерации просвета сосуда.

Регенерация костной ткани при переломе костей в значительной мере зависит от степени разрушения кости, правильной репозиции костных отломков, местных условий (состояния кровоснабжения, наличия воспаления и т.д.).

При неосложненном костном переломе, когда костные отломки неподвижны, происходит первичное костное сращение (рис. 47).



Рис. 47. Стадии репаративной регенерации костей

Оно начинается с врастания в область дефекта и образовавшейся между отломками костей гематомы молодых мезенхимальных клеток и сосудов. Так возникает предварительная соединительнотканная мозоль, в которой сразу же начинается образование кости. Оно связано с активацией и пролиферацией остеобластов в зоне повреждения, но прежде всего в периосте и эндосте. В остеогенной фиброретикулярной ткани появляются малообызвествленные костные балочки, число которых неуклонно нарастает, и в результате образуется предварительная костная мозоль. В дальнейшем она созревает и превращается в зрелую пластинчатую кость. Так образуется окончательная костная мозоль, которая по своему строению отличается от нормальной костной ткани лишь беспорядочным расположением костных перекладин. После того как кость начинает выполнять свою функцию и появляется

статическая нагрузка, вновь образованная ткань с помощью остеокластов и остеобластов подвергается перестройке, появляется костный мозг, восстанавливаются васкуляризация и иннервация.

При нарушении местных условий регенерации кости (расстройство кровообращения, подвижность отломков кости, обширность диафизарных переломов) может происходить вторичное костное сращение (см. рис. 47). Оно характеризуется образованием между костными отломками сначала хрящевой ткани, на основе которой строится костная ткань. Поэтому при вторичном костном сращении говорят о предварительной костно-хрящевой мозоли, которая со временем превращается в зрелую кость. Вторичное костное сращение встречается чаще, чем первичное, и занимает больше времени.

При неблагоприятных условиях регенерация может быть нарушена. Например, в случаях открытых переломов при инфицировании раны регенерация кости задерживается. Костные осколки, которые при нормальном течении регенераторного процесса выполняют функцию каркаса для новообразованной кости, в условиях нагноения раны поддерживают воспаление, что тормозит регенерацию. В таких случаях костно-хрящевая мозоль не дифференцируется в костную и концы сломанной кости остаются подвижными – образуется ложный сустав.

Избыточная продукция костной ткани в ходе регенерации приводит к появлению костных выростов (экзостозов).

Регенерация хрящевой ткани происходит неполно. Лишь небольшие дефекты хряща могут замещаться новообразованной тканью за счет камбиальных элементов надхрящницы – хондробластов. Эти клетки создают основное вещество хряща, а затем превращаются в хрящевые клетки. Крупные дефекты хрящевой ткани замещаются рубцом.

4.5. Организация и заживление ран

Организация является одним из проявлений адаптации. Под этим процессом понимают замещение участка некроза или тромба соединительной тканью, а также инкапсуляцию.

Замещение участка омертвления или тромботических масс соединительной тканью происходит в том случае, когда указанные массы подвергаются рассасыванию и одновременно в них врастает молодая соединительная ткань, которая превращается затем в рубцовую.

Об инкапсуляции говорят в тех случаях, когда омертвевшие массы тканей, животные паразиты, инородные тела не рассасываются, а обрастают соединительной тканью и отграничиваются от остальной части органа капсулой. Нередко во внутренних слоях капсулы путем метаплазии образуется кость.

К организации, в частности, относят заживление ран.

Заживление ран происходит по «законам» репаративной регенерации. Темпы заживления ран во многом зависят от степени и глубины раневого повреждения, особенно стен органа, общего состояния организма и, конечно, методов лечения.

Различают следующие виды заживления ран:

- непосредственное закрытие дефекта эпителиального покрова;
- заживление под струпом;
- заживление раны первичным натяжением;
- заживление раны вторичным натяжением или заживление раны через нагноение.

Непосредственное закрытие дефекта эпителиального покрова – это простейшее заживление, заключающееся в наложении эпителия на поверхностный дефект и закрытие его эпителиальным слоем. Такой вид заживления наблюдается на роговице глаза, слизистых оболочках.

Заживление под струпом происходит при мелких дефектах, на поверхности которых возникает подсыхающая корочка (струп) из свернувшейся крови и лимфы. Эпидермис восстанавливается под корочкой, которая отпадает в течение 3–5 суток после ранения.

Заживление первичным натяжением наблюдается в ранах с повреждением кожи и подлежащей ткани, причем края раны ровные. Рана заполняется свертками крови, что предохраняет ее края от дегидратации и инфекции. Под влиянием протеолитических ферментов нейтрофилов происходит частичный лизис свертка крови и тканевого детрита. Нейтрофилы погибают, на смену им приходят макрофаги, которые фагоцитируют остатки поврежденной ткани. Содержимое раны удаляется сначала (уже в первый день ранения) с экссудатом самостоятельно или при обработке раны. Эти два процесса составляют первичное очищение раны. На 2–3-и сутки появляются растущие навстречу друг другу фибробласты и новообразованные капилляры – появляется грануляционная ткань, пласт которой невелик. К 10–15-м суткам грануляционная ткань полностью созревает, раневой дефект эпителизируется и рана заживает нежным рубчиком.

В хирургической ране заживление первичным натяжением ускоряется, так как края раны стягиваются шелком или кетгутотом. Вокруг нитей хирургического материала скапливаются гигантские клетки инородных тел, поглощающие элементы этого материала.

Заживление вторичным натяжением (заживление через нагноение) отмечается при обширных ранениях, сопровождающихся образованием значительного количества тканевого детрита, проникновением в рану инородных тел и патогенных микробов. На месте раны возникают кровоизлияния, травматический отек краев раны, быстро развиваются признаки

демаркационного гнойного воспаления на границе с мертвыми тканями. Далее (5–6-е сутки) некротические массы отторгаются, этот процесс носит название *вторичное очищение раны*. В краях раны развивается грануляционная ткань, созревание которой сопровождается регенерацией эпителия. Однако на месте раны практически всегда образуется рубец.

Таким образом, заживление ран является сложным феноменом, включающим острое воспаление, регенерацию паренхиматозных клеток, миграцию и пролиферацию как паренхиматозных, так и соединительнотканых клеток, а также коллагенизацию и натяжение раны. В основе большинства этих процессов лежат уже ранее описанные механизмы: медиаторы острого воспаления, факторы роста, взаимодействие клеток с внеклеточным веществом в процессе миграции клеток, их пролиферации и дифференцировки.

ГЛАВА 5. ИММУНОПАТОЛОГИЯ

5.1. Общие сведения об иммунных и иммунопатологических реакциях

Иммунитет – биологическое явление, сущность которого состоит в постоянном регулировании взаимоотношений организма со своими и чужими макромолекулами или антигенами.

Иммунные реакции представляют собой защитный механизм, который предохраняет организм от чужеродных микроорганизмов, опухолевых клеток и т.д. Однако иммунные реакции могут приводить к повреждению органов и тканей. Если баланс между защитой и повреждением сдвигается в сторону повреждения, такие иммунные реакции называют *иммунопатологическими*.

Имунопатологические реакции развиваются из-за нарушения или извращения основных физиологических функций иммунной системы. К таким функциям относятся реактивность по отношению к чужеродным антигенам (Аг) и толерантность (терпимость) к своим Аг. Например, исчезновение реактивности к чужим Аг приводит к возникновению иммунодефицитных состояний, а извращение реактивности – к реакциям гиперчувствительности. Исчезновение толерантности к своим Аг лежит в основе развития аутоиммунных процессов.

Различают следующие *основные типы патологических состояний иммунной системы*.

➤ Реакции гиперчувствительности, которые представляют собой иммунологическое повреждение тканей.

➤ Аутоиммунные болезни, являющиеся иммунными реакциями против собственного организма.

➤ Синдромы иммунного дефицита, которые возникают вследствие врожденного или приобретенного дефекта нормального иммунного ответа.

В зарубежных учебных пособиях по патологической анатомии к патологическим состояниям иммунной системы отнесен и амилоидоз, который мы рассматриваем в гл. «Мезенхимальные белковые дистрофии».

5.2. Реакции гиперчувствительности

Гиперчувствительность (аллергия) – чрезмерное или неадекватное проявление реакций приобретенного иммунитета.

Приобретенный иммунитет является антигенспецифическим, и, соответственно, в основе реакции гиперчувствительности лежит иммунный ответ на Аг, который в данном случае называется *аллергеном*.

Общепринятой является классификация П. Гелла и Р. Кумбса (1963), в которой выделяют четыре типа гиперчувствительности. В настоящее время добавлен пятый тип гиперчувствительности.

В табл. 7 представлены типы гиперчувствительности (обозначены римскими цифрами I, II, III, IV, V), указаны синонимы для каждого типа, приведены примеры заболеваний, в основе которых лежит тот или иной тип, обозначены иммунологические механизмы, характерные для каждого типа.

Таблица 7. Классификация реакций гиперчувствительности

Тип	Синоним	Иммунологические механизмы	Примеры заболеваний
I	IgE-опосредованный, анафилактический, реактивный, ГНТ	IgE-обусловленная дегрануляция тучных клеток	Бронхиальная астма, анафилактический шок, крапивница, сенная лихорадка
II	Антителозависимая цитотоксичность	Цитотоксические антитела активируют комплемент, что приводит к лизису клеток	Аутоиммунные гемолитические анемии, гемолитическая болезнь плода и новорожденного
III	Иммунокомплексный	Иммунные комплексы активируют лейкоциты	Аутоиммунные болезни (системная красная волчанка, ревматоидный артрит)
IV	Клеточно-обусловленный, ГЗТ	Продукция цитокинов макрофагами и лимфоцитами	Гранулематозные заболевания
V	Антителозависимые функциональные изменения	Антитела изменяют функциональное состояние клетки через взаимодействие с ее рецепторами	Болезнь Грейвса (myasthenia gravis)

Типы гиперчувствительности I, II, III и V опосредованы гуморальным иммунным ответом, т.е. центральную роль в развитии этих реакций играют антитела; в основе IV типа лежит клеточный иммунный ответ и он, соответственно, опосредован Т-лимфоцитами, НК-клетками и макрофагами.

В развитии одного заболевания может участвовать несколько типов гиперчувствительности.

Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) – синоним гиперчувствительности I типа. Проявляется у сенсибилизированного лица через 5–30 мин после контакта с Аг. В основе ее лежит альтеративно-экссудативное воспаление с выраженным отеком ткани. Классические примеры: отек Квинке, анафилактический шок.

В основе развития ГНТ лежит взаимодействие комплекса IgE + Аг с тучными клетками и базофилами, в результате чего происходит дегрануляция этих клеток и выброс вазоактивных продуктов и медиаторов воспаления. Проявление этого типа гиперчувствительности обычно зависит от места контакта с антигеном. Ингаляционные аллергены (пыльца растений, шерсть животных, пыль) вызывают реакции в дыхательных путях с отеком слизистых оболочек (отек Квинке, сенная лихорадка), гиперсекрецией слизи и бронхоспазмом (бронхиальная астма). Реакция на пищевые аллергены (молоко, рыба, фрукты) проявляется гастроинтестинальными расстройствами (боль в животе, рвота, диарея). Диарея и рвота имеют защитный характер, поскольку они направлены на удаление аллергена из организма.

Патогенез гиперчувствительности I типа выглядит следующим образом: сенсибилизация организма происходит при первичном контакте с аллергеном и приводит к синтезу плазматическими клетками IgE, который стимулируется интерлейкином-4 (вырабатывается Т-хелперами 2-го типа). При повторном контакте тучных клеток и базофилов, сенсибилизированных цитотфильными IgE антителами в комплексе со специфическим антигеном, происходит выброс медиаторов, обуславливающих клинические проявления. Тучные клетки локализуются преимущественно вокруг кровеносных сосудов, нервов, субэпителиальных областей, где чаще всего развивается реакция гиперчувствительности I типа. Сенсибилизированные Fc-фрагментом IgE тучные клетки и базофилы активируют компоненты комплемента C_{3a} и C_{5a} (анафилотоксины). Базофилы похожи на тучные клетки из-за наличия у них рецепторов для Fc-фрагмента IgE, а также гранул в цитоплазме. В противоположность тучным клеткам в норме базофилы в тканях не встречаются, а обнаруживаются в небольших количествах лишь в кровотоке.

Гиперчувствительность замедленного, II типа опосредована цитотоксическими антителами к поверхностным антигенам клеток и анти-

генам соединительной ткани (антитела могут быть направлены против внеклеточных структур соединительной ткани – гломерулярная базальная мембрана).

Антитела, лежащие в основе развития этого типа гиперчувствительности, относятся к классам IgG и IgM, которые способны активировать комплемент и вызывать гибель клеток-мишеней.

Различают несколько механизмов антителозависимой цитотоксичности: а) цитотоксичность, опосредованная комплементом; б) антителозависимая цитотоксичность.

Цитотоксичность, опосредованная комплементом. Активация комплемента может приводить к лизису клетки двумя путями:

- прямой лизис клетки, когда молекулы комплемента формируют комплекс C_{5-9} (МАК – мембраноатакующий комплекс), который образует поры в цитоплазматической мембране клетки и приводит к ее лизису;
- опсонизация – при активации комплемента на поверхности клетки образуется фракция комплемента C_{3b} , к которой есть рецептор у фагоцитов, например, нейтрофилов. C_{3b} формирует мост между клеткой-мишенью и фагоцитом и усиливает фагоцитоз клетки, покрытой комплементом, и ее внутриклеточное разрушение.

Этот тип цитотоксичности лежит в основе развития трансфузионных реакций при переливании иногруппной крови, гемолитической болезни плода и новорожденного, иммунных тромбоцитопениях, агранулоцитозе и гемолитической анемии.

Антителозависимое повреждение соединительной ткани. Циркулирующие антитела фиксируются на Ag соединительной ткани и таким образом стимулируют воспаление, например синдром Гудпасчера и буллезный пемфигоид. При синдроме Гудпасчера IgG прикрепляются к антигенам базальной мембраны клубочка почки и альвеол легкого, что приводит к развитию быстро прогрессирующего гломерулонефрита и тяжелых легочных кровотечений, угрожающих жизни больного.

Реакция гиперчувствительности III типа связан с иммунными комплексами, которые инициируют острую воспалительную реакцию в тканях. Скорость развития реакции – часы, дни. Реакция опосредована антителами IgG, IgM, IgA в составе иммунных комплексов (ИК). Химические медиаторы повреждения – комплемент и его фракции. Механизм повреждения – накопление нейтрофилов, макрофагов, высвобождение лизосомальных ферментов.

Иммунные комплексы образуются при воздействии экзогенных (бактерии, вирусы) или эндогенных антигенов (например, ДНК). Иммунные комплексы формируются в циркулирующей крови с последующей депозицией в тканях, преимущественно субэндотелиально, а также образуются экстраваascularно с фиксацией Ag на какой-либо ткани или

органе. В первом случае развивается системное поражение тканей (системная иммунокомплексная болезнь), во втором – местное повреждение ткани в зоне образования комплемента (феномен Артюса).

Центральное звено в патогенезе повреждения ткани – фиксация комплемента иммунным комплексом, что приводит к его активизации. При этом высвобождаются фракции комплемента C_{3a} и C_{5a} , которые являются анафилатоксинами, способными повышать проницаемость сосудистой стенки. Кроме того, вышеназванные компоненты комплемента являются мощным фактором хемотаксиса для нейтрофилов и стимуляции фагоцитоза. Нейтрофилы в процессе фагоцитоза выделяют лизосомальные ферменты, повреждающие базальные мембраны, коллаген, эластин, хрящи. Из-за лизосомальных ферментов воспалительный процесс приобретает персистирующий характер. Кроме того, ИК вызывают агрегацию тромбоцитов с образованием микротромбов и ишемическим повреждением тканей.

Морфологически повреждение сосудов иммунными комплексами выражается в остром некротическом васкулите (это фибриноидный некроз сосудистой стенки – рис. 48 на цв. вкл.), образовании микротромбов с ишемическими некрозами в тканях.

В тканях и стенке сосудов ИК выявляются с помощью электронной микроскопии и иммунофлюоресценции. Следует отметить, что при ряде заболеваний, которые по морфологическим и клиническим проявлениям можно отнести к иммунокомплексным болезням, не установлена природа антигенов, вызывающих эти болезни. К этой группе заболеваний относятся ревматоидный артрит, узелковый периартериит, мембранозный гломерулонефрит и некоторые васкулиты.

В основе местной иммунокомплексной болезни (феномен Артюса) лежит локальный некроз тканей, вызванный острым иммунокомплексным васкулитом. Этот феномен можно воспроизвести в эксперименте при подкожном введении Аг предварительно иммунизированному животному, т.е. сенсибилизированному (животное, у которого уже имеются антитела к данному Аг). Повторное введение Аг приводит к образованию большого количества антител, которые быстро образуют ИК с Аг особенно в стенке сосудов (некротический васкулит с некрозом окружающей ткани и воспалительной инфильтрацией нейтрофилами).

Феномен Артюса может развиваться не только в коже, но и в других тканях. Имеются предположения, что реакция Артюса лежит в основе некоторых заболеваний легких, связанных, в частности, с гиперчувствительностью человека к плесени, произрастающей на сене (сенная лихорадка).

Гиперчувствительность IV типа в отличие от всех остальных обусловлена проявлением клеточного иммунного ответа, который изна-

чально направлен против Ag, связанных с клеткой. Основным звеном патогенеза этого типа гиперчувствительности являются цитотоксические Т-лимфоциты, Т-хелперы 1-го типа и макрофаги.

Выделяют несколько вариантов гиперчувствительности IV типа: туберкулиновую, контактную, гранулематозную, цитотоксичность, опосредованную Т-клетками.

Туберкулиновая гиперчувствительность. Она открыта Р. Кохом у больных туберкулезом, позже была обнаружена у лиц, сенсibilизированных антигенами *Mycobact. leprae leishmania*, грибов, простейших, а также немикробными агентами. Повторное введение Ag приводит к генерализованной реакции: лихорадке, рвоте; местным изменениям кожи (уплотнение, отек), которые достигают пика через 48 ч. Реакция Манту широко применяется в медицине с диагностической целью. Она выявляется у лиц, сенсibilизированных к туберкулезной бацилле в связи с перенесенной туберкулезной инфекцией (при внутрикожном введении туберкулина).

Контактная гиперчувствительность. Возникает вследствие сенсibilизации кожи большими дозами химических веществ и металлов (резина, никель, хром) и проявляется покраснением, появлением пузырей и зуда. Контактная гиперчувствительность может быть причиной возникновения профессиональных заболеваний. Развивается в пределах 72 ч после повторного контакта с Ag.

Гранулематозная гиперчувствительность. Причиной ее развития является внутриклеточная персистенция Ag, обычно микробного происхождения, который по каким-то причинам не уничтожается макрофагами. Длительная цитотоксическая стимуляция макрофагов приводит к их слиянию и формированию гигантских клеток. Скорость развития реакции составляет несколько недель. Примеры заболеваний: гранулематозные болезни инфекционной и неинфекционной этиологии (туберкулез, сифилис, лепра, саркоидоз, болезни Крона и Хортона, гранулематоз Вегенера, бериллиоз).

Цитотоксичность, опосредованная Т-клетками. В основе развития этой реакции лежит способность цитотоксических Т-лимфоцитов индуцировать апоптоз в клетках. Именно такой процесс играет основную роль в патогенезе ряда хронических воспалительных, преимущественно аутоиммунных, заболеваний, таких как тиреоидит Хасимото, синдром Шегрена, первичный билиарный цирроз печени, реакция отторжения трансплантата. Гистологически определяется выраженная лимфоцитарная инфильтрация, сопровождающаяся, как правило, атрофическими изменениями в органе.

Отторжение трансплантата – это комплексный иммунологический феномен, включающий как клеточные, так и гуморальные типы ре-

акций гиперчувствительности, представляющий собой ответ организма реципиента на молекулы гистосовместимости тканей донорского органа.

В зависимости от вовлеченных механизмов, морфологических изменений, а также темпов развития отторжения выделяют гиперострое, острое и хроническое отторжение.

Гиперострое отторжение возникает в течение нескольких минут – нескольких часов после трансплантации у сенсibilизированного донора и обычно распознается еще хирургом сразу после наложения последнего сосудистого анастомоза. Трансплантат становится цианотичным, пятнистым и дряблым. Гистологически эта форма отторжения характеризуется распространенным острым артериитом и артериолитом, тромбозом и инфарктами. Практически во всех артериях и артериолах развивается фибриноидный некроз, сопровождающийся сужением просвета вплоть до полной его облитерации. В основе развития этой формы отторжения лежит взаимодействие циркулирующих в организме донора анти-HLA антител с эндотелием трансплантата, последующей активацией комплемента и, как следствие, – развитием вышеописанных изменений. В современных условиях при проведении предварительного скрининга потенциальных реципиентов на наличие анти-HLA антител гиперострое отторжение встречается менее чем в 0,4% трансплантаций.

Острое отторжение обычно наблюдается в течение первых дней или недель после трансплантации у неиммуносупрессированных реципиентов, а также может возникнуть в течение месяцев или лет даже в условиях адекватной иммуносупрессии. Клинически развивается недостаточность трансплантированного органа. В основе развития острого отторжения лежит комбинация клеточных и гуморальных иммунных реакций. Может отмечаться преобладание клеточного или гуморального ответа. В случае преобладания гуморальных механизмов (гиперчувствительность III типа, *гуморальное отторжение*) в трансплантате определяется выраженный васкулит, при преобладании клеточного компонента (гиперчувствительность IV типа) – выраженная мононуклеарная интерстициальная инфильтрация, ассоциированная с отеком и повреждением паренхимы.

Хроническое отторжение манифестирует в поздний посттрансплантационный период – через 4–6 месяцев. Гистологически эта форма отторжения проявляется преобладанием сосудистых изменений, интерстициальным фиброзом и атрофией паренхимы. Воспалительная инфильтрация паренхимы слабо выражена или вообще отсутствует.

Гиперчувствительность V типа – в некоторых случаях антитела, направленные против рецепторов на поверхности клеток, нарушают их функционирование, не вызывая повреждения клеток или развития воспаления. Например, при болезни Грейвса антитела против рецепторов

ТТГ стимулируют эпителиальные клетки щитовидной железы, что приводит к гипертиреозу. Другим примером является образование антител к ацетилхолиновым рецепторам в двигательных концевых пластинках скелетных мышц, что нарушает нервно-мышечную передачу и вызывает таким образом мышечную слабость (*myasthenia gravis*).

5.3. Иммунодефицитные состояния

Иммунодефицитные состояния (ИС) – это группа заболеваний (синдромов), в основе которых лежит врожденный или приобретенный дефект иммунной системы, в результате чего организм теряет способность осуществлять реакцию клеточного и/или гуморального иммунитета.

Все ИС разделяются на два основных вида: первичные ИС, в основе которых лежит генетически обусловленный дефект в развитии того или иного звена иммунной системы, и вторичные ИС, развивающиеся под влиянием различных экзогенных патогенных факторов, повреждающих иммунную систему.

5.3.1. Первичные иммунодефицитные состояния

Существует достаточно большое количество первичных иммунодефицитных состояний.

Синдром Брутона (агаммаглобулинемия) – наиболее часто встречающаяся форма первичного иммунодефицита. Характеризуется нарушением гуморального иммунитета в связи с резким снижением или отсутствием синтеза иммуноглобулинов. В основе иммунного дефекта лежит нарушение дифференцировки предшественников В-клеток (пре-В-клеток) в зрелые В-клетки. Генетический дефект при данном заболевании связан с мутацией в гене, который кодирует синтез цитоплазматической тирозиновой киназы, названной брутоновской, необходимой именно для дифференцировки пре-В-клеток в В-клетки.

Заболевание встречается только у мальчиков и начинает проявляться вспышками инфекций в возрасте старше 6 месяцев, когда материнские антитела исчезают. Клинически отмечаются рецидивирующие бактериальные инфекции (*Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), чаще всего в виде отитов и пневмоний. Иммунитет к грибковым и вирусным инфекциям в основном сохранен, исключение составляют энтеровирусы, ЕСНО-вирусы вызывают летальный энцефалит. При введении живой вакцины от полиомиелита может возникнуть заболевание (вакцинальный полиомиелит).

В сыворотке крови у больных отмечается низкое содержание IgG, снижение уровня или отсутствие других иммуноглобулинов. В-лимфоциты в крови не обнаруживаются. При микроскопическом изучении лимфатических узлов, миндалин, селезенки В-зоны не выявляются. Пациентам с синдромом Брутона противопоказаны любые вакцины на основе вирусов.

Избирательный дефицит IgA – самый частый (1:400) и самый легкий иммунодефицит. В большинстве случаев протекает либо бессимптомно, либо с желудочно-кишечными и респираторными инфекциями. У больных отмечается отсутствие или значительное снижение сывороточного и секреторного IgA на фоне нормального содержания иммуноглобулинов всех других классов и интактного клеточного иммунитета. У больных с селективным дефицитом повышен риск развития аллергий (особенно пищевой) и некоторых аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, целиакия).

Кроме избирательного дефицита IgA существуют избирательные дефициты других подклассов иммуноглобулинов.

Общий варибельный иммунодефицит представляет собой гетерогенную группу заболеваний, объединенную гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими бактериальными инфекциями. Варибельный иммунодефицит может быть как врожденным, так и приобретенным, семейным и спорадическим. Отличительной чертой этого иммунодефицита является выраженное снижение содержания в сыворотке крови IgG, часто сопровождающееся снижением иммуноглобулинов А и М. В отличие от гипогаммаглобулинемии Брутона в крови и периферических тканях не изменяется содержание В-лимфоцитов. Механизм снижения уровня иммуноглобулинов в крови остается неясным.

Основными клиническими проявлениями общего варибельного иммунодефицита являются рецидивирующие бактериальные респираторные инфекции. У больных с этим иммунодефицитом может развиваться тяжелый синдром мальабсорбции. Причиной его возникновения в некоторых случаях являются *Giardia lamblia*, возможно также развитие мальабсорбции неизвестной этиологии, у 25% больных с этим иммунодефицитом развиваются аутоиммунные заболевания (аутоиммунные гемолитическая анемия, нейтропения и тромбоцитопения, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит). Возможно также развитие лимфопролиферативных заболеваний (лимфомы, лимфаденопатии, кишечные лимфоидные гиперплазии, спленомегалии).

Имунодефицит с увеличением уровня IgM в крови, сцепленный с X-хромосомой, характеризуется повышенным содержанием в крови IgM и снижением иммуноглобулинов других классов. Причина разви-

тия этого иммунодефицита заключается в невозможности Т-лимфоцитов индуцировать переключение синтеза В-клетками иммуноглобулинов с класса М на другие классы. У 70% больных выявлена мутация гена CD40L, который расположен в X-хромосоме. Этот ген экспрессируется Т-лимфоцитами и переключает синтез разных классов иммуноглобулинов В-клетками. У остальных больных причинных мутаций не обнаружено.

Клинически у больных с этим иммунодефицитом отмечаются рецидивирующие бактериальные пневмонии, повышенная чувствительность к пневмоцистам.

Дефицит Т-лимфоцитов (Т-клеточная недостаточность) клинически проявляется повышением чувствительности к вирусным и грибковым инфекциям. Наиболее известным синдромом Т-клеточной недостаточности является синдром Ди Джорджи. Он характеризуется сочетанием аплазии или гипоплазии тимуса с гипоплазией паращитовидных желез, пороками сердца и лицевой части черепа. В основе развития этого заболевания лежит делеция в коротком плече 22-й хромосомы. Врожденные пороки развития тимуса и паращитовидных желез обусловлены нарушением нормальной миграции клеток из 3-го и 4-го глоточных карманов. Пороки тимуса приводят к нарушению созревания Т-клеток на стадии пре-Т-лимфоцитов. Уровни иммуноглобулинов в крови и состояние гуморального иммунитета нормальные. Из-за недоразвития паращитовидных желез уже на 3-и сутки жизни у ребенка развивается гипокальциемическая тетания. Лечение заключается в хирургической коррекции пороков сердца и лица. У детей, достигших 5-летнего возраста, обычно наступает спонтанная нормализация клеточного иммунитета.

Комбинированный иммунодефицит впервые был описан в Швейцарии в 1950 г. и поэтому получил название **швейцарской агаммаглобулинемии**. Для комбинированных ИС характерно наличие дефицита как В, так и Т-клеточного звена иммунитета, что приводит к развитию тяжелых инфекционных заболеваний. Проявления заболевания начинаются рано (в течение трех месяцев): кандидоз, пневмоцистная пневмония, энтеровирусная или паразитарная диарея, которые без соответствующего лечения прогрессируют и приводят к летальному исходу до 2-летнего возраста. В крови отмечается лимфопения, дефицит В- и Т-клеток и иммуноглобулинов.

На вскрытии умерших с этим синдромом отмечается недоразвитие лимфоидной ткани, лимфатических узлов и тимуса.

С учетом тяжести нарушений иммунитета при этих ИС их часто называют тяжелыми комбинированными иммунодефицитами (ТКИД).

ТКИД, сцепленный с X-хромосомой, составляет более половины всех тяжелых комбинированных иммунодефицитов. В основе его ле-

жит мутация в гене, кодирующем домен, который является составной частью рецепторов нескольких цитокинов (интерлейкинов-2, 4, 7, 9, 11 и 15). Эта мутация приводит к нарушению развития Т- и в меньшей степени В-лимфоцитов.

К ТКИД относится и дефицит аденозиндеаминазы, который ведет к накоплению дезоксиаденозина, оказывающего токсический эффект на Т- и В-лимфоциты, а также на макрофаги.

Ретикулярный дисгенез – самый тяжелый ТКИД. В результате врожденного дефекта в плюрипотентной костномозговой стволовой клетке нарушается развитие как лимфоцитов, так и нейтрофилов, а также макрофагов. Без пересадки костного мозга новорожденные умирают в течение нескольких недель после рождения.

5.3.2. Вторичные иммунодефицитные состояния

В патологии человека вторичные иммунодефицитные состояния встречаются намного чаще, чем первичные, и могут вызываться самыми разнообразными факторами. Среди них различают злокачественные опухоли; аутоиммунные заболевания; использование ряда лекарственных средств (глюкокортикостероиды, пенициламин, другие химиотерапевтические препараты); тяжелые вирусные, бактериальные и грибковые заболевания; недостаточность питания; лучевую терапию и использование иммунодепрессантов при онкологических и других заболеваниях. Кроме того, вторичные иммунодефицитные состояния развиваются при повышенной потере белка (нефротический синдром, болезнях Крона и Уиппла); травмах и ожогах; недоношенности; в старости; при пересадке костного мозга.

Самый большой интерес представляет вторичный иммунодефицит, вызываемый вирусом ВИЧ-инфекции.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) – заболевание, характеризующееся глубоким угнетением иммунной системы. Вирус вызывает цитолитический эффект на Т-хелперы и в конечном итоге приводит к глубокой иммуносупрессии, на фоне которой у больных развиваются оппортунистические инфекции. Они вызываются простейшими, грибами, вирусами (цитомегалии, герпеса), которые часто персистируют в организме человека с нормальной иммунной системой.

Основным морфологическим признаком для всей большой группы вторичных иммунодефицитов является делимфотизация, т.е. уменьшение числа лимфоцитов в лимфатических узлах и селезенке, однако выраженность делимфотизации варьирует от незначительной до выраженной. Как правило, выраженность делимфотизации зависит от этиологи-

ческого фактора. Например, у больных с 4-й стадией СПИДа отмечается полное истощение лимфатических узлов, которые макроскопически перестают определяться.

У детей преимущественно в возрасте до одного года при воздействии неблагоприятных факторов (инфекционные заболевания, лейкозы и другие злокачественные опухоли) развивается акцидентальная трансформация тимуса зрелого типа (АТЗТ), особенности которой описаны ниже.

Подробная клиническая и морфологическая характеристика ВИЧ-инфекции будет изложена в соответствующей главе частного курса патанатомии.

5.4. Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные заболевания (АЗ) – это группа заболеваний, в основе которых лежит развитие реакций, направленных против собственных антигенов организма. Главную роль в развитии АЗ играет нарушение толерантности (безразличие иммунной системы) к собственным Аг организма.

Патогенез АЗ крайне сложен, выделяют несколько главных механизмов.

➤ Нарушение механизма анергии Т-лимфоцитов. Если Аг-презентирующие клетки в тканях экспрессируют вместе с аутоантигенами и ко-стимуляторные молекулы, то аутореактивные Т-клетки не переходят в состояние анергии, а активируются.

➤ Сдвиг баланса между Т-хелперами 1-го и 2-го типов в сторону хелперов 1-го типа. Т-хелперы 2-го типа подавляют функцию аутореактивных Т-хелперов 1-го типа путем секреции интерлейкина 10 и трансформирующего фактора роста В.

➤ Молекулярная мимикрия (изменчивость). Антигенные эпитопы (фрагменты) некоторых инфекционных агентов схожи с аутоантигенами, и иммунная реакция, направленная против этих возбудителей, может повредить и собственные ткани.

➤ Поликлональная активация лимфоцитов. Некоторые сложные вещества, например компоненты бактериальной клеточной стенки вирусов или паразитов, несущие множество антигенных эпитопов, могут стимулировать Аг-неспецифическую иммунную реакцию, при которой среди большого количества активированных клонов лимфоцитов могут активироваться и аутореактивные клетки. Например, описано появление аутоантител, развитие ревматоидного артрита, системной красной волчанки после перенесенной вирусной, бактериальной или паразитарной инфекции.

➤ Повреждение гистогематических барьеров. Ранее считалось, что Аг так называемых забарьерных органов не знакомы собственной иммунной системе организма и при повреждении барьера вызывают выраженную иммунную реакцию. Современными методами установлено, что большинство из этих Аг (например, тиреоглобулин) в небольших количествах присутствуют в крови и экспрессируются в тимусе и, следовательно, знакомы иммунной системе. Вместе с тем распределение таких Аг, как кристаллин хрусталика глаза и белки спермы, действительно ограничено соответственно глазом и яичком и при травме этих органов возникает аутоиммунная реакция.

В основе повреждения тканей при АЗ лежат реакции гиперчувствительности II, III, IV и V типов (табл. 8).

При АЗ поражение может носить локализованный либо системный характер. В первом случае воспаление ограничено преимущественно одним органом, во втором – распространяется на два и более органа. АЗ, при которых поражается преимущественно один орган, называют *органоспецифическими*.

Таблица 8. Типы реакций гиперчувствительности при различных аутоиммунных заболеваниях

Тип	Заболевание
II	Аутоиммунные тромбоцитопения, агранулоцитоз, гемолитические анемии. Синдром Гудпасчера. Буллезный пемфигоид
III	Системная красная волчанка. Ревматоидный артрит. Болезнь Бехтерева. Синдром Шегрена. Склеродермия. Дерматомиозит
IV	Тиреоидит Хасимото. Инсулинзависимый сахарный диабет
V	Диффузный тиреотоксический зоб (Базедова болезнь или болезнь Грейвса). Myasthenia gravis

В тех случаях, когда в патологический процесс вовлекаются два и более органа, АЗ относят к *органоспецифическим* (табл. 9). Хотя во многом это деление условно, оно широко применяется в клинической практике.

Таблица 9. Органоспецифические и органоспецифические АЗ

Органоспецифические		Органоспецифические заболевания
Пораженный орган	Заболевание	
1	2	3
Щитовидная железа	Тиреоидит Хасимото, диффузно-реотоксический зоб	Системная красная волчанка
Нервная система	Рассеянный склероз	Ревматоидный артрит

1	2	3
Поджелудочная железа Желудок	Инсулинзависимый сахарный диабет Аутоиммунная пернициозная анемия	Синдром Шегрена Системная склеродермия Дерматомиозит
Надпочечники	Аутоиммунная болезнь Аддисона (гипокортицизм)	
Кровь	Аутоиммунные тромбоцитопения, агранулоцитоз, гемолитические анемии	
Глаз	Симпатическая офтальмия	
Скелетные мышцы	Myasthenia gravis	
Яичник	Аутоиммунный орхит	

5.5. Реактивные состояния иммунной системы

При антигенной стимуляции, например, при инфекционных заболеваниях (вирусных и бактериальных) и опухолевых процессах в лимфатических узлах развиваются фолликулярная, паракортикальная и синусовая гиперплазии.

Фолликулярная гиперплазия лимфатических узлов чаще наблюдается при бактериальных инфекциях и характеризуется расширением коркового вещества за счет большого количества лимфоидных фолликулов разных размеров с выраженными герминативными центрами.

Паракортикальная гиперплазия обычно сопровождает вирусные инфекции. При этой форме гиперплазии наблюдается расширение паракортикальной зоны с гиперплазией артериол.

Синусовая гиперплазия – самый частый вид гиперплазии лимфатических узлов. Синусовая гиперплазия (синусовый гистиоцитоз) наблюдается при инфекционных и опухолевых процессах. Морфологически отмечается расширение лимфатических синусов мозгового вещества за счет большого количества макрофагов в их просвете.

Тимус состоит из коркового и мозгового вещества. В мозговом веществе происходит Ag-независимое созревание Т-лимфоцитов. С возрастом тимус атрофируется (возрастная инволюция). В детском возрасте тимус активно реагирует на антигенную стимуляцию в виде развития акцидентальной трансформации. У недоношенных плодов и новорожденных с незрелым тимусом развивается акцидентальная трансформация незрелого типа (АТНТ); у доношенных плодов, новорожденных и детей раннего возраста развивается акцидентальная трансформация зрелого типа (АТЗТ), которая проходит несколько фаз:

- 1-я фаза – пролиферация лимфобластов и макрофагов, появление картины «звездного неба»;

- 2-я фаза – в корковой зоне тимуса наблюдается гнездное исчезновение лимфоцитов;
- 3-я фаза – за счет продолжающегося уменьшения содержания лимфоцитов в корковом веществе создается впечатление, что мозговое вещество блее темное, чем корковое: инверсия слоев, начинающееся коллабирование; активация ретикулоэпителлия, что приводит к увеличению числа телец Гассалья;
- 4-я фаза – уменьшается содержание лимфоцитов и в мозговом веществе слои перестают быть различимыми; тельца Гассалья сливаются и формируют кистозно расширенные образования (рис. 49 на цв. вкл.), заполненные эозинофильным содержимым;
- 5-я фаза – наступает резкое коллабирование долек, иногда в виде тельцев, тельца Гассалья уменьшаются в количестве и размерах.

Чаще наблюдается АТЗТ в раннем детском возрасте при инфекционных заболеваниях и злокачественных опухолях; 4-я и 5-я фазы АТЗТ соответствуют развитию вторичного иммунодефицита на фоне выраженной антигенной стимуляции.

ГЛАВА 6. ОПУХОЛИ

6.1. Общие сведения

Опухоль, новообразование, бластома (от греч. *blasto* – росток) – патологический процесс, характеризующийся безудержным размножением клеток, автономностью и атипией.

Автономность (автономный, или бесконтрольный, рост) – первое из основных свойств опухоли. Автономность носит относительный характер, поскольку опухолевая ткань постоянно получает от организма, в котором она развивается, различные питательные вещества (кислород, гормоны, цитокины), приносимые с током крови. Кроме того, она испытывает воздействие иммунной системы и прилежащей окружающей неопухолевого ткани.

Таким образом, автономность опухоли следует понимать не как полную независимость опухолевых клеток от организма, а как приобретение опухолевыми клетками способности к самоуправлению. В злокачественных опухолях автономный рост выражен в значительной степени, а в доброкачественных – крайне слабо.

Атипизм (от греч. *atypicus*) *опухоли* – совокупность признаков, отличающих опухоль от нормальной ткани. В опухолях выделяют 4 вида атипизма: 1) морфологический; 2) биохимический; 3) антигенный; 4) функциональный.

Морфологический атипизм. Он также носит название *атипизм структуры опухоли* и выражается в том, что ткань опухоли не повторяет строение аналогичной зрелой ткани, а клетки опухоли могут быть не похожи на зрелые клетки того же происхождения. Морфологический атипизм представлен двумя вариантами: тканевым и клеточным.

Тканевой атипизм выражается изменением соотношения между паренхимой и стромой опухоли (чаще с преобладанием паренхимы), изменением величины и формы тканевых образований (величина и форма эпителиальных структур, различная толщина и хаотичное расположение (рис. 50 на цв. вкл.) соединительнотканых, гладкомышечных структур в мезенхимальных опухолях).

Клеточный атипизм заключается в появлении полиморфизма клеток, как по форме, так и по величине, укрупнении ядер, контуры которых становятся изрезанными, возрастает ядерно-цитоплазматическое соотношение в пользу ядра, ядрышки увеличиваются в размерах. Ядра клеток становятся гиперхромными, типичны патологические митозы и гигантские ядра (рис. 51 на цв. вкл.).

На ультраструктурном уровне клеточный атипизм проявляется изменениями структуры ядра с маргинацией хроматина и наличием гетерохроматина, уменьшением количества ядерных пор, что может способствовать разобщению ядра и цитоплазмы опухолевой клетки.

Злокачественным опухолям присущи как тканевой, так и клеточный атипизм, отмечается положительная корреляция между степенью их выраженности и злокачественностью опухоли. Доброкачественным опухолям свойственен только тканевой атипизм.

Биохимический атипизм. Он проявляется метаболическими изменениями в опухолевой ткани. Все перестройки метаболизма в опухоли направлены на обеспечение ее роста и приспособление к относительному дефициту кислорода, который возникает в условиях быстрого роста опухоли. В опухолевых клетках отмечается усиленный синтез онкобелков, факторов роста и их рецепторов, уменьшение синтеза и содержания гистонов, синтез эмбриональных белков и рецепторов к ним, превращение опухолевых клеток в факультативные анаэробы, снижение содержания ЦАМФ.

Биохимический атипизм может изучаться с помощью морфологических методов (иммуногистохимических), поэтому этот вид атипизма еще называют *гистохимическим атипизмом*.

Антигенный атипизм. Г.И. Абелев выделяет в опухолях пять типов антигенов: 1) антигены вирусных опухолей, которые идентичны для любых опухолей, вызванных определенным вирусом; 2) антигены опухолей, вызванных канцерогенами; 3) антигены трансплантационного типа – опухолеспецифические антигены; 4) онкофетальные антиге-

ны – эмбриональные антигены (α -фетопротеин, раковоэмбриональный антиген и др.); 5) гетерогенные антигены.

Наличие опухолеспецифических антигенов доказывается как экспериментальным, так и клиническим путем. Экспериментально показана возможность отторжения опухолевого трансплантата организмом животного реципиента инбредных линий мышей, что исключает возможность отторжения за счет конфликта в антигенах гистосовместимости. Другим доказательством является обнаружение среди клеток воспалительного инфильтрата в опухолях цитотоксических Т-лимфоцитов.

В опухолях человека опухолеспецифические антигены обнаружены лишь в единичных неоплазмах – меланоме, нейроblastоме, лимфоме Беркитта, остеогенной саркоме, раке предстательной железы, толстой кишки и лейкозах. Идентификация этих антигенов иммуногистохимическими методами широко используется в диагностике указанных опухолей.

Функциональный атипизм. Характеризуется утратой опухолевыми клетками специализированных функций, присущих аналогичным зрелым клеткам, или появлением новой функции, не свойственной клеткам данного типа. Например, клетки низкодифференцированного рака желудка (скирр) прекращают вырабатывать секрет и начинают усиленно синтезировать коллаген стромы опухоли.

6.2. Этиология

Все многообразие взглядов на этиологию опухолей может быть сведено к четырем основным теориям: 1) вирусно-генетической; 2) физико-химической; 3) дизонтогенетической; 4) полиэтиологической.

Вирусно-генетическая теория отводит основную роль онкогенным вирусам. Сущность теории (Л.А. Зильбер, 1968) заключается в представлении об интеграции вируса и нормальной клетки (в объединении нуклеиновой кислоты вируса с генетическим аппаратом клетки, которая превратится в опухолевую). Онкогенные вирусы могут быть ДНК- и РНК-содержащими (онкорнавирусы). ДНК-содержащие вирусы: папилломавирус человека (HPV), вирус Эпштейна – Барр (EBV), вирус гепатита В (HBV); РНК-содержащие вирусы: Т-клеточный лимфотропный вирус человека (HTLV1).

Папилломавирус человека тропен к многослойному плоскому эпителию и вызывает доброкачественные опухоли: бородавки на коже, папилломы гортани, кондиломы шейки матки, полового члена и перианальной области. Имеются сообщения о возможности малигнизации этих образований. HPV 16-го и 18-го типов обнаруживается более чем в 90% случаев плоскоклеточного рака шейки матки. Вирус Эпштейна – Барр относится к герпесвирусам и ассоциирован с развитием у человека лимфомы Беркитта, назофарингеального рака и В-лимфом у лиц с иммунодефи-

цитными состояниями. Канцерогенный эффект связан с активацией протоонкогена *c-myc*. Вирус гепатита В ассоциирован с развитием гепатоцеллюлярного рака на фоне хронического вирусного гепатита и цирроза. Механизм канцерогенного действия HBV неизвестен.

Генетическая концепция канцерогенеза подразумевает, что популяция опухолевых клеток – это результат размножения клеток, идущий от одной клетки – родоначальницы клона, претерпевшей опухолевую трансформацию (моноклональное происхождение опухоли).

Процесс превращения нормальной клетки в злокачественную называется *малигнизацией*. Установлено, что основными мишенями для генетического воздействия при опухолевой трансформации служат два класса нормальных регуляторных генов: протоонкогены – промоторы (активаторы роста клеток) и канцеросупрессорные гены (антионкогены), тормозящие рост клеток.

Протоонкогены – гены нормальных клеток, обычно находящиеся в неактивном состоянии, при активации они превращаются в онкогены. Процесс превращения протоонкогена в онкоген может происходить несколькими путями: 1) нарушение регуляции и экспрессии гена; 2) мутация – изменения нуклеотидной последовательности гена; 3) транслокация – перемещение гена в другую область хромосомы; 4) амплификация – увеличение числа копий гена.

Для опухолевой трансформации имеют значение только те мутации протоонкогенов, которые приводят к синтезу мутантного белка, обладающего более высокой активностью, чем немутантный белок. Такой онкопротеин, продукт онкогена, сохраняет активность даже в условиях отсутствия физиологических стимуляторов и таким образом может запускать деление клетки независимо от факторов роста.

Мутации в геноме клетки могут быть как спонтанными, так и индуцированными химическими или физическими канцерогенами. Чувствительность к мутациям резко повышается при делении клеток. В связи с этим вероятность возникновения мутаций в активно делящейся ткани (например, в условиях хронического воспаления) намного повышается.

Супрессоры опухолевого роста представляют собой гены, которые стимулируют апоптоз и дифференцировку клеток. В опухолевой клетке активность этих генов снижена или отсутствует. Среди большого количества известных генов-супрессоров наиболее изучены гены – регуляторы транскрипции, ответственные за клеточный цикл (RB-ген ретинобластомы и p53). Потеря клеткой таких генов может приводить к развитию рака. Например, потеря гена RB характерна для ретинобластомы. Ген p53 теряется часто, практически при всех злокачественных опухолях человека. Ген p53 существует в двух формах: а) дикой (неизменной); б) мутированной. Иммуногистохимически выявляется только мутированная форма, поскольку дикая является короткоживущей.

Избыточное накопление в опухолевых клетках мутированной формы p53 оказывает отрицательное действие на регуляцию клеточного цикла, в связи с чем клетка приобретает способность к усиленной пролиферации. Поэтому экспрессия этого гена используется для прогноза каждой конкретной опухоли. Подобные исследования проводятся и в нашей стране.

Физико-химическая теория сводит причину развития опухолей к воздействию различных физических и химических веществ (канцерогенов). Эта теория подтверждается экспериментальными и клиническими данными, а также историческими сведениями. Многочисленные наблюдения дали основание Р. Вирхову еще в 1885 г. создать теорию раздражения для объяснения причин возникновения рака. В настоящее время известна большая группа опухолей, относящаяся к так называемому профессиональному раку. К нему относятся: рак легкого, возникший в результате воздействия пыли, содержащей канцерогенные вещества (кобальтовая и асбестовая пыль, курение табака); рак кожи рук у лиц, работающих на парафиновых производствах; рак мочевого пузыря у людей, работающих с анилиновыми красителями. Имеются бесспорные доказательства значения радиоактивных изотопов для возникновения рака щитовидной железы, лейкозов и других опухолей.

Дизонтогенетическая теория Ю. Конгейма предполагает, что опухоли возникают из эмбриональных клеточно-тканевых смещений (тканевых пороков развития) под действием ряда провоцирующих факторов. Этой теорией можно объяснить возникновение определенных опухолей (опухоли ЦНС у детей) и некоторые другие детские опухоли.

Полиэтиологическая теория учитывает значение разных факторов (химических, физических, вирусных, паразитарных, бактериальных). Согласно ей, именно объединение всех ранее перечисленных факторов может вести к появлению клона опухолевых клеток. Вместе с тем вопрос о механизме перехода нормальной клетки в опухолевую не может считаться решенным в настоящее время и требует проведения дальнейших исследований ученых-онкологов всего мира.

6.3. Номенклатура

Название доброкачественной опухоли складывается из корня названия тканей или клеток, из которых состоит опухоль, и суффикса «ома». Например, доброкачественная опухоль из фиброзной ткани называется фиброма, из жировой ткани – липома, железистого эпителия – аденома, хряща – хондрома.

Вместе с тем, если в названии опухоли есть суффикс «ома», это не всегда доброкачественная опухоль, например меланома, семинома и лимфома – высокозлокачественные опухоли.

Злокачественные опухоли эпителиального происхождения называют раками, или карциномами; злокачественные опухоли мезенхимального происхождения – саркомами. Слова «рак, карцинома или саркома» добавляют к названию ткани или органа, из которого развилась опухоль. Кроме того, в названии опухоли может фигурировать описание особенностей гистологического строения опухоли. Например, мелкоклеточный рак состоит из мелких лимфоцитоподобных клеток, в медулярном (мозговидном) раке преобладает паренхима и почти нет стромы, в скirroзном раке, наоборот, доминирует строма над паренхимой, в слизистом раке много внеклеточной слизи и опухолевые клетки «тонут» в ней.

Злокачественные опухоли рано или поздно дают метастазы. Метастазы могут быть гематогенными, лимфогенными, имплантационными и смешанными. Кроме того, при опухолях ЦНС происходит метастазирование по ликворным путям и периневральным пространствам.

Для одних злокачественных опухолей (саркомы) характерны гематогенные метастазы, для других (рак) – лимфогенные. Об имплантационных (контактных) метастазах говорят при распространении клеток по серозным оболочкам, прилежащим к узлу опухоли.

Поскольку в лимфатических капиллярах отсутствует базальная мембрана, лимфогенное метастазирование большинства опухолей происходит раньше, чем гематогенное. Чем более выражена лимфатическая система в органе, тем быстрее развиваются лимфогенные метастазы. Различают ортоградное (по ходу лимфотока) и ретроградное (против тока лимфы) метастазирование.

Процесс метастазирования проходит несколько стадий:

- дезинтеграция клеток опухоли;
- прикрепление опухолевых клеток к молекулам экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ);
- разрушение ЭЦМ. Опухолевые клетки освобождают себе дорогу путем секреции ферментов, разрушающих компоненты матрикса, в первую очередь белки базальной мембраны (коллаген IV, фибронектин), протеогликаны и др.;
- проникновение в сосудистое русло. Считается, что в основе этого процесса лежат те же механизмы, что и в основе инвазивного роста (прикрепление к ЭЦМ и его разрушение). Большая часть опухолевых клеток во время циркуляции погибает и только 0,1% из них остается способной сформировать отсев;
- выход из циркуляции. Опухолевые клетки способны прикрепляться к эндотелию, а затем – к базальной мембране сосуда с последующим ее разрушением;
- вторичный рост. Рост метастаза происходит по тем же законам, что и рост первичной опухоли.

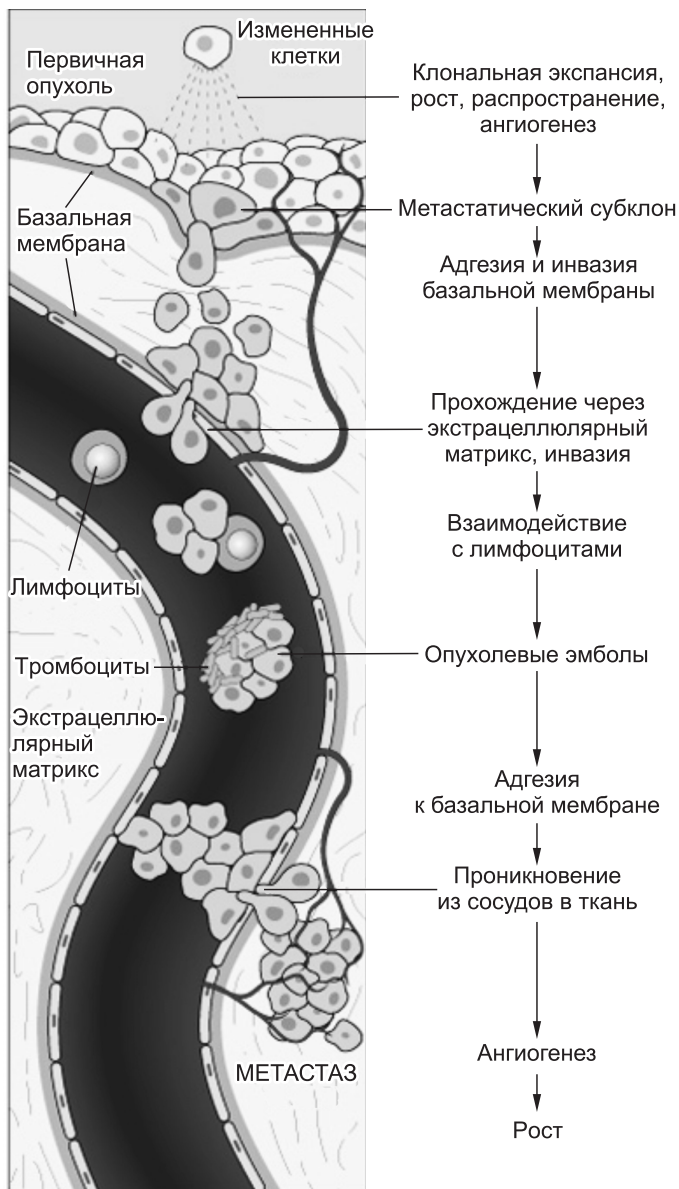


Рис. 52. Схема метастатического каскада

Все сказанное о стадиях метастазирования и самом процессе метастазирования объясняется *теорией метастатического каскада* (рис. 52), в соответствии с которой опухолевая клетка претерпевает цепь (каскад) перестроек, обеспечивающих распространение в близлежащие и отдаленные от первичного опухолевого очага органы.

Для метастазирования опухолевая клетка должна обладать определенными качествами, позволяющими ей проникать в подлежащую ткань и просветы сосудов (мелких вен и лимфатических сосудов):

- отделяться от опухолевого пласта и проникать в ток крови (лимфы) в виде отдельных клеток или групп клеток;
- сохранять жизнеспособность в токе крови (лимфы) при контакте со специфическими и неспецифическими факторами иммунной защиты организма;
- прикрепляться к эндотелию сосудов в определенных органах;
- осуществлять инвазию микрососудов и расти на новом месте в новом окружении.

6.4. Классификация

Все опухоли подразделяются на две большие группы: доброкачественные и злокачественные. В общемедицинском смысле термины «доброкачественный» и «злокачественный» относятся в первую очередь к биологическому поведению опухоли. Злокачественные опухоли при естественном течении приводят к смерти больного, доброкачественные – крайне редко. Однако необходимо учитывать, что влияние доброкачественных опухолей во многих случаях определяется их локализацией. Например, при опухолях ЦНС результатом роста в полости черепа являются повышение внутричерепного давления и сдавление жизненно важных структур.

Важнейшей отличительной чертой злокачественных опухолей является способность их к инвазивному росту, который представляет собой первый шаг к метастазированию. Доброкачественные опухоли, за редким исключением (десмоид), растут экспансивно и остаются локально ограниченными образованиями, т.е. не метастазируют.

Основные отличия доброкачественных и злокачественных опухолей представлены в табл. 10.

Таблица 10. Различия доброкачественных и злокачественных опухолей

Признак	Опухоли	
	доброкачественные	злокачественные
1	2	3
Естественное течение Эффект на организм	Как правило, не приводят к смерти В основном местный	Заканчиваются летально Общий

1	2	3
Скорость роста Характер роста Атипизм Степень дифференцировки	Медленная Экспансивный Тканевой Высокая	Быстрая Инвазивный Тканевой и клеточный Варьирует от высокой до низкой, может отсутствовать
Анаплазия Клеточный полиморфизм	Нет Нет	Есть Есть
Метастазирование Рецидивирование Вторичные изменения	Нет Не характерно Дистрофии (гиалиноз, ослизненные стромы, отложение солей кальция)	Есть Характерно Дистрофии, некрозы и кровоизлияния

Гистогенетическая классификация опухолей. Все опухоли в зависимости от их гистогенеза (происхождения) делят на следующие группы:

- эпителиальные;
- мезенхимальные (мягких тканей);
- нервной системы;
- меланинообразующей ткани;
- крови;
- герминоклеточные.

Для оценки прогноза и выбора тактики лечения большое значение имеет гистологическая градация (классификация) злокачественных опухолей по степени дифференцировки паренхимы, а также классификация по стадии инвазии, которыми широко пользуются как клинические онкологи, так и врачи-патологоанатомы.

По уровню гистологической дифференцировки выделяют следующие опухоли.

➤ Высокодифференцированные опухоли (степень G_1); обладают паренхимой, которая по гистологическому строению наиболее близка своему нормальному аналогу. Клеточный атипизм и полиморфизм в этих опухолях выражены, как правило, слабо, склонность к росту, инвазии и метастазированию не достигает максимального уровня.

➤ Умереннодифференцированные опухоли (степень G_2); отмеченные ранее признаки выражены сильнее, степень злокачественности выше.

➤ Низкодифференцированные опухоли (степень G_3); основные гистологические признаки, указанные выше, выражены особенно сильно, что реализуется в более значительных злокачественных потенциях и существенно худшем прогнозе.

Для обозначения стадии инвазии злокачественных опухолей обычно пользуются классификацией, отражающей стадии прорастания и распространения опухоли и получившей название **системы TNM**. Буквой Т (*tumor*) обозначают протяженность местной инвазии в зоне основного опухолевого узла, буквой N (*nodes*) – вовлечение в метастатический процесс региональных лимфатических узлов; буквой М (*metastases*) – наличие дистантных (отдаленных) гематогенных метастазов; N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах; N1, N2, N3 – один, два или три лимфогенных метастаза или же поражены 1, 2, 3-й уровни регионарных коллекторов; M0 – нет гематогенных метастазов, M1 (печ.) или M2 (лег.) – один метастаз в печени или два в легких одновременно.

Индексация символа Т, означающая ту или иную стадию (уровень) внутриорганной инвазии первичного опухолевого узла, имеет отличия, специфичные для разных органов.

ТХ – символ используют в тех ситуациях, когда опухоль не обнаруживается.

Т0 – символ используют, когда нет инвазивного роста опухоли.

Тis – используют для обозначения внутриэпителиальной формы рака (карциномы *in situ*, рака на месте), возникающей в толще эпителия без прорастания через базальную мембрану.

Т1 – символ обозначает опухолевую инвазию в толщу слизистой оболочки и подслизистого слоя трубчатых и полых органов.

Т2 – Т3 – используют для обозначения инвазии через мышечные слои.

Т4 – означает прорастание сквозь стенку органа.

6.5. Строение

Внешний вид опухоли достаточно разнообразен. Она может иметь форму узла, шляпки гриба или напоминать цветную капусту. Поверхность неоплазмы бывает гладкой, бугристой или сосочковой. Опухоль может быть расположена в толще органа или на его поверхности.

Микроскопическое строение опухоли отличается большим разнообразием, однако все опухоли имеют некоторые общие черты строения: опухоли состоят из паренхимы и стромы, соотношение которых может сильно варьировать. Паренхиму неоплазмы образуют клетки, которые характеризуют данный вид опухоли или определяют морфологическую специфику каждой конкретной опухоли. Строма опухоли представлена как соединительной тканью органа, в котором она развилась, так и клетками самой опухоли. Причем особенности паренхимы опухоли во многом определяют характер ее стромы.

Опухолевые клетки по мере роста опухоли индуцируют пролиферацию фибробластов и синтез ими компонентов стромы. Клетки паренхимы опухоли не только индуцируют активность фибробластов, но и сами могут вырабатывать межклеточное вещество стромы или экстрацеллюлярный матрикс, который представлен двумя структурными компонентами: базальными мембранами и интерстициальной соединительной тканью. В состав базальных мембран входят коллагены IV, VI, VII типов, гликопротеиды (ламинин, фибронектин), протеогликаны (гепаринсульфат и др.).

Folkman (1971) показал, что клетки злокачественных опухолей продуцируют некий фактор, стимулирующий пролиферацию элементов сосудистой стенки и рост сосудов. Это сложное вещество белковой природы впоследствии было названо *фактором Фолькмана*.

В зависимости от развитости стромы опухоли подразделяют на органоидные и гистиоидные. В органоидных опухолях имеются паренхима и развита строма, например различные опухоли из эпителия (аденомы, папилломы). В гистиоидных опухолях доминирует паренхима, строма не выражена и представлена лишь тонкостенными сосудами капиллярного типа, необходимыми для питания. По гистиоидному типу построены опухоли из собственной соединительной ткани и некоторые другие неоплазмы.

Характер роста опухолей по отношению к окружающим тканям может быть экспансивным с формированием соединительнотканной капсулы и отеснением прилежащих тканей.

В зависимости от количества узлов первичной опухоли неоплазмы могут обладать уницентрическим или мультицентрическим характером роста. Существует еще аппозиционный рост (рост опухоли происходит за счет неопластической трансформации нормальных клеток в опухолевые), что наблюдается в опухолевом поле.

6.6. Эпителиальные опухоли

6.6.1. Доброкачественные эпителиальные опухоли

К доброкачественным эпителиальным опухолям относятся папиллома и аденома. Существует два групповых признака этих опухолей:

1) наличие в большинстве из них четкой границы между пластами паренхимы и стромой;

2) возможность малигнизации многих доброкачественных эпителиом.

Папиллома (от лат. *papilla* – сосочек) – опухоль из плоского и переходного эпителия. Локализуется на коже, слизистых оболочках, высланных переходным, или неороговевающим плоским, эпителием

(слизистая оболочка полости рта, истинная голосовая связка, лоханки почек, мочеточники, мочевой пузырь). Для папиллом характерна следующая гистологическая триада: 1) сосочковое строение, т.е. в каждом сосочке, покрытом гиперплазированным эпителием, имеется стромальный фиброваскулярный стержень (рис. 53 на цв. вкл.); 2) отмечается избыточная функция эпителия ворсин (гиперкератоз); 3) в папилломах кожи – акантоз (экспансивный погружной рост в основание опухоли).

Папиллома кожи является самой частой ее локализацией. Она обычно наблюдается у лиц пожилого возраста, располагается преимущественно на лице и туловище. Клинически представляет собой одиночные, четко отграниченные бородавчатые образования различной величины и формы, возвышающиеся над кожей с ворсинчатой неровной поверхностью, лишенной волосяного покрова. Цвет папиллом грязно-серый или буроватый, в некоторых случаях папилломы покрыты легко отторгающимися роговыми массами. Растут папилломы медленно, в течение многих лет, рецидивов после удаления не отмечается.

Гистологически папиллома кожи характеризуется сосочковыми выростами, представленными высокодифференцированным многослойным плоским эпителием, обычно содержащим почти все слои, свойственные нормальному эпидермису. Эпителий нередко образует акантотические разрастания в глубь дермы в виде тяжей различных размеров и формы.

В мочевых органах папилломы чаще встречаются в мочевом пузыре и лоханках почек.

Папиллома мочевого пузыря – это экзофитное переходно-клеточное новообразование, обычно единичное, но бывает и множественное (рис. 54 на цв. вкл.). Как правило, это мелкая опухоль (0,5–2,0 см), представляющая собой мягкую ветвящуюся структуру, прикрепленную к слизистой оболочке с помощью тонкой ножки. Эту папиллому можно удалить с помощью трансуретральной резекции, так как основание опухоли достигает только собственной пластинки слизистой оболочки. Однако в ряде случаев возможны рецидивы папилломы после удаления. Считается, что мелкие нежноворсинчатые папилломы мочевого пузыря, растущие на узком основании, реже сопровождаются рецидивами и малигнизацией, чем более крупные грубоворсинчатые образования. Повторная опухоль (рецидив) вначале обычно доброкачественная, но затем (в 3–5% случаев) в ней обнаруживаются признаки клеточной аплазии и полиморфизма, свидетельствующие о развитии папиллярной переходно-клеточной карциномы.

Аденома – доброкачественная опухоль из железистого эпителия. Опухоль возникает в органах, паренхима которых построена из эпителия (печень, почки), а также в тех трубчатых полых органах, слизистая оболочка которых содержит множество мелких желез.

При экзофитном типе роста, например в толстой кишке, опухоли обычно называют *железистыми полипами*. Типичный аденоматозный полип растет в виде кустика и, как папиллома, имеет пальцевидную форму роста. Встречаются также ветвистые, или виллезные (ворсинчатые), полипы. От папиллом их отличает наличие в стромальных стержнях ворсин многочисленных желез.

Аденомы других локализаций также имеют разное строение в зависимости от конфигурации и размеров концевых железистых трубок, составляющих паренхиму новообразования. Различают следующие гистологические разновидности аденом: ацинозную (альвеолярную); тубулярную; трабекулярную; солидную, в которой могут возникать крибровые структуры (*cribrosum* – ситовидный); сосочковую, или цистаденому, и фибroadеному (аденома с сильным развитием стромы).

6.6.2. Злокачественные эпителиальные опухоли

Злокачественные эпителиальные опухоли, которые развиваются из малодифференцированного или недифференцированного эпителия, обозначают как **рак**. Макроскопически рак обычно выглядит в виде узла мягкой или плотной консистенции, границы его нечеткие, иногда сливаются с окружающей орган соседней тканью. С белесоватой поверхности опухоли соскабливается мутноватая жидкость, которую называют *раковым соком*. Рак слизистых оболочек и кожи рано изъязвляется. В других органах рак более длительный срок сохраняется в виде узла (например, в почках, печени, легких).

Микроскопически выделяют следующие формы рака: плоскоклеточный (эпидермальный) рак с ороговением (рис. 55 на цв. вкл.) и без ороговения (рис. 56 на цв. вкл.), аденокарцинома (железистый рак), солидный (трабекулярный) рак, слизистый (коллоидный) рак, фиброзный рак (скирр), мелкоклеточный рак.

Плоскоклеточный рак развивается в органах, в которых в норме есть многослойных плоский эпителий (влагалищная часть шейки матки, пищевод, кожа и др.), но и там, где этого эпителия нет, но в ходе опухолевого роста может произойти метаплазия (bronхи, мочевого пузыря). При высокой степени дифференцировки опухоли в инвазивных пластах раковой паренхимы клеточный атипизм и полиморфизм выражены слабо, во многих из них прослеживается определенная зональность строения, напоминающая слои эпидермиса: базальный, шиповатый, зернистый и т.д. В центре некоторых раковых пластов встречаются *жемчужины* – оксифильные массы кератогиалина, получившие такое название за макроскопическое сходство с жемчугом, на разрезе они представлены в виде мелких зерен серовато-белого цвета с перламутровым оттенком.

При низкой степени дифференцировки уровень клеточного полиморфизма и атипизма высок, зональное строение раковых пластов почти не отмечается, редко встречаются мелкие жемчужины.

Аденокарцинома (железистый рак) тоже возникает не только там, где есть железистый эпителий (простата, толстая кишка, желудок), но и там, где возможна опухолевая метаплазия (мочевыводящие пути). При высокой степени гистологической дифференцировки раковый эпителий формирует инвазивно растущие раковые железистые структуры (рис. 57 на цв. вкл.). Многие клетки этого эпителия, несмотря на слабо выраженный атипизм и полиморфизм, напоминают свои нормальные аналоги, например каемчатые энтероциты и бокаловидные клетки в аденокарциноме толстой кишки. В просвете раковых железистых структур нередко прослеживается соответствующий секреторный продукт.

При низкой степени дифференцировки аденокарциномы могут выглядеть по-разному. Если секреция не происходит, то увеличиваются не размеры, а количество раковых железистых структур (комплексов) в единице изучаемой площади. Уровень клеточного атипизма и полиморфизма эпителиоцитов высок. Если же функция железистых структур развита сильно, они могут значительно расширяться и заполняться слизью, возникают «озера слизи». Такую форму низкодифференцированного рака называют **слизистым** или **коллоидным раком**. Нередко по-соседству встречаются беспорядочно расположенные раковые клетки, заполненные слизью, с ядром, оттесненным к периферии клетки, так называемые **перстневидные клетки** (рис. 58 на цв. вкл.).

Среди умеренно и низкодифференцированных форм рака различной локализации встречаются опухоли, паренхима которых не имеет четкого направления дифференцировки в сторону плоскоклеточного или железистого рака. В этих случаях паренхима представляет собой пласты эпителия с выраженным атипизмом и полиморфизмом клеток без какого-либо определенного расположения и без просвета в центре пласта. Такие формы нередко типизируют по соотношению площадей, занимаемых в срезе паренхимой и стромой. Если в опухолевом узле много массивных пластов паренхимы, а стромы относительно мало, то это обозначают как **солидный**, **медуллярный** или **мягкий рак**, если же, напротив, преобладает строма (рис. 59 на цв. вкл.), то это **скирр** (фиброзный, или твердый, рак).

Рак на месте (*carcinoma in situ*, синонимы: преинвазивный рак, интраэпителиальная карцинома) – своеобразная форма рака без инвазивного фильтрующего роста, но с выраженной анаплазией и пролиферацией эпителиальных клеток и повышенной митотической активностью. Все это происходит только в пределах эпителиального покрова и без перехода в подлежащую ткань через базальную мембрану,

на которой измененный эпителий расположен. Такая форма рака была впервые описана и подробно изучена в шейке матки, покрытой плоским эпителием и доступной для прижизненного исследования (рис. 60 на цв. вкл.). Было показано, что в течение нескольких лет у половины больных неинвазивный рак переходит в инвазивный.

Помимо шейки матки аналогичная картина рака на месте описана в слизистой оболочке гортани, бронхов, желудка, поджелудочной железе, простате.

6.7. Мезенхимальные опухоли

Мезенхимальные опухоли являются одной из самых многочисленных и разнообразных по гистологическому строению групп опухолей.

Мезенхима представляет собой совокупность клеток эмбриона, заполняющих пространство между зародышевыми листками. Она гетерогенна, так как возникает из разных сомитов мезодермы. Например, из дерматома образуется мезенхима, дающая соединительнотканную основу кожи; склеротом образует скелетогенную мезенхиму; спланхнотом – мезенхиму, являющуюся родоначальницей кроветворной ткани, сосудов, соединительнотканной основы органов, гладких мышц. Гетерогенность мезенхимы еще обусловлена и тем, что в ранний период эмбрионального развития к ней примешиваются элементы той части нейроэктодермы, из которой образуются нервные гребешки, а они в свою очередь являются родоначальниками хроматофоров, пронефробластов, хромафинобластов, а также клеток, образующих эктомезенхиму (нейромезенхиму). Последние принимают участие в формировании некоторых мягких тканей, хряща.

Таким образом, в онтогенезе мезенхима дает начало соединительной ткани, сосудам, мышцам, тканям опорно-двигательного аппарата, серозным оболочкам, которые при определенных условиях могут служить источником возникновения опухолей.

В конце 40-х гг. XX в. значительная часть этих опухолей была выделена в отдельную группу под названием «опухоли мягких тканей». Согласно определению ВОЗ (1969), *мягкими тканями* обозначаются все неэпителиальные внескелетные ткани, за исключением ретикулоэндотелиальной системы, глии и стромы внутренних органов. К ним также относятся нейроэктодермальные ткани и ткани периферической и автономной нервной системы, параганглии. В последующем термин «мягкие ткани» был принят во всех странах и положен в основу Международной гистологической классификации опухолей мягких тканей.

В классификации выделяется более 150 разновидностей опухолей (доброкачественных и злокачественных) и опухолеподобных процессов. Необходимость выделения последней группы связана с тем, что

при диагностике и классификации этих новообразований возникают серьезные трудности, обусловленные многообразием вариантов строения как доброкачественных, так и злокачественных новообразований, значительным морфологическим сходством опухолей разного гистогенеза.

Таким образом, мезенхимальные опухоли могут развиваться из фиброзной, жировой, мышечной тканей, кровеносных и лимфатических сосудов, синовиальной и мезотелиальной тканей и костей; они могут быть доброкачественными и злокачественными. Основные разновидности новообразований этой группы приведены ниже.

Номенклатура (разновидности) мезенхимальных опухолей

1. Опухоли соединительной (фиброзной) ткани.
 - 1.1. Доброкачественные:
 - фиброма;
 - дерматофиброма (гистиоцитома).
 - 1.2. Злокачественные:
 - фибросаркома;
 - злокачественная гистиоцитома.
2. Опухоли из жировой ткани.
 - 2.1. Доброкачественные:
 - липома;
 - гибернома.
 - 2.2. Злокачественные:
 - липосаркома;
 - злокачественная гибернома.
3. Опухоли из мышечной ткани (из гладкой и поперечно-полосатой).
 - 3.1. Доброкачественные из гладких мышц:
 - лейомиома.
 - 3.2. Доброкачественные из поперечно-полосатой мышечной ткани:
 - рабдомиома.
 - 3.3. Злокачественные из гладких мышц:
 - лейомиосаркома.
 - 3.4. Злокачественные из поперечно-полосатой мышечной ткани:
 - рабдомиосаркома.
4. Опухоли кровеносных и лимфатических сосудов.
 - 4.1. Доброкачественные:
 - гем(лимф)ангиома;
 - гемангиоперицитома;
 - гломус-ангиома.
 - 4.2. Злокачественные:
 - гем(лимф)ангиоэндотелиома;
 - злокачественная гемангиоперицитома.

5. Опухоли синовиальных тканей.
 - 5.1. Доброкачественные:
 - доброкачественная синовиома.
 - 5.2. Злокачественные:
 - злокачественная синовиома.
6. Опухоли мезотелиальной ткани.
 - 6.1. Доброкачественные:
 - доброкачественная мезотелиома.
 - 6.2. Злокачественные:
 - злокачественная мезотелиома.
7. Опухоли костной и хрящевой ткани.
 - 7.1. Доброкачественные:
 - остеома;
 - доброкачественная остеобластома;
 - хондрома.
 - 7.2. Злокачественные:
 - остеосаркома;
 - хондросаркома.

6.7.1. Доброкачественные мезенхимальные опухоли

Для этих новообразований можно выделить два групповых признака:

- ▶ доброкачественные опухоли крайне редко подвергаются малигнизации;
- ▶ при некоторых разновидностях доброкачественных мезенхимальных опухолей (например, из элементов фиброзной ткани, сосудов или нервной ткани) трудно определить границу между паренхимой и ее стромой.

Фиброма – опухоль из волокнистой (фиброзной) соединительной ткани. Локализация опухоли разнообразная, но чаще всего встречается в коже, матке (в сочетании с пролиферацией мышечных клеток), молочной железе.

На коже фиброма иногда «сидит» на ножке. При локализации на основании черепа, в спинномозговом канале или в глазнице опухоль может вызывать серьезные нарушения.

Фиброма представляет собой узел дифференцированной соединительной ткани, пучки волокон расположены в разных направлениях, сосуды распределены неравномерно. Различают два вида фибром: а) плотную, с преобладанием коллагеновых волокон над клетками; б) мягкую, состоящую из рыхлой соединительной ткани с большим числом клеток типа фибробластов и фиброцитов.

Десмоид – своеобразная разновидность фибромы, локализующаяся чаще всего на передней стенке живота. Опухоль развивается обычно из влагалища прямой мышцы живота, реже – из других мышц. Десмоид построен по типу твердой фибромы, без четких границ с окружающими тканями, проявляет склонность к инфильтрирующему росту. После удаления иногда рецидивирует, встречается главным образом у женщин, отличается медленным ростом, однако во время беременности и в случаях травмы рост опухоли ускоряется.

Другой разновидностью фибромы является **дерматофиброма** (гистиоцитомы). Эта опухоль имеет вид небольшого узла, на разрезе желтого или бурого цвета. Встречается чаще всего на коже ног. Гистологически состоит из множества капилляров, между которыми располагается соединительная ткань в виде ритмичных структур, содержащая клетки типа фибробластов. Характерны крупные многоядерные гигантские клетки, содержащие липиды и гемосидерин (клетки Тутона). В зависимости от преобладания в клетках липидов или гемосидерина выделяют липидную, сидерофильческую и смешанную формы.

Липома (жировик) – единичная или множественная опухоль из жировой ткани, имеет вид узла (узлов). Липома встречается везде, где имеется жировая ткань: подкожная жировая клетчатка туловища, шеи (жирная шея – синдром Маделунга), сальник, забрюшинная клетчатка. Однако в редких случаях липома может быть гетеротопического характера, когда она возникает в местах, где в норме жировая клетчатка отсутствует (печень, матка, стенка кишки).

Липома построена из жировых долек неправильной формы, неодинаковых размеров, характеризуется наличием клеток с несколькими каплями жира (липобласты). Опухоль окружена фиброзной капсулой, которая внедряется тонкими перемычками между жировыми дольками, в опухоли много сосудов. Цвет опухоли на разрезе зависит от возраста больного: у детей – он светло-желтоватый, у взрослых – желтый. Иногда липома не имеет четких границ и инфильтрирует мышечную ткань, вызывая атрофию мышц (внутримышечная, или инфильтрирующая, липома). Узлы липомы могут быть болезненными (болезнь Деркума).

Липома, богатая стромой с большим количеством соединительной ткани, обладает более плотной консистенцией и носит название **фибролипомы**. Липомы могут быть множественными, иногда симметрично расположенными. Описаны липомы с диффузным характером роста или представляющие собой ветвистые разрастания, чаще всего в полости суставов (*lipoma arborescens*). Автономность опухолевого роста липомы проявляется в том, что она не теряет своего жира даже при общем значительном похудании человека.

Иногда липома имеет бурый цвет и состоит из клеток пенистого вида с большим количеством жировых капель, такой жир напоминает жировую железу животных, выпадающих в зимнюю спячку, поэтому эта разновидность липом носит название *гибернамы* (*hibernus* – зимний).

Лейомиома – опухоль из гладких мышц, она является наиболее распространенной разновидностью доброкачественных мезенхимальных опухолей, встречается в матке, желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре, коже, гениталиях.

Опухоль представляет собой четко отграниченный, плотный узел, размеры которого нередко достигают 30 см и более. Часто узлы бывают множественными или формируются конгломераты узлов.

Микроскопически лейомиома состоит из пучков гладких мышечных клеток веретенообразной формы, которые расположены хаотично, строма образована прослойками соединительной ткани, в которой проходят кровеносные и лимфатические сосуды. Если строма развита избыточно, опухоль называют **фибромиомой**. Для лейомиомы характерны вторичные изменения в виде некроза, образования кист, гиалиноза.

Наибольшее клиническое значение имеет лейомиома (фибромиома) матки, она может встречаться во всех слоях органа (субмукозно, интрамурально, субсерозно). Важное значение с клинической точки зрения имеют субмукозные узлы лейомиомы, поскольку часто вызывают маточные кровотечения. Интрамуральные узлы опухоли протекают бессимптомно; при субсерозном расположении – могут сдавливать близлежащие органы (мочеточники).

Рабдомиома – редкая доброкачественная опухоль из поперечно-полосатой мышечной ткани. Локализуется в мышцах конечностей, чаще наблюдается в детском возрасте, может возникать на почве нарушения развития ткани и сочетаться с другими пороками развития (рабдомиомы миокарда, возникающие при нарушениях развития головного мозга – *туберозный склероз*.)

Макроскопически рабдомиомы представляют собой узлы небольшого размера (иногда диаметр их может достигать 10–15 см) серовато-белого цвета. Микроскопически опухоль состоит из полиморфных клеток, основная масса которых схожа с миобластами и мышечными волокнами, имеющими форму волокна или крупных веретенообразных клеток со светлыми ядрами.

Ангиомы – доброкачественные сосудистые опухоли. Они копируют в своем строении разные сосуды организма или же представляют собой производные клеток, образующих специальные структуры (ангиоперипиты) – *глумусные опухоли, ангиолейомиомы*.

В возникновении сосудистых опухолей важное значение имеют тканевые пороки развития (дисэмбриоплазии): гамартии и хористии. *Гамартия* (ошибка, неправильность) – неправильное соотношение тканей, сопровождающееся опухолевидным разрастанием, *хористии* – смещение клеток и тканей, которые обнаруживаются под микроскопом.

Гемангиомы – собирательный термин, включающий в себя несколько разновидностей сосудистых новообразований бластоматозного и дисэмбриопластического характера.

Доброкачественная гемангиоэндотелиома наблюдается в раннем детском возрасте, главным образом в коже и подкожной клетчатке области головы и шеи. Это четко ограниченное образование, микроскопически состоящее из солидных скоплений эндотелиальных клеток, комплексы которых окружены нежными аргирофильными волокнами. Количество оформленных капилляров незначительно, их можно видеть лишь в некоторых участках.

Капиллярная гемангиома – доброкачественное новообразование, основную массу которого составляют сосуды капиллярного типа, располагающиеся в многоклеточной или фиброзной строме. Опухоль чаще наблюдается у детей, локализуется в коже, реже – в слизистых оболочках полости рта, по ходу желудочно-кишечного тракта, а также в печени. Особенно часто поражается кожа лица вблизи естественных отверстий. Макроскопически в коже опухоль выглядит как дольчатый узел с гладкой или бугристой поверхностью, часто с сосочковыми выростами, цвет ее ярко-красный или синюшный. Микроскопическое строение довольно пестрое и представлено эндотелиальными трубочками, стенки которых состоят из 1–2 слоев клеток, расположенных на базальной мембране. Сосудистые просветы могут быть как узкими, так и широкими, встречаются участки кавернозного строения, очаги склероза.

Кавернозная гемангиома – образование, состоящее из сосудистых полостей типа синусоидов различной величины и формы, сообщающихся друг с другом. Локализуется в печени, коже, реже – в мозге, губчатых костях, мышцах, желудочно-кишечном тракте. Опухоль отличается доброкачественным течением, не рецидивирует. Макроскопически выглядит как узел сине-багрового цвета, на разрезе губчатого строения. Микроскопически сосудистые полости выстланы одним слоем уплощенных эндотелиальных клеток и разделены соединительнотканьными прослойками различной толщины.

Термином **кавернозная ангиома** обозначают разные процессы, не только собственно опухоли, но и пороки развития, телеангиэктазии.

Венозная ангиома – доброкачественная опухоль, имеет вид узловатого образования. Микроскопически состоит из полостей, разделенных толстыми перегородками, в которых кроме коллагеновых волокон

встречаются пучки гладких мышц, местами образующих структуры, напоминающие мышечную оболочку вены.

Доброкачественная гемангиоперицитом характеризуется тем, что в ней наряду с образованием сосудов происходит пролиферация периваскулярных клеток (пероциты), формирующих особые структуры в виде околососудистых муфт и клубков. Опухоль встречается редко, может возникать в любом возрасте, чаще у детей, обычно имеет доброкачественное течение, иногда рецидивирует (как правило, через длительный срок после операции). Локализуется чаще в коже, реже – в толще мягких тканей конечностей и туловища, сальнике.

Гломус-ангиома (синонимы: опухоль Баре – Массона, гломусная опухоль, ангионеврома, опухоль миоартериального гломуса) наблюдается чаще у молодых людей, без различия пола, локализуется в кистях и стопах, чаще в зоне ногтевого ложа. Гораздо реже опухоль поражает кожу голени, бедра, лица, туловища, а также желудок. Макроскопически представляет собой узелок диаметром 0,3–0,8 см (редко больше) мягкой консистенции, серо-розового цвета, располагающийся в глубине дермы. Микроскопически опухоль состоит из мелких, часто щелевидных, иногда синусоидного вида сосудов, выстланных эндотелием и окруженных муфтами из эпителиоидных клеток, напоминающих гломусные клетки, входящие в состав кожных гемогломусов. Опухоль имеет нервные стволы, нервные волокна располагаются между эпителиоидными клетками.

Лимфангиома – развивается из лимфатических сосудов, разрастающихся в разных направлениях и образующих узел или диффузное утолщение органа (в языке макроглоссия, в губе – макрохейлия). На разрезе опухоли видны полости разной величины, содержащие лимфу.

Доброкачественная синовиома возникает из синовиальных элементов сухожильных влагалищ и сухожилий. Опухоль построена из полиморфных крупных клеток, располагающихся в виде альвеол и многоядерных гигантских клеток (*гигантома*). Между клетками проходят пучки соединительнотканых, нередко гиалинизированных волокон, сосудов мало. В центральной части опухоли встречаются ксантомные клетки.

Доброкачественная мезотелиома – опухоль из мезотелиальной ткани. Обычно опухоль представлена плотным узлом в серозных оболочках (плевре, брюшине, перикарде). По строению она подобна фиброме (фиброзная мезотелиома).

Среди опухолей костей различают костеобразующие и хрящеобразующие. Доброкачественными костеобразующими опухолями являются остеома и доброкачественная остеобластома; доброкачественными хрящеобразующими – хондрома и доброкачественная хондробластома.

Остеома – доброкачественная опухоль костной ткани, может развиваться как в трубчатых, так и плоских (чаще) костях. Излюбленная локализация – кости черепа. Внекостная остеома развивается в языке и молочной железе.

Различают губчатую и компактную остеомы. *Губчатая остеома* построена из беспорядочно расположенных костных балочек, между которыми разрастается волокнистая соединительная ткань. *Компактная остеома* представляет собой массив костной ткани, лишенный обычной остеонидной структуры.

Доброкачественная остеобластома состоит из анастомозирующих мелких остеонидных и частично обызвествленных костных балок (*остеонид-остеома*), между которыми много сосудов и клеточно-волокнистой ткани с многоядерными остеокластами.

Остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз) – доброкачественная опухоль в виде грибовидного отростка, соединенного ножкой с подлежащим метафизом. Головка этого грибовидного образования покрыта хрящом. Остеохондрома бывает одиночной и множественной. Последний вариант относится к множественному наследственному экзостозу, который наследуется по аутосомно-доминантному типу. Считается, что одиночная хондрома возникает из-за смещения боковой порции ростковой зоны, которая затем пролиферирует в косом направлении по отношению к оси кости. Остеохондрома обычно растет от метафиза, локализуясь рядом с ростковой пластинкой длинных трубчатых костей. Реже опухоль развивается из костей таза, лопаток, ребер.

Хондрома – доброкачественная опухоль, возникающая из гиалинового хряща. Она плотная, построена из беспорядочно расположенных клеток гиалинового хряща, заключенных в основное вещество. Хондромы в зависимости от локализации разделяют на экхондромы и энхондромы. В тех случаях, когда хондрома локализуется в периферических отделах кости, ее называют *экхондромой*, при локализации в центральных отделах – *энхондромой*.

6.7.2. Злокачественные опухоли мезенхимальной ткани

Злокачественные мезенхимальные опухоли состоят из незрелых клеток, производных мезенхимы. Все опухоли этой группы отличаются клеточным атипизмом, иногда выраженным в такой степени, что установить гистогенез опухоли не представляется возможным. В таких случаях помогает использование современных морфологических методов (электронная микроскопия, иммуногистохимия).

Злокачественную мезенхимальную опухоль обозначают термином **саркома** (от греч. *sarcos* – мясо), на разрезе она напоминает рыбье мясо.

Для саркомы характерны гематогенные метастазы. При наличии саркомы любой локализации ее метастазы попадают в первую очередь в легкие, исключение составляет саркома органов брюшной полости, первые метастазы которой образуются в печени.

Рост саркомы инфильтрирующий, с обширной деструкцией окружающих тканей. Саркомы развиваются в любом возрасте, но наиболее часто в молодом.

В зависимости от исходной ткани различают следующие виды сарком: фибросаркома (из соединительной ткани), лейомиосаркома (из гладкомышечной ткани) и т.д. Среди сарком самой частой является липосаркома.

Липосаркома обычно развивается не из липом, а сразу как таковая из неизменной жировой ткани. Эта опухоль локализуется преимущественно в жировой клетчатке бедер. Как правило, бывает одиночной, растет относительно медленно и может достигать больших размеров, иногда долго не метастазирует.

Липосаркомы различаются по степени дифференцировки опухолевых клеток. Для высокодифференцированных форм характерно преобладание в неинвазивных комплексах липоцитов со слабо выраженным атипизмом и полиморфизмом ядер. Что касается низкодифференцированных разновидностей, то их существует несколько: а) миксоидная – с выраженным ослизнением стромы; б) круглоклеточная; в) полиморфноклеточная.

Фибросаркома – злокачественная опухоль (рис. 61 на цв. вкл.) волокнистой (фиброзной) соединительной ткани. Локализуется чаще на плече и бедре. В одних случаях она отграничена, в других – границы стерты и опухоль инфильтрирует мягкие ткани. Различают дифференцированную и низкодифференцированную фибросаркомы.

Дифференцированная фибросаркома имеет клеточно-волокнистое строение, причем волокнистый компонент преобладает над клеточным.

Низкодифференцированная фибросаркома состоит из незрелых полиморфных клеток с обилием митозов.

Лейомиосаркома – злокачественная опухоль из гладких мышц, локализуется в тех же областях, где и лейомиома. Опухоль рецидивирует и дает гематогенные метастазы. Микроскопически выявляется выраженная анаплазия опухолевых клеток, они весьма полиморфны, некоторые из них достигают гигантских размеров, нередко многоядерные симпласты. Митотическая активность высокая.

Основными принципами классификации сарком являются:

➤ гистогенетический, в зависимости от исходной ткани. Как указывалось ранее, различают следующие виды сарком: липосаркома, фибросаркома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома и т.д.;

➤ система TNM, отражающая стадии прорастания и распространения опухоли.

В последнем варианте системы TNM (ВОЗ, 2002 г.) сарком мягких тканей используют две группы гистопатологической градации степени злокачественности – низкая (G_1) и высокая (G_2 и G_3). Система градации степени злокачественности сарком определяется количественно путем подсчета баллов. Так, для сарком с G_1 общий балл равен 2–3; G_2 – 4–5 и G_3 – 6–8 баллов.

Баллы для установления грейда (G) определяются путем оценки.

А. Дифференцировка опухоли:

1 балл – саркомы, гистологически напоминающие нормальную (исходную) ткань взрослого человека (например, лейомиосаркома низкой степени злокачественности);

2 балла – саркомы, гистологическое типирование которых относительно определено (миксоидная липосаркома);

3 балла – эмбриональные и недифференцированные саркомы, саркомы сомнительного типа и происхождения (PNET, синовиальная саркома).

Б. Число митозов:

1 балл – присваивается, если число митозов составляет от 0 до 9 на 10 полей зрения большого увеличения микроскопа;

2 балла – 10–19 митозов на 10 полей зрения;

3 балла – 20 и более митозов на 10 полей зрения.

В. Некрозы опухоли:

0 баллов – нет некрозов;

1 балл – площадь некроза в опухоли менее 50%;

2 балла – площадь некроза в опухоли 50% и более.

Г. Суммарная гистологическая градация:

G_1 – общий балл 2–3,

G_2 – общий балл 4–5,

G_3 – общий балл 6–8.

В приведенной выше схеме в отличие от ранее использовавшейся точность опухоли и полиморфизм клеточных элементов не учитываются.

TNM классификация сарком мягких тканей. Первичная опухоль (T):

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль до 5 см в наибольшем измерении:

T1a – поверхностная опухоль;

T1b – глубокая опухоль;

T2 – опухоль более 5 см в наибольшем измерении:

T2a – поверхностная опухоль;

T2b – глубокая опухоль.

Региональные метастазы (N):

NX – региональные метастазы не могут быть установлены;

N0 – нет региональных метастазов;

N1 – наличие региональных метастазов.

Отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – наличие отдаленных метастазов.

Приведенная подробная классификация сарком мягких тканей, как и другие классификации опухолей, является основой лечебной практики, поскольку врачу-онкологу необходима точная информация о топике опухоли, ее точных размерах, взаимоотношении с нервами и сосудами и, естественно, гистологическом варианте с обязательной оценкой степени злокачественности и уровня дифференцировки (грейд).

6.8. Опухоли меланинообразующей ткани

Меланинообразующие клетки носят название *меланоцитов*. *Меланин* – пигмент буровато-черного цвета, окрашивающий кожу, волосы, радужную оболочку глаз. Синтез его происходит в меланоцитах, в специализированных органеллах – меланосомах. Меланоциты – клетки нейрогенного происхождения, которые находятся в базальном слое эпидермиса, дерме, сетчатке и радужной оболочке глаз, в мягкой мозговой оболочке. Меланоциты образуются из меланобластов, которые мигрируют из нервного гребешка в процессе развития зародыша.

Меланоциты могут быть источником опухолеподобных образований, называемых невусами, и истинных опухолей – меланом.

Основным гистохимическим методом для идентификации меланина является аргентаффинная реакция, основанная на способности меланина восстанавливать аммиачный раствор серебра нитрата до металлического серебра (метод Массона – Фонтаны). Гистохимическое выявление меланина имеет большое практическое значение в диагностике опухолей из меланинообразующей ткани.

Невусы – образования, возникающие из меланоцитов эпидермиса или дермы в виде коричневых пятен различной величины и оттенков, появляющиеся в любой области кожи.

Невоклеточный невус (родинка) – это маленькая, рыжевато-коричневая, однородно пигментированная плотная папула. Образование, как правило, менее 6 мм в диаметре, имеет хорошо очерченные закругленные границы. Существует большое количество клинических и гистологических типов невоклеточного невуса. Ниже будут приведены главные из них.

Врожденный невус – невус имеется уже при рождении. Гистологически он идентичен обычному (приобретенному) невусу.

Голубой невус – синеватый или темный узелок. Гистологически построен из вытянутых меланоцитов с веретенообразными отростками (дендритами), невоциты заполнены меланином. Эти невусы располагаются в дерме, преимущественно на коже предплечий и кистей рук, чаще у женщин.

Галоневус (болезнь Саттона) – располагается на коже туловища, окружен депигментированной зоной (ореол, нимб). Гнезда невусных клеток могут быть обнаружены в верхней зоне дермы, выражен иммунный ответ на невоциты и нормальные меланоциты (невусные клетки окружены лимфоидным инфильтратом).

Эпителиоидный, или веретеночлещный, невус локализуется на лице, преимущественно у детей (ювенильный невус Спитца), состоит из веретеночлещных и эпителиоидных клеток со светлой цитоплазмой. Меланин присутствует в минимальном количестве или отсутствует вообще. Митозы иногда отсутствуют, но изредка бывают довольно многочисленными. Веретеночлещные клетки часто расположены в виде пучков, перпендикулярно к эпидермису. Характерным признаком для эпителиоидного типа опухоли является наличие многоядерных клеток неправильной формы. Гистологически веретеночлещный невус иногда сложно отличить от злокачественной меланомы.

Пограничный невус представлен гнездами невусных клеток на границе эпидермиса и дермы.

Дермальный (внутридермальный) невус встречается наиболее часто, состоит из гнезд и тяжей невусных клеток, которые располагаются только в дерме (см. рис. 16 на цв. вкл.).

Сложный невус имеет черты как пограничного, так и внутридермального невуса.

Диспластический невус характеризуется наличием крупных сливных интрадермальных гнезд невусных клеток, сами клетки имеют признаки атипии. Этот невус является потенциальным предшественником злокачественной меланомы.

Злокачественная меланома – это относительно широко распространенная опухоль. У большей части больных она возникает на коже, хотя могут поражаться слизистые оболочки полости рта, половых органов, заднего прохода и пищевода. Особенно часто опухоль развивается в сосудистой оболочке глаза, изредка ее обнаруживают в оболочках головного мозга и слизистых оболочках мочевых и желчевыводящих путей.

Важную роль в возникновении злокачественной меланомы кожи играет солнечный свет (энергия). Подтверждением этого является излюбленная локализация опухоли: у мужчин она часто развивается

в коже верхней части спины, у женщин – на спине и ногах. Люди со светлой кожей больше подвержены риску развития меланомы, чем с темной кожей.

В основе трактовки строения злокачественной меланомы лежит концепция радиального и вертикального роста. Радиальный рост указывает на тенденцию опухолевых клеток к горизонтальному распространению в эпидермальных и поверхностных дермальных слоях. Такой рост нередко занимает длительный промежуток времени. Крайне важно понимать, что в ходе такого роста (т.е. определенного промежутка времени) клетки меланомы не обнаруживают способности к метастазированию. Со временем радиальный рост меняется на вертикальный в виде экспансивно увеличивающейся массы, и ткань меланомы устремляется в более глубокие слои. В этой массе клетки остаются на стадии низкой дифференцировки и по мере их распространения в сетчатый слой дермы приобретают все более мелкие размеры. Именно в этот период формируются клоны опухолевых клеток, обладающие метастатическим потенциалом.

Вероятность метастазирования меланомы может быть предсказана с помощью простого измерения (в миллиметрах) глубины инвазии, которая определяется по толщине зоны вертикального роста, начинающейся сразу под зернистым слоем эпидермиса.

После удаления меланомы врач-патологоанатом оценивает степень распространения опухоли по трем гистологическим критериям:

1. Толщина опухоли (по Breslow) в мм в наибольшем разрезе:

pT1 – опухоль толщиной до 0,75 мм;

pT2 – до 1,5 мм;

pT3 – до 4 мм;

pT4 – толщиной более 4 мм.

2. Уровень инвазии (по Clark):

I уровень инвазии – меланома *in situ* (рост опухоли в пределах эпидермиса);

II уровень инвазии – опухоль, инфильтрирующая сосочковый слой дермы;

III уровень инвазии – опухоль, инфильтрирующая границу сосочкового и ретикулярного слоев дермы;

IV уровень инвазии – опухоль, инфильтрирующая ретикулярный слой дермы;

V уровень инвазии – опухоль, инфильтрирующая подкожно-жировую клетчатку.

3. Наличие или отсутствие сателлитов в пределах 2 см от первичной опухоли.

Как правило, гистологически клетки меланомы имеют значительно более крупные размеры (рис. 62 на цв. вкл.), чем элементы невуса. Они обладают большими ядрами с неровными контурами и маргинально расположенным под ядерной мембраной хроматином, а также четко определяющимися эозинофильными ядрышками. Указанные клетки формируют солидные гнезда, растут мелкими группами или поодиночке. Все это происходит во всех слоях эпидермиса или в дерме.

Важным прогностическим показателем принято считать количество фигур митоза, определяемых среди опухолевых клеток, а также уровень лимфоцитарной инфильтрации стромы и паренхимы опухоли.

6.9. Опухоли центральной нервной системы

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) характеризуются чрезвычайным разнообразием гистологических форм, поскольку развиваются из элементов различных тканей, а также беспрепятственным и часто инфильтративным ростом в тканях головного и спинного мозга. Рост опухолей в полости черепа и позвоночного канала приводит к разрушению жизненно важных структур, что свидетельствует о клинической злокачественности всех без исключения новообразований ЦНС.

Из общего числа первичных новообразований на долю опухолей ЦНС приходится около 10%. В детском возрасте по частоте они занимают 2-е место после лейкозов.

Все опухоли и опухолеподобные процессы ЦНС разделены на семь групп:

- 1) нейроэпителиальные опухоли;
- 2) опухоли черепных и спинномозговых нервов;
- 3) менингососудистые опухоли (менинготелиальные и мезенхимальные неменинготелиальные, первичные меланоцитарные и опухоли неизвестного гистогенеза);
- 4) лимфомы и гемопозитические опухоли;
- 5) герминоклеточные опухоли;
- 6) опухоли сельлярной области;
- 7) метастатические опухоли.

6.9.1. Нейроэпителиальные (нейроэктодермальные) опухоли

Среди указанных групп опухолей самой частой является группа *нейроэпителиальных (нейроэктодермальных) опухолей*, которые являются основными новообразованиями ЦНС во всех возрастах. Большинство этих опухолей имеет дизонтогенетическое происхождение, поскольку возникают в области тканевых пороков (очаги гетеротопий

нервных и глиальных, эндимальных клеток в белом веществе больших полушарий и мозжечка, субэндимальные отделы вентрикулярной системы).

Все нейроэпителиальные опухоли (доброкачественные и злокачественные) обладают инфильтрирующим ростом, т.е. не имеют капсулы, вследствие чего приходится их удалять в пределах здоровых тканей.

Нейроэпителиальные опухоли имеют четыре степени злокачественности (Grade), определение которых крайне важно для выбора метода лечения и прогноза: G_1 – доброкачественные опухоли; G_2 – дедифференцированные опухоли; G_3 – анапластические; G_4 – злокачественные.

Степень злокачественности устанавливается на основании сочетания четырех морфологических признаков: наличия клеточного полиморфизма, некрозов, фигур митотического деления клеток и пролиферирующих кровеносных сосудов.

Как правило, злокачественные нейроэпителиальные опухоли метастазируют в пределах черепа по ходу тока ликвора. Клетки опухолевой ткани образуют своеобразные гистологические структуры, которые имеют ведущее значение в диагностике этой группы новообразований. К ним (структурам) относятся: 1) истинные розетки (рис. 63 на цв. вкл.) – псевдожелезистые структуры с наличием просвета в центре; 2) псевдорозетки вокруг кровеносных сосудов; псевдорозетки Хоммера – Райта, центры которых представлены отростками опухолевых клеток (рис. 64 на цв. вкл.); 3) истинные палисады – своеобразные ритмичные структуры (ряды) опухолевых клеток (рис. 65 на цв. вкл.); 4) псевдопалисады – линейные разрастания клеток вокруг очагов некрозов.

Выделяют девять подгрупп нейроэпителиальных опухолей:

- астроцитарные;
- олигодендроглиальные;
- эндимарные;
- смешанные глиомы;
- сосудистого сплетения;
- нейроэпителиальные неизвестного происхождения;
- смешанные нейронально-глиальные;
- пинеальные;
- эмбриональные.

Наиболее часто встречаются глиальные опухоли (глиомы – астроцитарные и олигодендроглиальные). В свою очередь классификация глиальных опухолей основана на выявлении преимущественного типа глиальных клеток. Примесь других неопластических клеточных элементов встречается достаточно часто и, за исключением выраженных случаев, не должна служить основанием для диагноза «смешанная глиома».

Астроцитарные опухоли. Составляют около 40% всех новообразований ЦНС. Они разнообразны по морфологическому строению и биологическому поведению, их можно разделить на две подгруппы. В первую входят астроцитомы (фибрилярная, протоплазматическая и гемистоцитарная), анапластическая астроцитомы и глиобластома. Для опухолей этой подгруппы характерны инфильтративный рост и тесная взаимосвязь, отражающая последовательные этапы опухолевой трансформации. В противоположность первой подгруппе представители опухолей второй подгруппы (пилоцитарная астроцитомы, плеоморфная ксантоастроцитомы и субэпендимарная гигантоклеточная астроцитомы) растут преимущественно экспансивно и имеют относительно благоприятный прогноз.

Макроскопически астроцитомы в большинстве случаев плохо отграничены от окружающей ткани, желто-белого цвета, гомогенные (рис. 66 на цв. вкл.). Могут выявляться одиночные или множественные кисты, заполненные прозрачной жидкостью.

Инфильтративный рост ведет к увеличению и деформации, но не к деструкции пораженных анатомических структур.

Микроскопически границы астроцитом также определяются с трудом, часто обнаруживаются нормальные нейроны, захваченные инфильтративно растущей опухолью. Размеры, выраженность и расположение отростков, количество цитоплазматических глиальных филаментов неопластических астроцитов могут сильно варьировать; митозы отсутствуют.

Названия вариантов астроцитом указывают на их преимущественный клеточный состав. Примесь других опухолевых астроцитов – обычное явление.

Дифференцированные астроцитомы растут медленно и относятся преимущественно к опухолям 2-й степени злокачественности, очень редко 1-й. При неполной хирургической резекции они обычно рецидивируют. Подобные новообразования, особенно гемистоцитарный вариант, склонны малигнизироваться с переходом в анапластическую астроцитомы, иногда глиобластома.

Фибриллярная астроцитомы является наиболее частым вариантом этой группы опухолей ЦНС. Ее клеточная плотность может быть низкой или умеренной; ядра клеток гиперхромные, овальной или неправильной формы. На срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, цитоплазма опухолевых астроцитов бледно-розовая и плохо различима. Многочисленные клеточные отростки образуют фибриллярный матрикс, местами с микрокистами. При окраске специальным красителем (фосфорно-вольфрамовокислый гематоксилин – ФВКГ) выявляются многочисленные цитоплазматические фибриллы. Цитоплазма

и отростки клеток иммунопозитивны с антителами к кислому глиальному фибриллярному белку (КГФБ), S100-протеину и виментину; ядра клеток – к S100-протеину.

Гемистоцитарная астроцитома представлена гемистоцитарными (макроцитарными) опухолевыми клетками, имеющими выраженную эозинофильную цитоплазму, угловатую форму и короткие отростки, которые образуют фибриллярную межклеточную сеть.

Эпендимарная гигантоклеточная астроцитома – внутрижелудочковая опухоль, растущая в стенках боковых желудочков и состоящая из крупных, пухлых клеток. Она часто располагается в области головки хвостатого ядра и может закрывать отверстие Монро, вызывая нарушения ликвородинамики. Опухоль имеет четкие границы и обычно кальцифицирована. В большинстве случаев она является компонентом туберозного склероза.

Глиобластома – злокачественная опухоль астроцитарного происхождения. Обычно встречается в возрасте 50–60 лет. Чаще локализуется в области больших полушарий головного мозга. Макроскопически представляет собой пестрый узел за счет участков желтого и красного цвета (рис. 67 на цв. вкл.). В ряде случаев напоминает очаг кровоизлияния. Микроскопически опухоль состоит из полиморфных клеток с большим количеством митозов, очагов некроза и псевдопалисадов. Рост опухоли сопровождается выраженным ангиогенезом в виде почкующихся эндотелиальных клеток с образованием мелких кровеносных сосудов и клеточных тяжей (рис. 68 на цв. вкл.). Метастазирует интракраниально.

Олигодендроглиальные опухоли. Олигодендроглиома – новообразование, состоящее преимущественно из опухолевых олигодендроцитов. Это относительно редкая глиома, ее удельный вес составляет 5% всех глиальных опухолей ЦНС. Локализуется преимущественно в белом веществе полушарий и базальных ганглиях, часто прорастая в кору, реже опухоль встречается в спинном мозге и структурах задней черепной ямки.

Микроскопически большинство олигодендроглиом умеренно- или густоклеточные, опухолевые клетки мономорфные с артефициально набухшей прозрачной цитоплазмой (из-за фиксации в формалине), окружающей округлые ядра с мелкодисперсным хроматином. Характерна выраженная васкуляризация опухолевой ткани, причем мелкие множественные сосуды имеют угло- и аркообразную форму. Важными диагностическими признаками являются также вторичные структуры, образующиеся в результате роста опухоли в кору больших полушарий: гнездные скопления клеток вокруг нейронов (опухолевый сателлитоз), субпиальная и периваскулярная агрегация клеток, реже – палисады. Митозы отсутствуют, часто обнаруживается очаговый кальциноз в периферических отделах опухоли и перитуморозной зоне. Опухоль может содержать множественные микрокисты или иметь дольковое строение.

Олигодендроглиомы клинически часто проявляются симптоматической эпилепсией. Трансформация в анапластическую форму встречается гораздо реже, чем у астроцитом. Олигодендроглиома растет медленно и относится к опухолям 2-й степени злокачественности.

Анапластическая олигодендроглиома характеризуется очаговой или диффузной анаплазией, наличием митозов, сосудистой пролиферации и некрозов. Эта форма опухоли имеет 3-ю степень злокачественности.

Эпендимарные опухоли. **Эпендимомы** встречаются в основном у детей и растут преимущественно внутри 4-го желудочка (рис. 69 на цв. вкл.) с возможным распространением через отверстия нижнего угла и боковых карманов ромбовидной ямки в субарахноидальное пространство. В боковых желудочках эпендимомы наблюдаются реже и, как правило, поражают только перивентрикулярные отделы. Эпендимомы спинного мозга чаще обнаруживаются у взрослых и локализуются в пояснично-крестцовом отделе. Считается, что они происходят из эпендиоцитов и субэпендимарных клеток, окружающих желудочки головного мозга и центральный канал спинного мозга, а также из эпендимарных клеток концевой нити (*filum terminale*) спинного мозга.

Микроскопически опухоль умеренно клеточная, с низкой митотической активностью. Основные гистологические признаки – эпендимарные и периваскулярные розетки. **Эпендимарные (истинные) розетки** состоят из концентрически расположенных клеток, отростки которых формируют центрально расположенный канал. **Периваскулярные розетки (псевдорозетки)** образованы клетками, отростки которых прикрепляются к стенке сосуда. Псевдорозетки выявляются чаще, но большей диагностической ценностью является обнаружение истинных розеток. Эпендимомы растут медленно, относятся к опухолям 2-й степени злокачественности.

Анапластическая малигнизированная эпендимома – опухоль с гистологическими признаками анаплазии, могут наблюдаться распространенные некрозы. При прогрессировании опухоли исчезают типичные признаки (эпендимарные и периваскулярные розетки). Этот тип опухоли относится к 3-й степени злокачественности.

Анапластическую эпендимома следует отличать от **эпендимобластомы** – редкой эмбриональной опухоли с малодифференцированными клетками, которые образуют эпендимобластические розетки.

Опухоли сосудистого сплетения. В эту группу отнесены опухоли из эпителия сосудистых сплетений желудочков головного мозга. Это редкие опухоли, их удельный вес не превышает 2% всех интракраниальных опухолей.

Наиболее частой опухолью сосудистого сплетения является **папиллома (хориоидпапиллома)** – доброкачественная эпителиальная

опухоль. У взрослых она локализуется преимущественно в 4-м желудочке, у детей – супратенториально в области перехода тел боковых желудочков в нижние рога.

Макроскопически опухоль имеет нежно-ворсинчатый вид, растет преимущественно интравентрикулярно.

Микроскопически опухоль состоит из васкуляризированных соединительнотканых папиллярных структур (рис. 70 на цв. вкл.), покрытых однорядным или многорядным кубическим и цилиндрическим эпителием, расположенным на базальной мембране.

Хориоидпапиллома обладает медленным ростом, может вызывать развитие внутренней гидроцефалии из-за обструкции ликворных путей или продукции избыточного количества ликвора.

Карцинома сосудистого сплетения (хориоидкарцинома) – опухоль сосудистого сплетения с гистологическими признаками анаплазии, исчезновением папиллярного строения и появлением переходных структур в виде клеточных пластов. Как и всякой другой злокачественной опухоли, хориоидкарциноме свойственен инфильтративный рост и метастазирование (по ликворным путям). Опухоль относится к 3-й степени злокачественности.

Эмбриональные нейроэктодермальные опухоли (ЭНО). Встречаются преимущественно у детей 8–10 лет. Сам термин ЭНО еще не означает, что клетки этих опухолей совершенно идентичны незрелым эмбриональным клеткам развивающейся нервной системы эмбриона и плода. Считается, что ЭНО возникают в результате злокачественной трансформации незрелых малодифференцированных нейроэктодермальных клеток. Общими признаками ЭНО являются: а) сходная гистологическая структура (преобладают малодифференцированные клетки с высокой митотической активностью, характерны очаговые колликативные некрозы); б) агрессивное биологическое поведение с быстрым ростом, рецидивы, прорастание в мозговые оболочки, метастазирование по ликворным путям.

В последнее время введен новый термин – **примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО).** Этот термин обозначает наиболее густоклеточные ЭНО, предположительно имеющие общее происхождение из примитивных недифференцированных клеток. Различающиеся по типу и степени дифференцировки, а также локализации, эти опухоли детского возраста чаще всего располагаются в мозжечке (95%) и характеризуются выраженной склонностью к разнообразной дифференцировке, включая нейрональную, астроцитарную, эпендимарную, мшечную и даже меланотическую.

Термин «медуллобластома» используют для обозначения мозжечковых ПНЭО. При локализации опухолей аналогичного строения в других областях ЦНС (главным образом в больших полушариях головного

мозга) опухоль обозначается как ПНЭО. Следует отметить, что ПНЭО ЦНС и периферические ПНЭО являются двумя разнородными группами опухолей, что подтверждается иммуногистохимическими методами исследования с разными антигенами (гликопротеин гена M1С2), что является маркером периферических ПНЭО.

Медуллобластома – злокачественная эмбриональная опухоль, локализуемая в мозжечке. Микроскопически представлена густо расположенными клетками с овальными и моркововидными ядрами и скудной цитоплазмой. Ее типичная локализация – червь мозжечка (рис. 71 на цв. вкл.). Характерен инфильтративный рост в полушария мозжечка, мозговые оболочки, ствол головного мозга, просвет и стенки 4-го желудочка. Метастазирует преимущественно по ликворным путям. Существует несколько гистологических вариантов, однако все они обладают схожим биологическим поведением и относятся к опухолям 4-й степени злокачественности.

6.9.2. Менинготелиальные (менингососудистые) опухоли

В эту группу входят разнообразны формы **менингиом** – новообразований, развивающихся из мозговых оболочек и родственных им тканей. Их объединяет происхождение из менинготелиальных (арахноидальных) клеток, а не локализация в мозговых оболочках, как считалось ранее. Менингиомы встречаются преимущественно у взрослых, составляя 13–19% всех интракраниальных новообразований в этой возрастной группе.

Макроскопически менингиомы обычно имеют вид узла (рис. 72 на цв. вкл.), связанного с твердой мозговой оболочкой, у детей они имеют другой вид – крупные кистозные менингиомы, а также возможна внутрижелудочковая локализация опухоли.

Гистологически выделяют 15 форм менингиом. Такое многообразие обусловлено, видимо, источником их роста (менинготелиальные клетки, которые имеют мезенхимальное происхождение, а это обуславливает их способность дифференцироваться в процессе опухолевого роста в клеточные элементы с различным фенотипом).

Почти все менингиомы дают положительное иммунное окрашивание с антигенами к виментину, десмину и, в меньшей степени, – к цитокератину. Из 15 известных гистологических форм менингиом следует выделить наиболее частые: менинготелиальная, фиброзная, смешанная, псаммоматозная, ангиоматозная, папиллярная и др.

Менингиомы относятся к опухолям с непредсказуемым клиническим поведением. Это подтверждается тем, что между гистологическими признаками менингиом и их клиническим «поведением» могут

существовать определенные несоответствия, что затрудняет, а в ряде случаев делает невозможным точное определение степени злокачественности опухоли и прогноза течения заболевания. Описаны случаи, когда хорошо дифференцированные менингиомы растут инвазивно в окружающие ткани (кости черепа и мозг) и даже могут метастазировать во внутренние органы (чаще в легкие). Анализ этих наблюдений дает основание заключить, что определение степени злокачественности менингиом должно базироваться не только на гистологических признаках, но и на учете биологического поведения опухоли, характера ее роста и локализации.

Все менингиомы можно разделить на три группы. Первая группа – *типичные*, или *доброкачественные менингиомы*, составляющие абсолютное большинство этих опухолей (менинготелиальная, фиброзная, переходная, псаммоматозная), более редкие формы (ангиоматозная, микрокистозная, секреторная, светлоклеточная, хордоидная, лимфоплазмочитарная, метапластическая). Биологическое поведение этих менингиом чаще доброкачественное, хотя они склонны к инвазивному росту и рецидивированию. В большинстве случаев опухоли этой группы относятся к новообразованиям 1-й степени злокачественности.

Во вторую группу относят *атипичную* и *папиллярную менингиомы*. Биологически эти опухоли более агрессивны, чем доброкачественные, растут инвазивно и метастазируют. Относятся к опухолям 2-й и 3-й степени злокачественности.

Третья группа представлена *анапластической (малигнизированной) менингиомой*.

Менинготелиальная менингиома представлена пластами светлых эпителиоподобных клеток, разделенных прослойками стромы. Характерны луковичные структуры (рис. 73 на цв. вкл.), сформированные вытянутыми клетками, которые закручены вокруг находящихся в центре «луковицы» дегенеративных клеток. Рядом с луковичками часто выявляются псаммозные тельца, представляющие собой гомогенные округлые образования, либо гиалиновые (оксифильные), либо обызвестленные (базофильные).

Атипичная менингиома имеет особое значение. В опухоли могут выявляться следующие признаки: множественные митозы, повышенная клеточная плотность, мелкие клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и/или выраженными ядрышками, солидный рост, некрозы. Признаки атипичности могут быть очаговыми или распространенными. Решающее диагностическое значение имеет определение митотической активности. В типичных, или доброкачественных, менингиомах могут встречаться лишь единичные митозы, тогда как в анапластической менингиоме – множественные и равномерно расположенные

во всех участках, а в атипичной – множественные, но располагающиеся неравномерно.

Папиллярная менигиома – опухоль, содержащая периваскулярные псевдорозетки, неопластические клетки схожи с менинготелиальными, но их ядра мономорфны, имеют округлую форму, отмечаются рассеянные митозы. Главным диагностическим признаком этой опухоли является наличие папиллярных структур сосочков с центрально расположенными сосудами. Папиллярная менигиома встречается преимущественно у детей, часто рецидивирует, растет инвазивно в головной мозг и метастазирует.

Анапластическая (мализнизированная) менигиома встречается редко, обладает гораздо более выраженными гистологическими признаками злокачественности, чем атипичная форма опухоли. В этом густоклеточном новообразовании определяются ядерная атипия, высокая митотическая активность и распространенные очаги некроза.

На материалах повторных биопсий рецидивирующих менигиом установлено, что типичные, атипичная и анапластическая менигиомы могут быть этапами опухолевой прогрессии и в ряде случаев завершаются развитием менингеального саркоматоза.

6.9.3. Лимфомы и гемопэтические опухоли

Первичное поражение этими опухолями ЦНС наблюдается редко, чаще они вырастают из соседних тканей или носят метастатический характер. Среди заболеваний этой группы встречаются первичные злокачественные лимфомы, плазмоцитомы и гранулоцитарная саркома.

Первичные злокачественные лимфомы в большинстве случаев являются моноклональными В-крупноклеточными, иммунобластными (Т-клеточные лимфомы редки). Первичные лимфомы часто расположены в субэпендимарной зоне, могут быть билатеральными и симметричными, одиночными и множественными, узловыми и диффузно-инfiltrативными. Чаще всего поражаются полушария большого мозга, затрагивается мозолистое тело, реже – подкорковые узлы и стволовая часть мозга.

Микроскопически выявляются множественные периваскулярные инфильтраты, опухолевые клетки, инфильтрирующие стенку сосудов, окружены ретикулиновой сетью. Определяются множественные митозы. Характерным признаком является наличие в периваскулярных участках наряду с опухолевыми клетками нормальных лимфоцитов, гистиоцитов и реактивных астроцитов. Из многочисленных гистологических форм неходжкинских лимфом преобладает лимфоплазмочитарная лимфома.

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) как первичная опухоль поражает ЦНС крайне редко.

Плазмоцитома – опухоль, состоящая из зрелых опухолевых плазматических клеток. Наиболее часто опухоль локализуется в костях черепа и мозговых оболочках. Диагностическим признаком является продукция моноклонального глобулина. Иногда данная опухоль предшествует развитию миеломной болезни.

Гранулоцитарная саркома – опухоль, состоящая из опухолевых гранулоцитов различной степени дифференцировки. Эта опухоль предшествует или сопутствует острому миелобластному лейкозу. Чаще всего располагается субдурально.

6.9.4. Герминоклеточные опухоли

Герминоклеточные опухоли состоят из примордиальных (зародышевых половых – герминогенных) клеток или из эмбриональных соматических клеток. Встречаются преимущественно у детей и составляют около 2% всех новообразований ЦНС в этой возрастной группе. Герминоклеточные опухоли чаще всего локализуются в гонадах и экстрагонадно. Гистологически они не отличаются от соответствующих опухолей гонадной и экстрагонадной локализации и представлены теми же нозологическими формами: герминома, тератомы, эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка и хориокарцинома.

Герминома – самая частая из опухолей этой группы, располагается преимущественно в пинеальной и супраселлярной областях. В большинстве случаев имеет вид узла с четкими границами, иногда может быть множественной с поражением обеих вышеуказанных областей и распространением по стенкам 3-го желудочка. Примерно половина опухолей супраселлярной локализации сопровождается вовлечением в процесс шишковидной железы, пинеальные герминомы чаще одиночные. Изредка герминома может встречаться в подкорковых ядрах больших полушарий головного мозга и таламусе. Эти опухоли приводят к возникновению гидроцефалии и преждевременному половому развитию, при супраселлярной локализации – сопровождаются гипопитуитаризмом, нарушением зрения и несахарным диабетом.

Микроскопически герминома состоит из мономорфных клеток с большими везикулярными ядрами и выраженными ядрышками, светлой ШИК-положительной цитоплазмой. Строма опухоли инфильтрирована лимфоцитами.

Тератома может быть зрелой, незрелой и со злокачественной трансформацией. Локализация опухоли разнообразна: не только пинеальная и супраселлярная области, но и желудочки мозга, мостомозжечковый угол.

В большинстве случаев тератомы включают производные всех трех зародышевых листков.

В *зрелой тератоме* клеточные и тканевые элементы хорошо дифференцированы вплоть до образования «плода в плоде» («*fetus in fetu*»). Эти крайне редко встречающиеся случаи рассматриваются как вариант неразделившейся двойни.

Незрелая тератома ЦНС встречается гораздо чаще зрелой. Опухоль состоит из фетальных тканей, в ней обнаруживаются, прежде всего, незрелые эктодермальные структуры, такие как эмбриональный медуллярный нейроэпителий, сетчатка и сосудистое сплетение. Мезенхимальный компонент опухоли представлен, как правило, миксоидной тканью с малодифференцированными клетками.

6.9.5. Опухоли селлярной области

В селлярной области встречаются различные формы новообразований: герминоклеточные, примитивные нейроэктодермальные (ПНЭО), ретинобластома, краниофарингиомы (встречающиеся преимущественно у детей) и аденомы гипофиза (как правило, наблюдающиеся у взрослых).

Краниофарингиома – наиболее частая опухоль селлярной области. Это самая распространенная детская опухоль ЦНС (7%). Предполагают, что источники развития краниофарингиом – эктопированный одонтогенный эпителий или остатки гипофизарного хода.

Различают адамантиноматозный и папиллярный варианты краниофарингиом. У детей в отличие от взрослых папиллярная краниофарингиома встречается очень редко. Осложнениями опухоли являются нарушения зрения и гипопитуитаризм.

Адамантиноматозная краниофарингиома макроскопически представляет собой кисту, заполненную коричневой жидкостью типа машинного масла, в которой обнаруживаются блестящие кристаллы холестерина. В типичных случаях опухоль локализуется в интра- или супраселлярных областях с распространением на 3-й желудочек, реже – интратенториально, интраназально, в области 3-го желудочка и шишковидной железы.

Микроскопически основу опухоли составляют множественные эпителиальные дольки, напоминающие листки клевера. Клетки в периферической части долек имеют цилиндрическую форму и располагаются палисадообразно, в центральной части – клетки звездчатые с анастомозирующими отростками. В опухоли много кист, заполненных детритом и жидкостью. В редких случаях опухоль имеет одонтогенный вид, вплоть до образования зубов.

Папиллярная краниофарингиома имеет вид инкапсулированного узла, расположенного в 3-м желудочке. Микроскопически опухоль состоит из солидных пластов хорошо дифференцированных эпителиальных клеток, разделенных фиброваскулярной стромой.

Оба варианта краниофарингиом – доброкачественные новообразования, относятся к опухолям 1-й степени злокачественности.

Макроскопически **аденомы гипофиза** имеют вид узла мягкой консистенции серо-розового или кремового цвета. Выделяют микроаденомы (< 1 см в диаметре) и макроаденомы (> 1 см в диаметре), последние могут разрушать дно турецкого седла, врастая в основную пазуху, носоглотку, или распространяться в полость 3-го желудочка.

Микроскопически гормональноактивные аденомы представлены солидными полями крупных клеток с большим ядром, а гормонально неактивные состоят из мелких клеток, образующих периваскулярные розетки или железистоподобные структуры.

Классификация аденом гипофиза основана на иммуногистохимическом определении гипофизарных гормонов и данных электронно-микроскопического исследования.

К гормональноактивным аденомам гипофиза относятся:

- пролактотропная аденома (клинически проявляется гиперпролактинемией, аменореей, галактореей, импотенцией);
- соматотропная аденома (гиперсекреция соматотропного гормона ведет к развитию гигантизма или акромегалии);
- смешанная пролактино-соматотропная аденома (клиническая картина характерна как для пролактотропной, так и для соматотропной аденомы);
- кортикотропная аденома (клинически проявляется развитием болезни Иценко – Кушинга или синдрома Нельсона);
- тиреотропная аденома (сопровождается гипо- или гипертиреозом);
- гонадотропная аденома (клинически наблюдаются гипогонадизм и ожирение);
- плюригормональная аденома (пестрота клинической картины, акромегалия, гиперлактинемия).

К гормональнонеактивным аденомам гипофиза относятся онкоцитарная (представлена мелкими ацидофильными клетками, формирующими периваскулярные розетки или железистоподобные структуры) и недифференцированная (состоит из мелких хромофобных клеток с гиперхромными ядрами, клетки формируют периваскулярные розетки и железистоподобные структуры) аденомы.

Карцинома гипофиза – злокачественная опухоль из секреторных клеток аденогипофиза. Может быть как гормональноактивной, так и гормональнонеактивной. Растет инвазивно, метастазирует в головной и спинной мозг (возможны множественные метастазы), а также экстракраниально – в кости, печень, легкие, лимфатические узлы.

6.9.6. Опухоли черепных и спинномозговых нервов, метастатические опухоли

Среди *опухолей черепных и спинномозговых нервов* встречаются шваннома, нейрофиброма и злокачественная опухоль оболочек периферических нервов. Они могут быть компонентами нейрофиброматоза I и II типов или развиваться спорадически.

Морфологические проявления этой группы опухолей приведены ниже.

Метастатические опухоли – встречаются преимущественно у взрослых. Источниками могут быть раковые опухоли любой локализации, но чаще других это рак легких и предстательной железы у мужчин, рак молочной железы у женщин, рак почек, толстой кишки, а также меланомы. Метастатическое поражение ЦНС в детском возрасте встречается гораздо реже, чем у взрослых, и прежде всего при лейкозах и саркомах.

Локализация метастатических опухолей разнообразна.

Метастатические опухоли костей черепа и твердой мозговой оболочки представлены внутрикостными остеобластическими поражениями, рост которых может приводить к сдавлению мозга. Реже встречаются очаговые метастазы только твердой мозговой оболочки, макроскопически напоминающие менингиомы. Распространенные гематогенные внутрикостные метастазы черепа характерны для рака предстательной железы, а метастазы в области турецкого седла – для рака молочной железы, реже – легких. Карциномы, растущие в области головы и шеи, могут метастазировать интракраниально периневральным путем. Такие метастазы с поражением кавернозного синуса типичны для аденоидно-кистозной карциномы (цилиндромы) слюнных желез.

Источниками метастатических опухолей позвоночника и эпидурального пространства чаще всего является рак молочной и предстательной желез, легких. Эти опухоли обычно приводят к компрессии спинного мозга. Отличительными особенностями обладают метастазы рака предстательной железы, которые являются остеобластическими и в типичных случаях поражают одновременно поясничные и крестцовые позвонки, кости основания черепа, кости таза и ребра, при этом (как правило) сдавления спинного мозга не происходит.

Метастатические опухоли пиальной оболочки и субарахноидального пространства наблюдаются, прежде всего, при раке молочной железы и желудка с развитием менингеального карциноматоза.

Метастазы в вещество головного и спинного мозга могут быть одиночными (аденокарциномы желудочно-кишечного тракта) и множественными (при меланоме). Для них характерна широкая перитуморозная зона отека. Чаще поражается кора и прилежащее белое вещество

больших полушарий головного мозга. В большинстве случаев метастазы в ЦНС возникают на поздних этапах развития основного заболевания и при наличии распространенного метастатического поражения других органов.

Метастазы при лейкозе могут наблюдаться как в оболочках, так и в веществе мозга. Поражение оболочек встречается преимущественно при остром лейкозе (прежде всего лимфобластном). Своеобразный вид имеет поражение ЦНС при остром миелобластном лейкозе – гранулоцитарная саркома или хлорома. При этом опухолевые узлы располагаются обычно в эпи- или субдуральных пространствах головного или спинного мозга.

6.10. Опухоли периферических нервов

Периферические нервы состоят из дорсальных и вентральных нервных корешков, их окончаний, вегетативных ганглиев и нервных волокон. Большинство нервов обладает смешанным строением и состоит из соматических (относящихся к туловищу), двигательных (моторных) и чувствительных (сенсорных) висцеральных и вегетативных волокон.

Периферические нервы построены из безмиелиновых (диаметр 0,4–3 мкм) и миелиновых (диаметр 1–15 мкм) волокон, сгруппированных в своеобразные пучки. Каждый из двух типов волокон покрыт поддерживающими леммоцитами (шванновскими клетками), образующими оболочку вокруг осевого цилиндра. Эти клетки являются дериватами нервного гребня.

Опухоли периферических нервов возникают не только в обычных локализациях, но и в полости черепа, спинномозговом канале.

В группе опухолей периферических нервов преобладают две тесно связанные друг с другом формы – шваннома и нейрофиброма.

Шваннома (неврилеммома, невринома) – доброкачественная опухоль, наиболее часто возникающая в зонах корешков чувствительных спинальных нервов. Опухоль также может поражать черепные нервы, особенно преддверную (вестибулярную) ветвь VIII пары этих нервов (*вестибулярная шваннома*) или слуховой нерв (*акустическая шваннома*). В первом случае узел опухоли локализуется в зоне мостомозжечкового узла (рис. 74 на цв. вкл.), во втором – узел может вращать во внутренний слуховой проход. Иногда шваннома растет в дистальных отделах периферических нервов, проходящих в мягких тканях или даже во внутренних органах.

Макроскопически шваннома – это одиночная, четко ограниченная и инкапсулированная опухоль диаметром 2–3 см. Как правило, шваннома

прикрепляется к нервному стволу, но может быть и отделена от него. На разрезе в плотной сероватой ткани опухолевого узла выявляются кисты с буроватой жидкостью.

Микроскопически определяются пучки и тяжи из многочисленных овальных и вытянутых клеток среди развитой сети аргирофильных и коллагеновых волокон. Пучки и тяжи могут располагаться беспорядочно или формировать упорядоченные фигуры: завихрения, палисадные структуры, параллельные ряды.

Палисады – ритмичные структуры из чередующихся в виде лестницы длинных рядов параллельно расположенных ядер клеток и фибриллярных зон, последние образованы тонкими отростками опухолевых клеток. Палисады (тельца Верокаи) – специфический и основной признак варианта шванномы типа А по Антони (N.R.E. Antoni). Существует и другой тип Шванном – тип В, или фасцикулярный, для которого характерно наличие значительного количества ксантомных клеток. Считается, что клинически I тип шванном протекает более доброкачественно.

Нейрофиброма – это доброкачественная опухоль из эндопериневрия. Она, как и шваннома, связана с пораженным нервным стволом и обычно локализуется в мягких тканях, под кожей в зонах корешков спинного мозга. Реже опухоль обнаруживается в средостении или внутренних органах.

Микроскопически ткань опухоли представляет смешанную популяцию из шванновских элементов, периневральных клеток и фибробластов, довольно рыхло расположенных в миксоидной строме, которая содержит разное количество коллагена. Клетки опухоли формируют пучки, собирающиеся в ленты или волны, реже пучки образуют завихрения.

При наличии множественных нейрофибром говорят о *нейрофиброматозе (болезнь Реклингхаузена)*. Это наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Различают два типа нейрофиброматоза – NF1 и NF2. Первый тип характеризуется наличием нейрофибром, шванном слухового нерва, глиом зрительного нерва, менингиом, пигментных узелков на радужной оболочке глаз (узелки Лиша) и пигментированных макул на коже вида «кофе с молоком». Опухоли, возникающие при NF1, гистологически идентичны тем нейрофибромам, которые встречаются спорадически; NF2 встречается реже. Для NF2 характерно наличие двусторонней нейрофибромы слухового нерва, иногда множественных менингиом и пятен типа «кофе с молоком».

Микроскопически нейрофибромы слухового нерва по строению совершенно идентичны шванномам.

Злокачественная опухоль периферических нервов (злокачественная шваннома) по существу является высокозлокачественной саркомой. Для этой опухоли характерны местная инвазия, метастазы и мно-

гократное рецидивирование после удаления. Несмотря на название, злокачественная шваннома никогда не возникает в результате малигнизации доброкачественной шванномы, она появляется *de novo*.

Микроскопически всегда имеются признаки анаплазии, большое количество фигур митоза и участки некроза.

6.11. Опухоли вегетативной нервной системы

Вегетативная нервная система (ВНС) – это часть нервной системы организма, регулирующая деятельность внутренних органов, систем обмена веществ и функциональное состояние тканей.

Симпатическая часть ВНС представлена серым веществом боковых стволов спинного мозга от VIII шейного до III поясничного сегмента; симпатическими стволами с их ганглиями; межузловыми и соединительными ветвями; ветвями и ганглиями, участвующими в формировании нервных сплетений.

Парасимпатическая часть ВНС состоит из глазодвигательного, лицевого, язычного, глоточного, блуждающего нервов и их ядер; нейронов боковых столбов спинного мозга на уровне II–IV крестцовых сегментов, а также связанных с ними ганглиев и постганглионарных волокон.

Группу опухолей ВНС составляют опухоли периферических ганглиев и параганглиев (рис. 75).

Нейробластома – самая частая опухоль периферических ганглиев. Она характерна для детского возраста, особенно для периода новорожденности. Нейробластома составляет 54% от всех врожденных опухолей

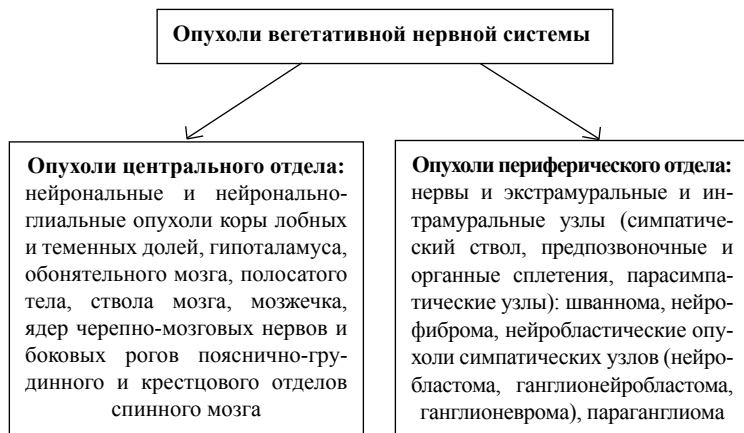


Рис. 75. Опухоли вегетативной нервной системы

у детей. Она является злокачественной опухолью из стволовых клеток симпатических ганглиев и мозгового вещества надпочечников. По современным представлениям, нейробластома является лишь одной из форм нейробластических опухолей. Существует три классических вида этих опухолей, которые отражают спектр созревания и дифференцировки нейробластов: нейробластома, ганглионейробластома и ганглионеврома. Основным отличительным признаком этих опухолей является наличие и степень преобладания в строении опухоли шванновских клеток и фиброзной ткани. В нейробластоме мало шванновских клеток, в ганглионейробластоме много шванновских клеток, в ганглионевроме шванновские клетки доминируют.

Нейробластомы в зависимости от степени дифференцировки подразделяются на недифференцированные, недифференцированные плеоморфные, плохо дифференцированные, а также дифференцирующиеся.

Недифференцированные нейробластомы представлены мелкими, средними и крупными округлыми нейробластами без признаков дифференцировки или нейропиля. *Недифференцированная плеоморфная* нейробластома состоит из крупных нейробластов с плеоморфными ядрами, выраженными ядрышками, умеренной или обильной цитоплазмой, нейропиль отсутствует.

Плохо дифференцированная нейробластома – менее 5% нейробластов синхронно дифференцируется в направлении ганглионарных клеток гистологический признак. *Дифференцирующаяся нейробластома* – более 5% нейробластов синхронно дифференцируется в направлении ганглионарных клеток.

Опухоли параганглиев. Параганглии представляют собой скопления нейроэндокринных клеток, имеющих общее происхождение с ганглиями ВНС. Они располагаются в различных участках тела; часть из них связана с симпатической, другая часть – с парасимпатической нервной системой. Наиболее крупные скопления нейроэндокринных клеток находятся в мозговой части надпочечников, развивающиеся из них опухоли называются **феохромоцитомами**. Их аналоги, возникающие во вненадпочечниковых параганглиях, называются **параганглиомами**.

Опухоли, растущие из паравerteбральных параганглиев, например из поясничного аортального параганглия (т.е. органа Цуккеркандля), имеют связь с симпатической нервной системой. Клетки этих опухолей хромоаффинны, их цитоплазматические гранулы окрашиваются красителями, содержащими соли хрома, и подобно феохромоцитомам примерно в половине случаев вырабатывают катехоламины. Поэтому такие опухоли называют **хромоаффинными параганглиомами** (например, симпатическая параганглиома, вненадпочечниковая феохромоцитома).

Параганглии, связанные с крупными сосудами, включая каротидные тела, яремно-барабанные ганглии, узловых ганглий блуждающего нерва и пучки, локализованные в зонах полости рта, носа, носоглотки, гортани и орбиты, иннервируются парасимпатической нервной системой. Исходящие из них опухоли называют **нехромоаффинными параганглиомами**.

Среди параганглиом большое клиническое значение имеют параганглиомы каротидного тела (сонного гломуса, межсонного параганглия). Новообразования, развивающиеся из этого параганглия, называют **хемодектомами**.

Хемодектома каротидного параганглия тесно прилегает к зоне бифуркации общей сонной артерии либо охватывает ее. Опухоль имеет тонкую капсулу. Микроскопически выявляется наличие солидных гнезд из светлых и полигональных, часто мономорфных, клеток, нередко с зернистой и эозинофильной цитоплазмой, ядра клеток – пузырьковидные. Клеточный полиморфизм и митотическая активность, как правило, минимальны. Опухолевые клетки дают положительную аргирофильную реакцию и иммуногистохимические реакции на серотонин, соматостатин, бомбезин. После неполного хирургического иссечения хемодектома обычно рецидивирует. Несмотря на относительно доброкачественное строение, опухоль часто дает метастазы.

ЧАСТЬ II

ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

ГЛАВА 7. БОЛЕЗНЬ. НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП ДИАГНОСТИКИ

Нозология (от греч. *nosos* – болезнь и *logos* – учение) – учение о болезнях и их классификации. Основой диагностики является нозологический принцип. Он состоит в том, что врач определяет нозологическую форму (единицу) болезни, т.е. ставит диагноз. Нозологической формой считается болезнь с определенной этиологией, патогенезом, четкими клинико-морфологическими проявлениями, дающая ряд характерных для нее осложнений. Нозология как раздел патологии отвечает на вопросы: что такое болезнь и чем она отличается от здоровья, каковы причины и механизмы ее развития, выздоровления или смерти. Нозология включает два крупных раздела: этиологию и патогенез болезней.

Этиология – учение о причинах и условиях возникновения болезней (от греч. *aitia* – причина и *logos* – учение, наука).

Причиной болезни называют патогенный фактор, вызывающий данное заболевание и определяющий его характерные признаки.

Существуют болезни, вызываемые какой-либо одной причиной. Например, термический ожог вызывается действием высокой температуры; перелом кости – сильным механическим повреждением; инфекционные заболевания – определенными патогенными микроорганизмами, простейшими и вирусами.

Выделяют *полиэтиологические болезни*, которые развиваются под влиянием не одной, а нескольких причин. К числу таких болезней относят многие сердечно-сосудистые заболевания (например, гипертоническая болезнь), опухоли, болезни органов дыхания, пищеварения и т.д.

➤ **Экзогенные причины:**

- физические – механическая травма, воздействие температуры, радиация;

- химические – кислоты, щелочи, тяжелые металлы, производственная и бытовая пыль, различные яды (промышленные, грибов и насекомых, животных) ;

- биологические – прионы, вирусы, бактерии, грибы, простейшие, гельминты.

➤ **Эндогенные причины:** генные мутации, хромосомные aberrации, продукты обмена, иммунные комплексы.

Наряду с причиной в возникновении многих болезней важное значение имеют условия, которые могут как способствовать, так и препятствовать заболеванию. Например, сапрофитные микробы (кишечная палочка, кокки и др.) присутствуют у всех людей в кишечнике, на коже и слизистых оболочках, однако в обычных условиях они не вызывают никаких заболеваний. Если же под влиянием каких-либо условий (действие ионизирующего излучения, дефицит инсулина в организме, тяжелый авитаминоз, переохлаждение и др.) изменяется реактивность организма, то эти микроорганизмы становятся причиной тяжелой патологии (колит, фурункулез, ангина и т.д.).

Патогенез (от греч. *pathos* – чувство, страдание и *genesis* – происхождение) – общие закономерности развития, течения и исхода заболеваний, механизм развития конкретной болезни.

В своем развитии болезнь закономерно проходит четыре периода:

1) скрытый (латентный); для инфекционных болезней – инкубационный;

2) продромальный;

3) период клинически выраженной болезни, или разгара заболевания;

4) завершающий период, или период исхода болезни.

Первый период (скрытый, латентный, или инкубационный) начинается от момента действия патогенного фактора до момента проявления первых признаков заболевания. Внешне он обычно ничем не проявляется. Длительность его колеблется от нескольких минут (например, при действии на ткани высокой температуры) до многих недель, месяцев (бешенство, сифилис и т.д.) и лет (ВИЧ-инфекция, проказа – 1–5 лет и более). Знание продолжительности инкубационного периода для различных инфекций имеет важное значение, так как дает возможность предупредить заражение других лиц и провести эпидемиологические или лечебные мероприятия, которые нередко бывают эффективными только в этот период (особенно при бешенстве и столбняке).

Второй период заболевания (продромальный) начинается от первых, еще не ясных проявлений до выраженных симптомов болезни. Изменения, которые развиваются в этом периоде, как правило, характерны для многих заболеваний: общее недомогание, повышение температуры тела. В этом периоде трудно выявить характер заболевания, правильно поставить диагноз. Довольно редко в продромальном периоде появляются признаки, позволяющие распознать болезнь. Так, при кори еще до появления типичной коревой сыпи на коже, в этом периоде можно заметить на слизистой оболочке щек мелкие белесоватые пятна Филатова – Коплика. Продолжительность продромального периода – от нескольких часов до нескольких дней.

Третий период (период клинически выраженной болезни) – все характерные симптомы болезни проявляются в этом периоде в наиболее яркой

форме. Его длительность – от нескольких дней (например, грипп) до многих месяцев и лет (туберкулез, атеросклероз, гипертоническая болезнь).

По характеру и длительности течения третьего периода различают болезни острые, подострые и хронические.

Типичные примеры *острых болезней* – многие инфекционные заболевания: грипп, корь, оспа, чума, скарлатина, брюшной, сыпной и возвратный тиф, холера, коклюш и т.д. Принято считать, что острые болезни продолжаются от 2–3 дней до 3–4 недель.

Подострые болезни длятся от 1 до 3 месяцев. Длительность *хронических заболеваний* превышает 6 месяцев и более.

Многие болезни могут протекать как остро, так и хронически, что зависит от их формы, например туберкулез, лейкоз, нефрит, гастрит, колит и т.д.

Четвертый период (завершающий, или исход болезни) – полное или неполное выздоровление, переход в хроническую форму, появление осложнений, смерть.

Полное выздоровление наблюдается при многих заболеваниях. Большинство острых инфекций и легких травм, как правило, заканчиваются полным выздоровлением, при котором происходит полное восстановление всех функций организма.

Неполным выздоровлением считается состояние, когда после перенесенной болезни в организме еще остаются на какой-то срок определенные нарушения структуры и функции какого-то органа. Например, такие инфекции, как дифтерия, сыпной тиф, вызывают более или менее длительное ослабление сердечной деятельности. При скарлатине иногда возникает длительный воспалительный процесс в почках. Иногда *остаточные явления* могут оказаться более серьезными, чем сама болезнь.

Некоторые заболевания могут привести к развитию *осложнений*, характерных для определенных нозологических форм.

При неполном выздоровлении возможно повторение болезни, ее рецидив (возврат). *Рецидив* возникает в том случае, когда патогенный фактор (например, микроорганизм) не уничтожен, а только ослаблен, а также в том случае, когда в организме сохраняется серьезный дефект органа, например порок сердца. Физическое или эмоциональное перенапряжение, охлаждение организма, авитаминозы и другие неблагоприятные условия провоцируют возврат болезни.

При сочетании внешних неблагоприятных условий с ослаблением защитных сил самого организма, его низкой реактивности болезнь может затягиваться, острые ее проявления исчезают, но выздоровления не наступает. В этом случае болезнь переходит в *хроническую форму*. Для хронических заболеваний характерны периоды обострения и ремиссии. *Ремиссия* – временное улучшение состояния больного, которое

проявляется частичным или полным исчезновением клинических проявлений болезни.

Если повреждение структур и нарушение функций организма носят необратимый характер и вызывают грубые нарушения гомеостаза, а резерв компенсаторно-защитных сил организма исчерпан, то наступает четвертый, наиболее роковой исход болезни – *смерть*.

Различают естественную, насильственную смерть и смерть от болезней. *Естественная смерть* наступает у стариков-долгожителей в результате физиологического изнашивания организма и встречается крайне редко. *Насильственная смерть* наступает в результате умышленных или неумышленных действий (убийство, самоубийство), несчастных случаев. Причины насильственной смерти изучает судебная медицина. *Смерть от болезни* чаще всего обусловлена развитием смертельных осложнений болезни. Иногда осложнения развиваются внезапно и быстро приводят к смерти. В таких случаях говорят о скоропостижной, или внезапной, смерти. Примерами могут быть кровоизлияние в головной мозг при гипертонической болезни или тромбоэмболия ветвей легочной артерии при тромбозе вен нижних конечностей.

Наступлению смерти может предшествовать *терминальное состояние*. Оно складывается из трех стадий: преагональный период, агония, клиническая смерть.

В *преагональном периоде* наблюдаются резкое нарушение кровообращения, падение кровяного давления, одышка, нередко спутанность сознания. Этот период может продолжаться несколько часов, а иногда и несколько суток.

Агональный период, или *агония*, характеризуется глубоким нарушением всех жизненных функций организма, расстройством деятельности ЦНС. Он продолжается несколько минут.

Клиническая смерть – прекращение жизненно важных функций организма, выражающееся в остановке дыхания и работы сердца. Существенной особенностью этого периода является сохранение анаэробных (бескислородных) обменных процессов во всех тканях, в том числе и во всех отделах головного мозга.

Клиническая смерть обратима. В течение первых 4–6 мин клинической смерти возможно оживление умершего человека – *реанимация*. Восстановить дыхание и сердцебиение можно и в более поздние сроки, однако это бессмысленно, так как в головном мозге возникают необратимые изменения – «смерть мозга» (время жизни серого вещества головного мозга в условиях анаэробного обмена составляет 5–6 мин).

Биологическая смерть представляет собой необратимые изменения и констатируется на основании ранних достоверных признаков: принятие трупом температуры окружающей среды (в условиях Беларуси –

охлаждение трупа), трупное окоченение, появление трупных пятен, трупное высыхание. Наличие этих признаков позволяет четко констатировать биологическую смерть. Появляются эти признаки примерно через 2 ч после остановки дыхания и сердцебиения.

Трупное окоченение характеризуется уплотнением поперечно-полосатых и гладких мышц. Трупное окоченение связано с реализацией запаса молекул АТФ. Начинается оно обычно в верхней части тела и распространяется вниз. Выраженное трупное окоченение развивается при насильственной смерти совершенно здоровых людей, а также при некоторых заболеваниях – холере, столбняке, отравлении стрихнином и др. Сохраняется трупное окоченение в течение 2–3 суток и затем постепенно исчезает. Оно практически не развивается в случаях смерти больных от длительных истощающих заболеваний. После насильственного разрешения трупное окоченение вновь не развивается.

Появление трупных пятен связано с перераспределением крови из артерий в систему МЦР и в вены с нарастающей аноксией. Затем происходит выход крови за пределы сосудов и пропитывание тканей и кожи. Локализация трупных пятен зависит от положения тела умершего человека. Обычно трупные пятна появляются в области спины, ягодиц, так как кровь стекает в нижележащие отделы тела. У больных, умерших от хронической сердечно-сосудистой недостаточности, они хорошо выражены и определяются не только на коже спины, но и в области боковых поверхностей грудной клетки и живота. Трупных пятен не бывает (или они выражены слабо) в случаях смерти больных от анемий.

Трупное высыхание развивается в результате испарения влаги с поверхности тела. Высыханию подвергаются кожные покровы, слизистые оболочки и глазные яблоки. Оно может ограничиваться отдельными участками, однако в случаях быстрого выделения из тела умершего жидкостей при определенных условиях внешней среды (движение теплого сухого воздуха) труп может полностью высохнуть – *мумифицироваться*. Высыханием объясняется помутнение роговицы глаз у умерших.

В дальнейшем в мертвом организме развиваются процессы *аутолиза* – распада клеток и тканей, вызванного действием содержащихся в них гидролитических ферментов.

ГЛАВА 8. БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ

8.1. Анемии

Анемия (малокровие) – патологическое состояние, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в единице объема крови. Снижение уровня гемоглобина ниже

100 г/л расценивается как легкая степень анемии, 70–100 г/л – умеренная, ниже 70 г/л – тяжелая анемия.

При легкой степени анемии развиваются компенсаторные процессы и клинически это состояние ничем не манифестируется. При средней степени включаются дополнительные механизмы перераспределения крови от кожи к внутренним органам, что сопровождается бледностью кожных покровов, тахикардией и тахипноэ. При анемии тяжелой степени появляются клинические симптомы в виде гипоксии и дистрофических изменений паренхимы внутренних органов, так как организм не в состоянии компенсировать дефицит крови.

Подавляющее число анемий являются вторичными, и их возникновение можно рассматривать с различных точек зрения. Общие принципы подхода при распределении анемий по группам предусматривают следующие классификации анемий.

➤ По течению: острые и хронические.

➤ По морфологии эритроцитов: нормоцитарные, микроцитарные, макроцитарные.

➤ По величине цветного показателя: нормохромные, гипохромные, гиперхромные.

➤ По времени и характеру возникновения: наследственные, приобретенные.

Важной является классификация анемий по этиологии и патогенезу развития:

➤ постгеморрагические анемии (вследствие кровопотери);

➤ гемолитические анемии (вследствие повышенного разрушения эритроцитов);

➤ гемопоэтические анемии (вследствие недостаточного образования эритроцитов).

При всех видах анемий развиваются следующие морфологические изменения:

- гиперплазия красного костного мозга и метаплазия желтого костного мозга в красный;

- появление очагов экстрамедуллярного (внекостномозгового) кроветворения в селезенке, печени, лимфатических узлах, жировой ткани;

- жировая дистрофия паренхиматозных органов.

8.1.1. Постгеморрагические анемии

Постгеморрагические анемии развиваются вследствие кровопотери. Различают острые и хронические постгеморрагические анемии.

Причиной острой анемии могут быть: разрыв сосудов и аорты, травмы сердца, аррозия сосудов (язва желудка, опухоли, легочное кровотечение при туберкулезе), внематочная беременность и др.

Восстановление объема крови после *острой кровопотери* происходит за счет увеличения жидкой части, что приводит к временному разжижению и снижению количества эритроцитов. В костном мозге быстро развивается *ретикулоцитоз*, который свидетельствует об уровне гемопоэза. В течение нескольких часов наблюдается умеренная нейтрофильная реакция и тромбоцитоз. При анемиях легкой и средней степени отмечается восстановление картины крови за несколько суток. В тяжелых случаях развиваются острая сердечно-сосудистая недостаточность, выраженное малокровие внутренних органов с дистрофическими и некротическими процессами в жизненно важных органах. Без возмещения дефицита крови острые постгеморрагические анемии заканчиваются летальным исходом.

При длительной умеренной кровопотере (дисфункциональные маточные кровотечения, геморрой, кровоточащие дефекты по ходу желудочно-кишечного тракта, кровохарканье при легочном туберкулезе, папиллома мочевого пузыря и т.д.) развивается *хроническая постгеморрагическая* анемия. При хроническом течении, как правило, развивается железодефицитная анемия вследствие потери железа. В крови – гипохромная анемия, в костном мозге – гиперплазия эритроцитарного ростка с увеличением количества нормоцитов. Во внутренних органах наблюдается жировая дистрофия, атрофические и склеротические процессы, очаги экстрамедуллярного кроветворения. Часто отмечается геморрагический синдром и другие изменения, характерные для анемий.

8.1.2. Гемопозитические анемии

Гемопозитические анемии развиваются вследствие недостаточного образования эритроцитов. Они подразделяются на апластические; железодефицитные; мегалобластные; сидеробластные; при хронических заболеваниях.

Апластические анемии – анемии, возникающие вследствие выраженного угнетения гемопоэза в первую очередь молодых форменных элементов костного мозга. Выделены две группы таких анемий: экзогенного и эндогенного характера.

Экзогенные апластические анемии развиваются в результате воздействия радиационных и токсических (бензол) факторов, некоторых лекарственных препаратов (амидопирин, барбитураты, нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики). При этом отмечается подавление гемопоэза в виде частичного угнетения регенераторной способности костного мозга. В костном пунктате обнаруживаются молодые формы как эритропоэза, так и миелопоэза. Однако при длительном воздействии

отмечается полное угнетение, и костный мозг замещается жировой тканью. В случаях полного опустошения костного мозга и его замещения жировой тканью говорят о «чахотке» костного мозга – *панмиелофтизе*.

Наряду с этим может развиваться гемолиз с общим гемосидерозом, множественные кровоизлияния в серозные и слизистые оболочки как результат тромбоцитопении. Отмечаются вторичные изменения во внутренних органах в виде жировой дистрофии миокарда, печени, почек, а также язвенно-некротические и гнойные процессы, особенно по ходу желудочно-кишечного тракта.

Эндогенные апластические анемии обусловлены наследственными факторами и представлены апластической анемией Фанкони и гипопластической анемией Эрлиха. Данная группа характеризуется врожденным поражением эритробластического ростка (эритрона) с потерей способности костного мозга к регенерации, что прежде всего отличает их от экзогенных анемий. Костный мозг представлен полями жировой ткани, среди которой встречаются единичные мелкие островки гемопоэза. Таким образом, патологический процесс заканчивается *панмиелофтизом*.

При анемиях Фанкони и Эрлиха имеют место стигмы дисэмбриогенеза, умственная отсталость, геморрагический синдром как результат тромбоцитопении, желтуха, жировая дистрофия внутренних органов, инфекционные осложнения вследствие агранулоцитоза.

Железодефицитная анемия – анемия, обусловленная недостаточным поступлением железа в организм. В норме в организме человека содержится около 3–4 г железа, 70% которого включено в гем гемоглобина. Интенсивность его всасывания и выделения контролируется тонкой кишкой. Запасы железа сосредоточены в основном в макрофагах селезенки, костного мозга и печени, а также имеются в гепатоцитах.

Причинами железодефицитной анемии являются следующие.

➤ Хроническая кровопотеря при длительных маточных кровотечениях, скрытых пептических язвах ЖКТ, опухолевых процессах, глистной инвазии со значительным кровотечением (*ancylostoma duodenale* – вид гельминта, распространенный в тропических странах).

➤ Синдром мальабсорбции – нарушение всасывания в тонкой кишке как результат глютеиновой энтеропатии, ахлоргидрии, при резекции желудка (агастрическая анемия), опухолевом и воспалительном поражении тонкой кишки.

➤ Недостаточное поступление железа в организм – алиментарная анемия или в результате повышенной потребности железа, например, у беременных и кормящих женщин или у девушек при «бледной немочи» (ювенильный хлороз).

Изменения в организме при железодефицитной анемии проявляются эритродной гиперплазией в костном мозге (гипохромные и микроцитарные эритроциты с пойкилоцитозом). В шейном отделе пищевода появ-

ляется складчатость, развивается атрофический глоссит (воспаление языка), трещины в углах рта и дисфагия (нарушение глотания). Комплекс таких изменений получил название синдрома Пламмера – Винсона, который рассматривается как предраковое состояние пищевода.

Мегалобластные анемии – анемии, проявляющиеся мегалобластным кроветворением при продукции гранулоцитов, тромбоцитов и эритроцитов. Они являются примером макроцитарной анемии. Наиболее частой причиной их развития является дефицит витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты. Реже это заболевание может развиваться как результат цитотоксического воздействия лекарственных средств, ингибирующих синтез ДНК (*метотрексат, цитарабин*, противоопухолевые препараты).

Биохимическое значение витамина В₁₂ и фолиевой кислоты сводится к коферментному воздействию на синтез метионина, ДНК и РНК при нормальном делении клеток. Исходя из этого, понятно их биологическое значение для поддержания нормального гемопоэза.

Витамин В₁₂ поступает в организм через желудочно-кишечный тракт (внешний фактор). Для этого также необходим внутренний фактор Касла – гастромукопротеин, вырабатываемый добавочными клетками фундальных желез желудка. Происходит образование белково-витаминного комплекса, который всасывается слизистой желудка и тонкой кишки, попадает в печень и активирует фолиевую кислоту. В дальнейшем активированная фолиевая кислота и витамин В₁₂ поступают в костный мозг, где обеспечивают нормальный гемопоэз.

Причиной развития данных анемий могут быть:

- недостаточность поступления витамина В₁₂ и фолиевой кислоты с пищей (больше всего их содержится в мясе, рыбе и бобовых растениях);
- поражения тонкой кишки при болезни Крона, резекции кишки, лимфоме кишечника, глистных инвазиях, целиакии, синдроме мальабсорбции;
- изменение рН среды в просвете кишки при хроническом панкреатите, приеме лекарственных препаратов, цитостатической терапии;
- отсутствие внутреннего фактора Касла при резекции желудка с ахлоргидрией, атрофическом гастрите (гастрит А);
- повышенное потребление витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (беременность, гипертиреоз);
- тяжелые заболевания (дефицит ферментов, болезни печени, почек, хронический алкоголизм).

Анемия Аддисона – Бирмера, или *пернициозная анемия* (от лат. *perniciosis* – характеризующаяся тяжелым злокачественным течением) развивается при хроническом атрофическом аутоиммунном гастрите (гастрит А). Классическая анемия Аддисона – Бирмера распространена среди коренных жителей Северной Европы, имеется тенденция к семейной заболеваемости.

Патологическая анатомия. Отмечается бледность кожных покровов, гемосидероз внутренних органов, жидкая кровь в полости сердца. Наиболее заметные морфологические изменения развиваются в кроветворной системе, органах ЖКТ и нервной системе.

Кроветворная система:

- костный мозг малиново-красный, сочный, в трубчатых костях – в виде малинового желе;
- эритропоэз протекает по мегалобластному типу с анизоцитозом и пойкилоцитозом;
- аномальные гигантские гранулоциты (метамиелоциты) при снижении мегакариоцитов, что приводит к тромбоцитопении;
- гемосидероз печени, селезенки, лимфатических узлов.

Органы ЖКТ:

- «гунтеровский глоссит» (язык гладкий, блестящий, красного цвета, трещины слизистой, атрофия сосочков, диффузная лимфо-плазмочитарная инфильтрация подлежащей стромы с выраженным венозным полнокровием);
- атрофия слизистой пищевода, глотки, желудка с исчезновением париетальных клеток (ахлоргидрия), тонкого кишечника.

Нервная система (изменения развиваются исключительно при дефиците витамина В₁₂):

- «фуникулярный миелоз» – поражение задних канатиков и кортико-спинальных трактов в виде распада миелиновых оболочек и осевых цилиндров преимущественно в шейных сегментах спинного мозга;
- очаговая демиелинизация по ходу пирамидных путей в головном мозге и в крупных периферических нервах.

Анемии при хронических заболеваниях. Гемопоэтические анемии часто сопровождают хронические тяжелые воспалительные заболевания: ревматоидный артрит, системную красную волчанку, злокачественные опухоли с обширными метастазами и др. При этом развивается микроцитарная анемия, связанная с блокадой железа в макрофагах, что препятствует его попаданию в костный мозг и приводит к нарушению созревания эритробластов.

8.1.3. Гемолитические анемии

Гемолитические анемии – анемии вследствие повышенного разрушения эритроцитов. Это многочисленная группа анемий, признаком которых является укорочение жизни эритроцитов.

Классификаций гемолитических анемий существует достаточно много. В основе большинства из них лежит внутри- и внесосудистый гемолиз.

Внутрисосудистые гемолитические анемии развиваются в результате попадания в организм гемолитических ядов (соли тяжелых металлов, яды грибов и змей), при переливании несовместимых групп крови (посттрансфузионные анемии), тяжелых ожогах (токсические анемии), малярии, сепсисе (инфекционные анемии).

Выделяют большую группу иммунных гемолитических анемий, которую подразделяют на изоиммунные гемолитические анемии (гемолитическая болезнь новорожденных) и аутоиммунные гемолитические анемии (при хроническом лимфолейкозе, карциноматозе костного мозга, системной красной волчанке, вирусных инфекциях, пароксизмальная холодовая гемоглобинурия).

При *внутрисосудистом гемолизе* происходит выделение гемоглобина в кровь. Вслед за фагоцитозом эритроцитов молекула гемоглобина распадается на гем и глобин и химический цикл заканчивается образованием билирубина. Когда уровень билирубина превышает 50 мкмоль/л, появляется желтуха. При этом образуется свободный, или непрямой (не связанный с белками крови), билирубин. В печени образуется значительное количество связанного, или прямого, билирубина. Высокая концентрация билирубина в желчи предрасполагает к образованию пигментных желчных камней, а высокий уровень билирубина, например, при гемолитической болезни новорожденных может обусловить токсическое поражение базальных ядер головного мозга (билирубиновая энцефалопатия).

При гемолитической желтухе в костном мозге значительно увеличивается эритропоэз с нарастанием количества ретикулоцитов. Анемия, как правило, носит нормоцитарный характер, но иногда имеется небольшой макроцитоз. В костном мозге развивается *эритробластическая гиперплазия*, а его ткань распространяется по каналам длинных трубчатых костей, расширяя их полость, приводя к атрофии трабекул и истончению кортикальной кости. При тяжелом и хроническом течении анемии наблюдается экстремедуллярный гемопоэз, накопление гемосидерина в звездчатых эндотелиоцитах (клетках Купфера) и макрофагах селезенки.

В настоящее время принято также выделять анемии с внутрисосудистым гемолизом, вызванным механическими повреждениями эритроцитов (например, при пороках сердца, эндопротезах клапанов и сосудов, при применении аппарата искусственного кровообращения). Примером такой анемии является маршевая гемоглобинурия – острое пароксизмальное заболевание, развивающееся при долгих пеших переходах или при продолжительном беге по твердой поверхности, что обусловлено механическим повреждением эритроцитов в сосудах стоп.

Гемолитические анемии, обусловленные преимущественно *внесосудистым гемолизом*, носят наследственный характер. Данную группу подразделяют на эритропатии, эритроцитоферментопатии и гемоглинопатии. Исходя из терминов становится ясно, что *эритропатии* обусловлены врожденными дефектами структур мембраны эритроцитов (микросфероцитарная гемолитическая анемия, наследственная овалоцитарная гемолитическая анемия).

Эритроцитоферментопатии возникают при нарушении активности ферментов эритроцитов. Дефицит в эритроцитах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы характеризуется острыми гемолитическими кризами при вирусных инфекциях, приеме некоторых лекарств, употреблении бобовых растений (фавизм). Аналогичная картина развивается при дефектах гликолиза (пируваткиназы).

Гемоглинопатии, или *гемоглинозы*, связаны с нарушением синтеза гемоглобина и его цепей (α -, β -талассемия), что ведет к появлению аномальных гемоглобинов (серповидно-клеточная гемоглинопатия, S-гемоглинопатия, S-C-гемоглинопатия и др.).

При этих анемиях распад эритроцитов происходит в макрофагах преимущественно селезенки, в меньшей степени – костного мозга, печени и лимфатических узлов. Гемолиз проявляется желтухой и гемосидерозом с выраженной спленомегалией. Таким образом, для данной группы анемий характерна триада – анемия, спленомегалия и желтуха.

8.2. Опухоли системы крови (гемобластозы)

8.2.1. Лейкозы

Лейкоз (лейкемия) – клональная злокачественная опухоль кроветворной системы, характеризующаяся неконтролируемым ростом незрелых гемопоэтических клеток, как в костном мозге, так и в других органах и тканях. Разрастания опухолевых клеток получили название *лейкемических инфильтратов*.

Морфологические исследования показали, что при лейкозе происходит блокада дифференцировки на определенном этапе размножения стволовой лейкозной клетки, но сами бласты при этом продолжают длительно бесконтрольно генерироваться. Опухолевые клетки разрастаются в месте первичной локализации, т.е. в костном мозге, и постепенно замещают нормальные ростки кроветворения как механическим путем, так и за счет цитотоксического эффекта. Гибель остальных нормальных клонов приводит к утрате этих ростков кроветворения и развитию основных клинических проявлений заболевания в виде анемии, инфекционных процессов, кровоизлияний и др.

В дальнейшем развивается *метастазирование* – лейкозные клетки попадают в периферическую кровь и инфильтрируют внутренние органы (печень, селезенку, лимфатические узлы и другие ткани), где также образуются вторичные очаги опухолевой пролиферации.

Этиология и эпидемиология. В развитии лейкозов играют роль генетические, иммунологические нарушения и факторы внешней среды.

Наличие генетических дефектов подтверждается высокой частотой лейкозов при синдромах Дауна, Блума и Фанкони, для которых характерно нарушение репарации ДНК. При синдромах Вискотта – Олдриджа, атаксии – телеангиэктазии, где отмечается первичная недостаточность иммунитета, также регистрируется высокая частота лейкозов.

Не только наследственные, но и приобретенные дефекты иммунитета способствуют развитию лейкозов. Выраженная иммуносупрессия, обусловленная цитотоксическими препаратами, облучением или введением антилимфоцитарной сыворотки в сочетании с цитостатиками, применяемыми при трансплантации внутренних органов или костного мозга, ВИЧ-инфекция приводят к значительному учащению лейкозов в данной группе больных.

К факторам внешней среды, способными индуцировать опухолевую трансформацию, относят физические (ионизирующая радиация, электромагнитные поля), химические (бензол, триптофан, мышьяк, хлорамфеникол и др.), биологические (вирус Т-клеточного лейкоза человека – HTLV-I и HTLV-II), вирус лимфомы Беркита, ретровирус С).

Общепринятым в развитии лейкозов является предположение о том, что они возникают в результате различных поломок хромосом. Это отчасти подтверждается наличием цитогенетических дефектов в лейкозных клетках в виде полной или частичной делеции, удвоения, транслокации и инверсии хромосом. Вышеперечисленные этиологические факторы способны индуцировать цитогенетические нарушения, которые приводят к расстройству регуляции генов-супрессоров опухолей, активации онкогенов или синтезу белков с транскрипторной активностью.

Средний показатель частоты развития болезни, как среди взрослых, так и среди детей, составляет 9 человек на 100 000 населения в год. Частота лейкозов у детей в среднем в мире составляет около 3,75 человека на 100 000 (в возрасте до 15 лет). Отмечено значительное увеличение частоты регистрации болезни в возрастной группе 65 лет и старше – 69 человек на 100 000 населения в год.

Клинико-морфологические проявления всех форм лейкозов однотипны и характеризуются развитием различных синдромов:

- гиперпластического (увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки);
- геморрагического (геморрагии в кожу, слизистые и внутренние органы);

- инфекционного и язвенно-некротического (стоматиты, гингивиты, ангины, пневмонии, колиты, сепсис и др.);
- интоксикационного (субфебрильная температура, общая слабость, повышенная утомляемость, сонливость, тахикардия);
- анемического (бледность кожных покровов и видимых слизистых, снижение АД, низкий гемоглобин крови);
- болевого костно-суставного синдрома;
- изменения в анализах крови (гиперлейкоцитоз или снижение содержания лейкоцитов, тромбоцитопения, анемия, бластные формы).

В зависимости от стадии и формы лейкоза сочетание и выраженность данных синдромов может быть различна, что отражает морфофункциональные свойства клеточных элементов крови. Острый моноцитарный лейкоз сопровождается поражением десен и выраженным ДВС-синдромом, а хронический миелоцитарный лейкоз характеризуется значительной спленомегалией. В свою очередь хронический лимфоцитарный лейкоз манифестируется выраженным гиперпластическим синдромом, а при течении острого миелобластного лейкоза на 1-е место выступают инфекционные и язвенно-некротические осложнения.

Общая диагностика лейкозов основывается на клинической симптоматике, анализах крови и трепанбиопсии костного мозга.

Общая морфологическая картина лейкозов представлена следующими изменениями.

➤ Выраженное разрастание опухолевого клона в костном мозге с подавлением остальных ростков костномозгового кроветворения, что сопровождается нарушением эритропоэза, лейкоцитопоэза, тромбоцитопоэза.

➤ Развитие лейкемических инфильтратов во внутренних органах (печень, селезенка, лимфатические узлы, головной мозг, мягкие ткани и др.) с нарушением их функции и болевым синдромом.

➤ Общие проявления анемии (жировая дистрофия, атрофия паренхимы внутренних органов, склеротические процессы).

➤ Инфекционные осложнения и язвенно-некротические поражения слизистых (стоматиты, ангины, пневмонии, язвы в желудке и кишечнике, некрозы мягких тканей).

➤ Геморрагический синдром (обширные кровоизлияния во внутренние органы, серозные и слизистые оболочки) и расстройства кровообращения (инфаркты – как результат тромбоза опухолевыми клетками сосудов).

Морфологическая диагностика лейкозов основана на распознавании самих бластных клеток, определении их клональной линии и степени дифференцировки. Она включает цитологический и гистологиче-

ский методы. В настоящее время цитологическая диагностика является ведущей, так как позволяет с помощью цитохимических реакций и иммунофенотипирования определять опухолевый клон.

Принципы классификации лейкозов.

- По количеству лейкоцитов в периферической крови: а) лейкемический – более $50-80 \cdot 10^9/\text{л}$ лейкоцитов, в том числе бласты; б) сублейкемический – $50-80 \cdot 10^9/\text{л}$ лейкоцитов, в том числе бласты; в) лейкопенический – содержание лейкоцитов в периферической крови ниже нормы, но есть бласты; г) алейкемический – содержание лейкоцитов в периферической крови ниже нормы, бласты отсутствуют.

- По гисто(cito)генетическому происхождению опухолевых клеток лейкозы подразделяются в зависимости от происхождения клеточного клона на основные цитологические типы – миелобластного и лимфобластного, монобластного, эритробластного, мегакариобластного происхождения.

- По степени дифференцировки опухолевых клеток и характеру течения: острый и хронический.

Эксперты ВОЗ предложили новую классификацию опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани. Она является шагом вперед по сравнению с широко распространенной франко-американо-британской (ФАБ) классификацией. Новая классификация ВОЗ наряду с морфологическим методом использует результаты иммунофенотипирования, цитогенетического или молекулярно-генетического анализа для определения клональности и степени дифференцировки неопластических клеток. В соответствии с этой классификацией на основе комбинации цитоморфологических, иммунофенотипических, генетических и клинических признаков выделяют следующие основные виды гемобластозов: миелоидные; лимфоидные; гистиоцитарные; опухоли из тучных клеток.

В миелоидные гемобластозы вошли четыре основные формы: 1) миелопролиферативные заболевания (МПЗ); 2) миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания (МД/МПЗ); 3) миелодиспластические синдромы (МДС); 4) острые миелоидные лейкозы (ОМЛ).

Экспертами ВОЗ было доказано, что острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) и лимфобластные неходжкинские лимфомы (НХЛ) являются единым заболеванием с различными клиническими проявлениями и различной локализацией в дебюте заболевания. В дальнейшем при прогрессировании опухолевого процесса локализованные формы переходят в генерализованные. Наличие опухолевой трансформации в костном мозге или в лимфатических узлах больше свидетельствует о стадии заболевания, особенностях его течения и прогнозе. В связи с этим все

опухоли лимфоцитарного происхождения подразделяются по локализации и распространенности опухолевой пролиферации:

- на диссеминированные/лейкемические (собственно лейкозы);
- первично локализованные (собственно лимфомы):
 - с первичным возникновением во внутренних органах или тканях – первично экстранодальные (лимфомы лимфатических узлов);
 - с первичным возникновением в лимфатических узлах и их преимущественным поражением (лимфомы лимфатических узлов).

В свою очередь все лимфоидные гемобластозы делятся на две главные линии – В- и Т-клеточные опухоли. Каждая из этих линий может развиваться из незрелых клеток предшественников (острый лимфобластный лейкоз и/или лимфобластная лимфома) и из зрелых (периферических) В- и Т-клеток.

Острые лейкозы

Острые лейкозы развиваются внезапно, быстро прогрессируют и могут заканчиваться смертью в течение нескольких месяцев. Чаще болеют дети и лица молодого возраста, хотя в последние годы стали регистрироваться и у стариков. В их основе лежат молодые незрелые клеточные элементы, так называемые бластные клетки. Отмечается быстрая генерализация опухоли с выраженным угнетением остальных ростков кроветворения. В периферической крови имеет место значительное количество бластов. В костном мозге регистрируется более 30% бластов, также отмечается «лейкемический провал» – наличие зрелых и незрелых клеток при отсутствии промежуточных форм созревания. Характерны геморрагический, воспалительный синдромы с выраженным язвенно-некротическим поражением слизистых, гиперпластический синдром не столь резко заметен.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – злокачественное новообразование кроветворной системы, возникающее в результате клональной пролиферации клеток из миелобластного ростка и характеризующееся острым течением. ОМЛ возникает в системе гемопоэтических клеток, включающих в себя миелобласты, монобласты, эритробласты и мегакариобласты. При этом опухолевый пролиферат может состоять из одной и более клеточных линий в пределах миелоидного ростка. В редких случаях в лейкемическую трансформацию вовлекаются как миелоидные, так и лимфоидные предшественники. Различные формы в данной группе отражают степень дифференцировки и ее направленность, что позволяет клиницистам подбирать специфическую терапию и давать более точный прогноз. Несмотря на это, все формы имеют общие характеристики.

Одним из критериев ОМЛ является обнаружение в костном мозге и периферической крови более 30% миелобластов. Чем менее дифференцированный вариант, тем больше бластов обнаруживается в костном мозге. Например, ОМЛ с минимальной дифференцировкой или ОМЛ с дозреванием дает более 90% бластов, а особенностью острого эритролейкоза является содержание как эритроцитарного, так и миелобластного ростка.

Удельный вес ОМЛ с минимальной дифференцировкой среди всех ОМЛ составляет 5–10%, а вариант ОМЛ без дозревания – 10–20% и чаще встречается у взрослых. Среди детей наиболее часто регистрируется острый моноцитарный лейкоз – 25% от всех ОМЛ у детей, а в возрасте до 2 лет он встречается еще чаще – до 50%.

Всем видам ОМЛ присуще острое начало и быстрое развитие симптомов. Часто отмечаются лихорадка, боли в костях. В дальнейшем присоединяются язвенно-некротические поражения слизистых полости рта, пищевода, кишечника. Обычно увеличивается селезенка, печень, лимфатические узлы, наряду с этим регистрируется анемия и тромбоцитопения с геморрагическим синдромом. Нередко лейкоэмические инфильтраты обнаруживаются в почках (рис. 76 на цв. вкл.), глазнице, в коже, яичках, паравертебральных мягких тканях.

Миелобласты имеют правильную округлую или овальную форму, цитоплазму серо-голубого цвета. Отдельные из них содержат азурофильную зернистость. Ядра клеток также округлой формы с нежным хроматином, имеют 1–4 ядрышка.

Для данной группы лейкозов характерны все вышеперечисленные клинические и морфологические признаки, которые в разных вариантах и на различных стадиях могут сочетаться.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – злокачественные новообразования крови, возникающие в результате клональной пролиферации из В- и Т-клеток предшественников лимфобластного ростка и имеющие острое течение.

Как и все генерализованные опухолевые поражения системы крови, эта группа включает в себя общие черты лейкозов. Выраженность клинических и морфологических проявлений может быть различна в зависимости от формы и стадии заболевания.

В целом ОЛЛ характеризуется менее бурным началом и не столь резким прогрессированием процесса. Клинически проявляется интоксикационным, костно-суставным, анемическим, гиперпластическим и геморрагическим синдромами. Больные отмечают немотивированную общую слабость, утомляемость, снижение аппетита, подъемы температуры, бледность кожных покровов, что объясняется интоксикацией и анемией. Артралгии связаны с остеопорозом и опухолевой инфильтра-

цией в надкостнице. Гиперпластический синдром проявляется рано в виде увеличения всех групп периферических лимфатических узлов (иногда медиастанальных), гепатоспленомегалии, реже – с развитием инфильтратов в почках. У мальчиков может обнаруживаться увеличение яичек (5–30% случаев ОЛЛ) как результат опухолевой инфильтрации. Это самый частый вид острого лейкоза у детей (80–85%).

При ОЛЛ появляются распространенные лейкоэмические инфильтраты в кроветворной системе и внутренних органах. Морфологически лейкозные клетки имеют правильную округлую форму, ядро занимает большую часть клетки, имеет также округлую форму и содержит одно ядрышко, цитоплазма узкая. Данные клетки характеризуются высоким ядерно-цитоплазматическим индексом.

Нейролейкоз – типичное проявление острого лейкоза, особенно при проведении цитостатической терапии. Он развивается у 13,5% больных с различными гистологическими формами лейкозов. Характеризуется наличием бластной инфильтрации мягкой мозговой оболочки и Вирхов – Робеновских пространств. У 69% больных с нейролейкозом отмечается диффузное поражение головного мозга; у 22% больных в процесс вовлекаются черепные нервы; у 4,5% пациентов имеют место локальные изменения вещества головного и спинного мозга и опухолевая инфильтрация корешков и периферических нервов.

Лейкемические инфильтраты необходимо дифференцировать с **лейкемоидными реакциями**, которые представляют собой реактивные воспалительные реакции крови, характеризующиеся выраженным лейкоцитозом с наличием всех переходных созревающих форм миелоидных клеток и отсутствием типичных лейкоэмических инфильтратов во внутренних органах. Лейкемоидные инфильтраты и реакция крови исчезают по мере устранения этиологического фактора.

Причины, вызывающие лейкомоидные реакции, могут быть разнообразными: хронические инфекционные заболевания, сепсис, ревматические болезни, злокачественные опухоли, вирусные и паразитарные инфекции и др.

Принято выделять девять типов лейкомоидных реакций. Приводим наиболее значимые из них:

- нейтрофильная – сдвиг лейкоцитарной формулы влево со значительным увеличением палочкоядерных лейкоцитов (тяжелые инфекционные заболевания, сепсис);
- эозинофильная – увеличение эозинофильных лейкоцитов более 20% (гельминтозы, аллергические заболевания);
- моноцитарная – увеличение моноцитов более 15% (инфекционный мононуклеоз);

- лимфоцитарная – увеличение лимфоцитов более 70% (вирусные инфекции).

Данное понятие схоже с лейкозом. Процесс является чисто реактивным, а не опухолевым, поэтому следует помнить о нем при проведении дифференциального диагноза всех заболеваний крови. Для лейкомоидных реакций клеточный атипизм не характерен.

Хронические лейкозы

Хронический лейкоз начинается постепенно и медленно прогрессирует. Больные, как правило, проживают несколько лет даже без специфической терапии. Регистрируется преимущественно в среднем и пожилом возрасте. В основе заболевания лежат относительно зрелые клеточные элементы. Бласты в периферической крови встречаются редко, и в костном мозге их содержание менее 30% при отсутствии «лейкемического провала». Отмечается выраженный гиперпластический синдром, а геморрагический и язвенно-некротический проявляются, как правило, при обострении. Термин «обострение» связан с понятием *бластный криз* – массивное поступление бластных клеток из костного мозга в периферическое кровеносное русло.

Хронические лейкозы миелоцитарного происхождения. Хронические миелоцитарные лейкозы (ХМЛ) – злокачественное новообразование системы крови, возникающее из клональной пролиферации миелоцитарного ростка и характеризующееся хроническим течением. Регистрируется в 15–20% случаев всех лейкозов у взрослых и в 5% – у детей. В клетках костного мозга и в периферической крови у 95% больных встречается так называемая филадельфийская хромосома (Phr), возникающая в результате транслокации генетического материала между хромосомами 9 и 22. Характерной особенностью является способность опухолевых клеток к дозреванию вплоть до незрелых и зрелых гранулоцитов.

Заболевание начинается с общих симптомов: слабость, утомляемость, увеличение селезенки, боли в суставах, лейкоцитоз. В дальнейшем нарастает анемия, гепатоспленомегалия, увеличиваются лимфатические узлы, появляются геморрагии на коже. Процесс медленно прогрессирует и протекает волнообразно в виде обострений и ремиссий.

Морфологическая картина заболевания представлена выраженной миелоцитарной и мегакариоцитарной инфильтрацией костного мозга, что придает ему пиоидную окраску (желтовато-серый цвет). Происходит значительное замещение остальных ростков кроветворения.

Селезенка резко увеличивается в размерах и может достигать до 3 кг и более, иногда происходят ее спонтанные разрывы с массивным кровотечением. Микроскопически отмечается диффузная лейкоэмическая

инфильтрация, нередко с обтурацией сосудов (лейкемические тромбы), что приводит к развитию инфарктов. Однако увеличение органа во многом объясняется наличием множественных очагов экстрамедуллярного гемопоэза в красной пульпе селезенки.

Лимфатические узлы и печень поражаются позднее, где тоже отмечается выраженная лейкемическая инфильтрация. Лейкемическая инфильтрация печени носит диффузный характер. Разрастания бластных клеток можно обнаружить и в других органах, например в головном мозге и в мягких тканях.

При нарастающей анемии появляются вторичные изменения в виде жировой дистрофии печени, миокарда почек. Иногда развиваются обширные кровоизлияния во внутренние органы, особенно в головной мозг, или инфаркты в различных органах как результат закупорки просвета сосудов опухолевыми клетками. Обострение заболевания проявляется развитием бластного криза. Иногда появляются бластные клетки, представляющие более чем одну линию, например миелобласты и лимфобласты. При бластном кризе большинство больных погибают в течение 6 месяцев.

ХМЛ у детей имеет некоторые особенности. Частота данной формы составляет 5,3% от всех лейкозов, встречается как в раннем, так и в старшем возрасте, чаще у мальчиков. Выделяют две формы: взрослый тип (у детей старше 8 лет) и ювенильную форму – преимущественно у детей до 4 лет. Последняя сопровождается миеломоноцитарной пролиферацией, ее течение более агрессивно, отмечается выраженный геморрагический и инфекционный синдромы.

Хронические лейкозы лимфоцитарного происхождения. Эта группа лейкозов развивается в результате клональной пролиферации из зрелых (периферических) В- и Т-лимфоидных клеток и представлена хроническим лимфоцитарным и парапротеинемическими лейкозами.

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – заболевание, развивающееся из относительно зрелых лимфоцитов. В 95% случаев имеется В-клеточный вариант, в 5% случаев Т-клеточный. Регистрируется у больных 40–60 лет и старше. Протекает долго и относительно мягко. В крови отмечается значительный лейкоцитоз за счет зрелых малых лимфоцитов. Несмотря на то что заболевание начинается в костном мозге, панцитопения развивается поздно и ее наступление является плохим прогностическим признаком. Имеет место генерализованное увеличение лимфатических лимфоузлов за счет опухолевой инфильтрации. Лимфатические узлы образуют крупные пакеты. Однако капсула их сохранена. Миндалины и лимфоидные образования кишечника также увеличены. Селезенка увеличивается в результате инфильтрации красной пульпы, аналогичные изменения отмечаются и в печени.

Лейкемические инфильтраты в печени в основном располагаются по ходу перипортальной ткани. Прогностическими плохими признаками являются: большое количество пролимфоцитов, выраженная спленомегалия и панцитопения.

В группу парапротеинемических лейкозов входят: миеломная болезнь, первичная макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей Франклина.

Миеломная болезнь (болезнь Рустицкого – Калера) – злокачественное новообразование системы крови с хроническим течением, возникающее из плазматических клеток с маркерами В-клеточного происхождения и характеризующееся продукцией моноклональных иммуноглобулинов (парапротеинов).

В зависимости от характера опухолевого роста выделяют следующие формы миеломной болезни: а) диффузную; б) диффузно-узловую; в) множественно-узловатую.

По характеру миеломных клеток различают: 1) плазмочитарную; 2) плазмобластную; 3) полиморфно-клеточную; 4) мелкоклеточную миелому.

Болеют преимущественно пожилые люди, средний возраст которых 60 лет. На первый план выступают деструктивные изменения в скелете в виде четко ограниченных очагов остеопороза, что приводит нередко к патологическим переломам. Резорбция костного вещества обусловлена секрецией факторов, активирующих остеокласты. Преимущественно страдают плоские кости (рис. 77 нв цв. вкл.), реже – длинные трубчатые кости. Отмечается поражение позвоночника (66%), ребер (44%), костей черепа (41%), костей таза (28%) и др. Опухолевая ткань растет из полости костного мозга по направлению к надкостнице. Происходит формирование гладкостенных полостей в кости, напоминающих штампованные дефекты, что нередко осложняется патологическими переломами.

Повышенное вымывание кальция из кости сопровождается развитием *гиперкальциемии*, которая приводит к известковым метастазам в миокард, почки, легкие, толстый кишечник с последующей их органной недостаточностью. Продукция парапротеина иногда сопровождается развитием *AL-амилоидоза*. Парапротеинемические белки обнаруживаются в крови и моче (белок Бенс – Джонса). Накопление белка в канальцах и стромах почек заканчивается формированием парапротеинемического нефроза и нефросклероза (миеломная нефропатия).

Таким образом, почки как уязвимый орган-мишень при миеломной болезни страдают наиболее тяжело. Помимо этого может присоединиться *пиелонефрит* как результат иммунологической недостаточности. В таких случаях *уремия* является основной причиной смерти больных. Однако наиболее частая причина смерти – это *инфекционные осложнения*. Другие органы также поражаются при этом заболевании.

Экстрamedулярные опухолевые пролифераты вовлекают в процесс селезенку, печень и лимфатические узлы. Наряду с этим может отмечаться увеличение вязкости крови, что значительно затрудняет кровоток во внутренних органах.

Заболевание отличается разнообразным течением. Одни больные живут много лет, другие погибают в течение 2–3 месяцев. Однако с применением химиотерапии продолжительность жизни многих больных превышает 5-летний рубеж.

Известны солитарные плазмоцитарные опухоли (плазмоцитома, или солитарная миелома). Морфологически они сходны с опухолями при множественной миеломе, но появляются в виде экстрамедулярных (внекостномозговых) поражений, особенно в легких и верхних дыхательных путях.

Макроглобулинемия Вальденстрема – редкое заболевание, которое составляет около 5% всех плазмоцитарных заболеваний. Опухолевые инфильтраты поражают костный мозг, лимфатические узлы, селезенку и печень. Отличительным признаком болезни является продукция большого количества IgM.

Болезнь тяжелых цепей Франклина – редкое заболевание, при котором опухолевые клетки продуцируют необычный парапротеин, соответствующий Fc-фрагменту тяжелой цепи IgG. Инфильтрация опухолевыми клетками печени, селезенки, лимфатических узлов приводит к увеличению их размеров. Болезнь обычно встречается в странах Средиземноморья, иногда – в других странах.

Хронические лейкозы моноцитарного происхождения. Хронический моноцитарный лейкоз отличается медленным прогрессированием в течение многих месяцев и даже лет. Это опухолевый процесс со значительным увеличением содержания моноцитарных клеток при нормальном или невысоком лейкоцитозе. Чаще всего им болеют люди пожилого возраста, как правило, старше 50 лет, крайне редко – дети первых лет жизни. Костномозговое кроветворение длительное время не нарушается. В формуле крови также изменений нет, однако у большинства больных отмечается значительное ускорение СОЭ, что часто является единственным симптомом.

В разгар болезни при исследовании костного мозга обнаруживаются моноцитарная гиперплазия, подавление эритро- и мегакариоцитопоэза. Может наблюдаться увеличение количества плазматических клеток и иммуноглобулинов. Встречаются гиперплазия селезенки, гепатомегалия, менее характерно увеличение периферических лимфатических узлов. В терминальной стадии заболевания иногда обнаруживают молодые формы – промоноциты и монобласты, на фоне глубокой тромбоцитопении часто развивается геморрагический синдром. Редко отмеча-

ется лихорадка, склонность к инфекциям, в моче регистрируется сильно завышенный уровень лизоцима. Средняя продолжительность жизни больных хроническим моноцитарным лейкозом составляет 5–10 лет и более. Наряду с хроническим моноцитарным лейкозом встречается вариант *миеломоноцитарного лейкоза*, характерной особенностью которого является сочетание моноцитоза и повышенного содержания миелоцитов в крови и костном мозге (30% и более).

Осложнения и причины смерти при лейкозах: 1) инфекционный и язвенно-некротический синдром (пневмонии, сепсис, гастроэнтероколиты, обширные флегмоны, пиелонефриты); 2) геморрагический синдром (кровотечения в головной мозг, легкие, надпочечники, почки и другие внутренние органы); 3) интоксикационный синдром (тяжелые дистрофические и некротические поражения внутренних органов в результате массивной гибели опухолевых клеток и продуктов их жизнедеятельности); 4) нарушение функции внутренних органов как результат опухолевой инфильтрации (острая почечная, печеночная, сердечная, легочная недостаточность), а также сдавление и смещение внутренних органов увеличенными лимфатическими узлами.

Известны также осложнения, возникающие при терапии лейкозов: 1) поражение печени под действием химиотерапевтических препаратов (жировая и острая токсическая дистрофия печени, цирроз); 2) миокардиодистрофия (зернистая дистрофия, мелкофокусные некрозы, сарколеммы кардиомиоцитов вплоть до обширных некрозов миокарда с развитием острой и/или хронической сердечной недостаточности); 3) острый панкреонекроз (жировые некрозы поджелудочной железы и окружающей клетчатки); 4) осложнения стероидной и цитостатической терапии.

Вторичные лейкозы – лейкозы, индуцированные цитостатическими препаратами, радиацией и химическими мутагенами. Они могут возникать у больных с другими формами гемобластозов, эпителиальными опухолями, неопухолевыми заболеваниями. Протекают в виде миелобластных, миеломонобластных и эритробластных форм острых лейкозов.

8.2.2. Лимфомы

Лимфомы – это новообразования лимфоидной ткани, возникающие в центральных и периферических органах иммуногенеза, лимфатических узлах и экстранодально. Термин был предложен в 1871 г. Т. Бильротом.

Все лимфомы условно делят на неходжкинские (НХЛ) и ходжкинские (ХЛ), или лимфогранулематоз. Это деление условно, однако оно удобно при рассмотрении опухолевого поражения организма. Ранее все опухолевые болезни крови подразделялись на лейкозы (генерализованные формы) и лимфомы (локальные формы), которые рассматривали как самостоятельные нозологические единицы, не связанные с лейкозами.

Неходжкинские лимфомы

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) принято подразделять по размеру опухолевых клеток и строению ядра: мелкоклеточные и крупноклеточные, с расщепленными и нерасщепленными ядрами; по степени дифференцировки: высокодифференцированные и низкодифференцированные; по степени злокачественности и течению заболевания: вялотекущие, агрессивные и высокоагрессивные; по распространенности в лимфатических узлах: фолликулярные, диффузные, смешанные.

Грибовидный микоз (болезнь Сезари) – ключевым признаком является опухолевое поражение кожи, возникающее из Т-клеток. Множественные опухолевые узлы в коже представлены пролиферирующими крупными клетками. Узлы мягкие, выступают над поверхностью кожи в виде гриба, имеют синюшную окраску и легко изъязвляются. При прогрессировании заболевания отмечается опухолевая инфильтрация в лимфатических узлах, реже – в селезенке и печени, а у некоторых больных даже в костном мозге.

Опухоль Беркита (африканская лимфома) – эндемическое заболевание, встречающееся в странах Африки, реже – спорадически повсеместно. Этиологически заболевание связано с вирусом Эпштейна – Барр, который выделяется из опухолевых В-клеточных лимфоцитов. Болеют обычно дети 4–8 лет. Опухоль локализуется в верхней или нижней челюсти, яичниках, яичках, мягких тканях и костях, забрюшинном пространстве. Реже она начинается с лимфатических узлов любой локализации. Как правило, отмечается генерализация процесса с вовлечением внутренних органов, лимфатических узлов, а в последующем – ЦНС и костного мозга. Морфологически опухоль характеризуется мелкими клетками лимфобластного происхождения и наличием крупных макрофагов со светлой цитоплазмой, что создает своеобразную картину «звездного неба». В опухолевой ткани определяется значительное количество фигур митоза и апоптоза.

Лимфогранулематоз

Лимфогранулематоз (ЛГМ) – особая форма злокачественной лимфомы, возникающая в центральных и периферических иммунных органах и способная к системному распространению с поражением других экстранодальных органов и тканей.

Заболевание впервые было описано Т. Ходжкиным в 1832 г. на основе 7 клинико-морфологических наблюдений. В дальнейшем детально было изучено К. Штернбергом и Д. Рид, что дало основание для назва-

ния диагностических клеток их именами. В России такие клетки описывались Березовским, поэтому в русскоязычной литературе применяется термин «клетки Березовского – Штернберга».

Если ранее опухолевая природа заболевания подвергалась сомнению, то последние годы была доказана принадлежность опухолевых клеток Ходжкина (КХ) и Рид – Березовского – Штернберга (РБШ) к классу неопластических лимфоцитов. Поэтому есть второй синоним заболевания – лимфома Ходжкина (ЛХ).

Заболеваемость ЛГМ неравномерно распределяется по возрастным группам. Так, наибольший пик приходится на 15–34 года и после 55 лет. Дети составляют до 10% всех случаев, заболевание у них протекает более благоприятно и с лучшими результатами лечения.

Патологическая анатомия. Заболевание начинается с увеличения лимфатических узлов шеи или средостения, гораздо реже – с другой локализации. Иногда дебют может манифестироваться в коже или костном мозге. Очень быстро процесс переходит на окружающие ткани и/или прилежащие лимфатические узлы. В дальнейшем в процесс вовлекается селезенка и еще позднее – костный мозг и печень. Селезенка вследствие появления очагов некроза и разрастаний опухолевых клеток имеет на разрезе пестрый вид и получила название «пурпуровой селезенки» (рис. 78 на цв. вкл.). В финале заболевания поражаются внутренние органы. Весь этот последовательный процесс отражает возможности метастазирования опухолевых клеток и соответствует стадиям заболевания. Исходя из стадии, определяются лечебная тактика и прогноз.

Макроскопически лимфатические узлы увеличены, сливаются между собой, образуя конгломераты (рис. 79 на цв. вкл.). На разрезе они серовато-розового цвета, могут содержать желтоватые зоны некроза.

Микроскопически заболевание характеризуется рядом опухолевых клеток, которые являются диагностическими:

- *малые и большие клетки Ходжкина* – крупные одноядерные клетки со слабоозинофильной цитоплазмой и крупным ядром, содержащим незначительное количество хроматина и крупное ядрышко;
- *клетки Рид – Березовского – Штернберга* – крупные двоядерные или многоядерные клетки с крупными ядрами, содержащими ядрышки. Нередко ядра симметричны в виде зеркального отражения (рис. 80 на цв. вкл.);
- *pop-corn клетки* (РС-К) – разновидность многоядерных клеток в виде многодольчатых ядер, напоминающих воздушную кукурузу (рис. 81 на цв. вкл.);
- *лакунарные клетки* – крупные светлые клетки с обильной цитоплазмой.

В гистологической картине обязательно имеется сочетание этих клеток с нормальными лимфоидными, плазмочитарными, гистиоцитарными, нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитарными клеточными элементами, соотношение которых зависит от стадии заболевания. Наряду с этим отмечается склероз и зоны некроза. Все это в целом приводит к стертости архитектоники лимфатического узла и нередко наминает реактивный воспалительный гранулематозный процесс.

В современной классификации выделяют 5 основных гистологических форм, которые соответствуют стадиям заболевания.

➤ **Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием.** Отличается от всех остальных морфологически, фенотипически и клинически. Характеризуется относительной сохранностью цитоархитектоники лимфатического узла при наличии нодулярных (узелковых) очагов поражения, преобладанием количества лимфоцитов, гистиоцитов и очень редким количеством клеток РБШ. Обнаруживаются РС-К-клетки, которые отличаются цитоморфологически и иммунофенотипически. В то же время в инфильтрате отсутствуют нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты или плазматические клетки.

➤ **Лимфоцитарное преобладание (классическая болезнь Ходжкина).** Этот тип составляет около 10% всех случаев, встречается преимущественно у молодых мужчин. В гистологической картине отмечено явное преобладание нормальных лимфоцитов, пролиферирующие гистиоциты формируют гранулемы, встречаются клетки типа РС-К, классический вариант клеток РБШ обнаруживается редко.

➤ **Нодулярный склероз.** Наиболее распространенный тип заболевания, составляет 60–70% случаев. Болеют преимущественно взрослые и чаще женщины. Уже макроскопически можно определить фиброзные тяжи, окружающие и разделяющие лимфатические узлы на узелки (нодули). Микроскопически данные узелки очерчены плотными пучками коллагеновых волокон в пределах одного узла. Клеточный состав разнообразен: классические клетки РБШ, КХ, лакунарные клетки, лимфоциты, плазмциты, гистиоциты, макрофаги, эозинофильные лейкоциты в различном соотношении.

➤ **Смешанно-клеточный тип.** Составляет около 20% случаев болезни. Поражаются в основном лица среднего возраста. Гистологически большую часть опухолевой ткани составляют классические клетки РБШ и КХ. В то же время присутствуют лимфоциты, плазматические клетки, нейтрофилы и эозинофилы. Все более отчетливо отмечается разрастание ретикулярных волокон.

➤ **Лимфоцитарное истощение.** На этот тип приходится менее 5% случаев, которые регистрируются, как правило, у пожилых людей. Гистологически наблюдается резкое снижение числа лимфоцитов, значи-

тельное количество классических клеток РБШ, РС-К и выраженный заместительный склероз лимфатического узла с явным угнетением лимфоцитов.

Прогноз заболевания и выживаемость больных зависят от типа гистологической структуры опухоли. Все варианты, где отмечается преобладание лимфоцитов, дают хорошие результаты лечения. В целом же 5-летняя выживаемость составляет 75–90% больных.

Причины смерти больных при лимфогранулематозе: 1) инфекционные осложнения; 2) сдавление жизненно важных органов увеличенными лимфатическими узлами; 3) кахексия; 4) амилоидоз.

8.3. Гистиоцитозы

Под понятием «*гистиоцитозы*» объединяют несколько самостоятельных реактивных и неопластических заболеваний, основу которых составляет инфильтрация мононуклеарных фагоцитов. Клетки этой системы представляют единую линию дифференцировки от костномозговых элементов – моноцитов до органоспецифических макрофагов.

Все клетки данной системы подразделяются: а) на антигенпредставляющие, или клетки помощники (захват и переработка антигена с передачей информации на лимфоциты) – клетки Лангерганса, ретикулярные интердигитирующие клетки, фолликулярные дендритные клетки стромы лимфатических узлов; б) антигенперерабатывающие (фагоцитоз и переработка антигена) – мононуклеарные фагоциты костного мозга.

Гистиоцитозы делятся на три класса

К *первому классу* относится лангергансоклеточный гистиоцитоз (пролиферация гистиоцитов специального типа). Это заболевание до недавнего времени называли *гистиоцитозом Х*. Болезнь имеет разнообразные проявления, которые подразделены на три клинических варианта с одинаковой морфологической структурой: 1) эозинофильная гранулема – локализованная форма, чаще всего возникает в костях черепа, бедра и ребер у пациентов различных возрастных групп; 2) болезнь Хенд – Шюллер – Кристчен – хроническое диссеминированное поражение одной определенной органной системы, чаще всего костной у детей первых лет жизни; 3) болезнь Летерер – Зиве – острое генерализованное прогрессирующее поражение различных органов и систем, чаще всего мальчиков первого года жизни. Прогноз особенно плохой у детей с полиорганным распространением. У 80% пациентов отмечается поражение костей и прилежащих мягких тканей. Кожные инфильтраты представлены в виде геморрагических высыпаний на лице, туловище, кистях и стопах. Кроме того, могут быть поражены лимфатиче-

ские узлы, селезенка, костный мозг, тимус, легкие, печень, желудочно-кишечный тракт. Микроскопически отмечается диффузное разрастание клеток Лангерганса, выявляется примесь элементов реактивного воспаления – нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, пенистые макрофаги, фибробласты. Обилие эозинофильных лейкоцитов, местами формирующих скопления типа эозинофильных абсцессов, объясняет один из распространенных терминов – эозинофильная гранулема кости.

Исходы могут различаться в каждом конкретном случае. Известны спонтанные излечения локализованных очагов и, наоборот, быстро прогрессирующее течение генерализованных форм с полиорганной недостаточностью, приводящее к смерти.

Гистиоцитозы *второго класса* представлены пролиферацией макрофагов без признаков клеточного атипизма и характерных для клеток Лангерганса маркеров.

Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – заболевание, сопровождающееся стойкой лихорадкой и гепатоспленомегалией и возникающее у младенцев первых месяцев жизни, имеющих кровных родственников с данной патологией. При этом появляются петехиальные кровоизлияния, лимфаденопатия и прогрессирующая панцитопения. Микроскопически определяется интенсивная инфильтрация активированными макрофагами с признаками эритрофагоцитоза и эмпириоплеза (фагоцитоз лимфоцитов). Очаги инфильтрации также встречаются в костном мозге, ЦНС и лимфатических узлах. Прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный. Причиной смерти служат инфекционные осложнения, геморрагический синдром и неврологические нарушения.

Реактивный гемофагоцитарный вирус-ассоциированный синдром – пролиферация гистиоцитов-макрофагов во многих органах, связанная с вирусным поражением (например, ВПГ, вирус Эпштейна – Барр). Проявляется теми же признаками, что и семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией или болезнь Розали – Дорфмана – заболевание, поражающее преимущественно детей и подростков, главным проявлением которого является увеличение шейных и подчелюстных лимфатических узлов. Микроскопически в синусах лимфатических узлов отмечается выраженная инфильтрация крупными пенистыми гистиоцитами с округлыми пузырьковидными ядрами.

Этиология и патогенез этого заболевания окончательно неясны, заболевание не относится к злокачественным поражениям, хотя известны случаи со смертельным исходом.

Гистиоцитозы *третьего класса* представлены истинно неопластическими пролифератами клеток системы мононуклеарных фагоцитов. К ним относятся **острый монобластный** и **хронический миеломоно-**

бластный лейкозы, а также *злокачественный гистиоцитоз* и *гистиоцитарная саркома*. Последние две единицы, очевидно, имеют общее происхождение и перекрывают друг друга по клинико-патологическим параметрам. Морфологические особенности строения гистиоцитарных новообразований не имеют специфических проявлений и дифференциальный диагноз опирается исключительно на иммуногистохимическое исследование, которое позволяет определить моноцитарно-макрофагальный иммунофенотип опухолевых клеток.

8.4. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии

Тромбоцитопенией считается состояние, когда количество тромбоцитов ниже $150 \cdot 10^9$ /л. Спонтанные кровотечения обычно не развиваются, если количество тромбоцитов не падает ниже пороговой величины – $20 \cdot 10^9$ /л.

Причинами развития данных состояний могут быть повышенное разрушение или потребление тромбоцитов, а также недостаточное их образование.

Повышенное разрушение тромбоцитов – наиболее частая причина тромбоцитопении.

Классификация тромбоцитопений по причинам их возникновения предусматривает четыре основные группы.

I. Снижение продукции тромбоцитов

- Приобретенные:
 - изменения костного мозга;
 - апластические и гипопластические анемии;
 - синдром замещения костного мозга (лейкозные поражения, метастазы опухолей в костный мозг);
 - мегалобластные анемии (дефицит витамина B_{12});
 - лекарственное и токсическое воздействие (алкоголь, цитотоксические препараты, токсины, диуретики);
 - вирусные инфекции (вирус Эпштейна – Барр, герпес).

➤ Наследственные – синдром Вискотта – Олдрича.

II. Иммунологически опосредованное разрушение тромбоцитов

- Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура.
- Изоиммунные неонатальные и посттрансфузионные состояния.
- Реакция лекарственной гиперчувствительности.
- Вирусные инфекции (вирус Эпштейна – Барр, ВИЧ).

III. Увеличенная потребность в тромбоцитах

- ДВС-синдром.
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

➤ Микроангиопатические нарушения: гемолитический уремический синдром.

➤ Секвестрация (изоляция) тромбоцитов при гиперспленизме, гигантских гемангиомах.

IV. Причины смешанного характера

➤ Тяжелые инфекции, сепсис, массивные гемотрансфузии.

Снижение продукции тромбоцитов отмечается чаще всего как приобретенное состояние, что связано с неблагоприятным воздействием на костный мозг.

Иммунологически опосредованное разрушение тромбоцитов. Ярким примером является *аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура*, которая в основном наблюдается у детей и молодых людей. Начинается остро, нередко после вирусной инфекции, продолжается 2–4 недели. Ее развитие связано с действием антител и иммунных комплексов на тромбоциты. Иногда данная тромбоцитопения сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, например системной красной волчанкой, аутоиммунной гемолитической анемией, тяжелой миастенией. Эта форма может также осложнять течение хронического лимфоцитарного лейкоза.

Изоиммунная неонатальная и посттрансфузионная тромбоцитопении наблюдаются в определенных ситуациях. Примерно у 2% взрослого населения имеется антигенное различие в строении тромбоцитарной мембраны (PLA-1-негативные лица), у которых при гемотрансфузии от остальных лиц вырабатываются антитела к собственным тромбоцитам с последующим развитием тромбоцитопении. В то же время PLA-1-отрицательная женщина во время беременности может иммунизироваться по отношению к своему PLA-1-положительному плоду, при этом развивается *неонатальная тромбоцитопения*.

Увеличенная потребность в тромбоцитах. Наиболее характерным примером является *ДВС-синдром*, при котором отмечается значительное потребление тромбоцитов в результате повышенного тромбообразования на первой стадии. В то же время при таких заболеваниях, как *микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура*, а также в больших *сосудистых опухолях* тромбоциты вместе с эритроцитами могут механически разрушаться, что приводит к тромбоцитопении. При *тромботической тромбоцитопенической пурпуре* тромбоциты собираются в многочисленные пробки в сосудах микроциркуляторного русла, чему способствует повышенная их адгезия к эндотелию. Клинически при этом заболевании ведущее значение имеет почечная недостаточность и кровотечения.

Патологическая анатомия. Для тромбоцитопений характерен геморрагический синдром с кровоизлияниями и кровотечениями (множественные кровоизлияния в коже (петехии и экхимозы), в слизистых оболочках, реже – во внутренние органы). Кровотечения возможны как желудочные, кишечные, маточные, так и легочные. Встречаются кровоизлияния и в головной мозг. Нередко отмечается увеличение селезенки как результат гиперплазии лимфоидной ткани, а также увеличение количества мегакариоцитов в костном мозге.

Тромбоцитопатии – группа заболеваний и синдромов, характеризующаяся нарушением качественного строения или функции тромбоцитов. Данные заболевания подразделяют на врожденные и приобретенные.

Врожденные заболевания встречаются редко, в их основе лежат аутомно-рецессивные нарушения синтеза мембран тромбоцитов и их секреции: **тромбастения Гланцманна – Негели**, которая выражается в отсутствии агрегации у тромбоцитов и нарушенном связывании с фибриногеном; **синдром Бернара – Сулье**, характеризующийся крупными тромбоцитами и сниженной их способностью к адгезии. Клинически все эти заболевания проявляются массивными кровотечениями.

Приобретенные формы тромбоцитопатий встречаются значительно чаще и могут наблюдаться при: 1) гемобластозах; 2) миелопролиферативных заболеваниях; 3) В₁₂-дефицитной анемии; 4) циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени; 5) гормональных нарушениях (гипотиреоз, гипопаратиреоз); 6) лучевой болезни; 7) ДВС-синдроме; 8) массивных гемотрансфузиях; 9) лекарственных и токсических воздействиях (аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, транквилизаторы, алкогольной интоксикации); 10) цинге.

Патологическая анатомия. Характеризуется геморрагическим синдромом и последующей анемией.

ГЛАВА 9. БОЛЕЗНИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Система кровообращения – одна из систем, объединяющих все органы и ткани организма и делающих его единым целым. Эта система обеспечивает ткани кислородом, питательными веществами, удаляет из них продукты метаболизма, поддерживая тем самым гомеостаз организма в постоянно изменяющихся условиях внешней среды. Важная роль кровообращения проявляется в условиях патологии, когда на различные органы и системы падает повышенная нагрузка, требующая значительного увеличения образования энергии и повышенной доставки тканям энергетических, пластических субстратов и кислорода. Система кровообращения обладает большими приспособительными

и компенсаторными возможностями, которые, однако, не безграничны. Декомпенсация сердца и сосудов ведет к нарушению функции практически всех органов и систем и приводит к гибели больного.

Болезни системы кровообращения могут быть связаны с нарушениями функции сердца и сосудов, расстройствами их нейрогуморальной регуляции. Заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с нарушениями ЦНС, приобретают все большее значение в современном мире. Высокая нервно-психическая нагрузка на современного человека в значительной степени является причиной того, что болезни сердечно-сосудистой системы ежегодно уносят большое количество жизней на Земле. Среди болезней системы кровообращения ведущее место принадлежит атеросклерозу, гипертонической болезни и инфаркту миокарда, которые часто сопровождаются нарушениями ритма сердца и тонуса кровеносных сосудов.

Заболевания сердца воспалительного генеза представлены эндокардитами, миокардитами и перикардитами. Воспаление эндокарда и миокарда носит название кардита. Панкардит – воспаление всех трех оболочек сердца.

9.1. Эндокардиты

Эндокардит – воспаление внутренней оболочки сердца. Чаще всего развивается при различных заболеваниях инфекционной или инфекционно-аллергической природы (вторичный эндокардит): ревматизм, системная красная волчанка, туберкулез, бруцеллез и др. В ряде случаев эндокардит выступает в качестве самостоятельной нозологической формы (первичный эндокардит): бактериальный (септический эндокардит) и фибропластический эндокардит с эозинофилией.

Бактериальный (септический) эндокардит является одной из клинико-морфологических форм сепсиса и будет рассмотрен в главе, посвященной сепсису.

Эндокардит Леффлера (системный эозинофильный васкулит с пристеночным эндокардитом) – редкое заболевание, связанное с патогенным действием циркулирующих в крови больных иммунных комплексов. Заболевание сопровождается выраженным эозинофильным лейкоцитозом, прогрессирующей сердечной недостаточностью и сочетается с морфологическими изменениями кожи и внутренних органов.

Этиология болезни до конца не изучена. Полагают, что болезнь связана с бактериальной или вирусной инфекцией, которая вызывает в организме человека иммунные нарушения, о чем косвенно свидетельствует наличие в крови больных LE-клеток.

Основным морфологическим проявлением болезни является утолщение эндокарда (констриктивный эндокардит), приводящее к сужению полостей сердца. В эндокарде появляются некротические изменения, которые подвергаются организации с развитием фиброза. Эластические волокна эндокарда разрушаются и замещаются коллагеновыми волокнами. Из-за повреждения эндотелия на эндокарде происходит образование тромботических масс, которые также могут подвергаться организации. При тяжелом течении болезни фибропластический процесс переходит на эндокард сосочковых мышц и сухожильные нити (хорды). Повреждение последних может приводить к формированию недостаточности митрального или трикуспидального клапанов.

В коже, строме внутренних органов, поперечно-полосатых мышцах, головном мозге появляются инфильтраты из эозинофилов и эозинофильные васкулиты с тромбозами, инфарктами и кровоизлияниями.

Смерть больных наступает от тромбоэмболических осложнений и прогрессирующей сердечной недостаточности.

9.2. Миокардиты

Миокардит – воспаление средней (мышечной) оболочки сердца. Чаще всего воспаление миокарда является вторичным, т.е. является морфологическим проявлением или осложнением различных заболеваний. Миокардиты могут возникать при вирусных инфекциях (Коксаки и ЕСНО, корь, инклюзионная цитомегалия, полиомиелит, мононуклеоз, ОРВИ), при сыпном тифе, дифтерии, скарлатине, туберкулезе, сифилисе, менингококковой инфекции, боррелиозе, трипаносомозе, кандидозе, инфекционно-аллергических заболеваниях. Прижизненная диагностика миокардитов достаточно трудна.

Прижизненный достоверный диагноз миокардита может быть установлен только на основании гистологического исследования биоптата, полученного с помощью эндомикардиальной биопсии. Морфологическое изучение биоптатов позволяет, прежде всего, дифференцировать тяжелые формы миокардита и дилатационную кардиомпатию (ДКМП), имеющих много общих клинических черт (кардиомегалия, прогрессирующая сердечная недостаточность и др.).

Для морфологического подтверждения миокардита за рубежом используют диагностические критерии, рекомендованные группой американских морфологов в 1986 г. (Даллас, США) – так называемые «далласские критерии» (табл. 11).

Таблица 11. Далласские критерии гистологической диагностики миокардита

Диагноз миокардита	Гистологические признаки
Определенный миокардит	Воспалительная инфильтрация миокарда с некрозом и/или дегенерацией прилегающих миоцитов, не характерных для ишемических изменений при ИБС
Вероятный миокардит	Воспалительные инфильтраты достаточно редки либо кардиомиоциты инфильтрированы лейкоцитами. Нет участков некроза кардиомиоцитов. Миокардит не может быть диагностирован в отсутствие воспаления
Миокардит отсутствует	Нормальный миокард или имеются патологические изменения ткани не воспалительной природы

Для гистологического подтверждения диагноза «миокардит» (определенный миокардит) необходимым и достаточным считается обнаружение в биоптате двух морфологических признаков: 1) воспалительного клеточного инфильтрата; 2) некроза или повреждения кардиомиоцитов. Если в биоптате выявляется воспалительная инфильтрация, но отсутствуют признаки повреждения кардиомиоцитов, диагноз миокардита сомнителен (хотя и вполне вероятен). Наконец, отсутствие воспалительных инфильтратов в гистологическом препарате является основанием для отрицательного диагностического заключения. Таким образом, главным морфологическим признаком миокардита является обнаружение в биоптате воспалительного клеточного инфильтрата. Считается, что при вирусных миокардитах в инфильтрате преобладают лимфоциты, а при бактериальном миокардите – нейтрофилы. Аллергические миокардиты сопровождаются инфильтрацией эозинофилами. Гигантоклеточная инфильтрация характерна для миокардита, отличающегося крайне тяжелым течением, быстрым прогрессированием и неизбежным возникновением летального исхода. Первичный миокардит представлен идиопатическим миокардитом Абрамова – Фидлера.

Идиопатический миокардит (миокардит Абрамова – Фидлера) – заболевание инфекционно-аллергической природы, характеризующееся изолированным воспалительным процессом миокарда, быстро прогрессирующим тяжелым течением и частым летальным исходом. Также известны случаи хронического рецидивирующего течения.

Миокардит Абрамова – Фидлера обычно возникает после перенесенной вирусной или бактериальной инфекции, вакцинаций, введения в организм сывороток и лекарственных препаратов, что свидетельствует об инфекционно-аллергическом генезе болезни.

Макроскопически сердце увеличено в размерах, дряблой консистенции, полости растянуты, нередко тромботические наложения.

В ряде случаев заболевание напоминает застойную кардиомиопатию. Микроскопически в миокарде обнаруживают небольшие очажки некроза, окруженные воспалительным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов, эозинофилов, плазматических клеток, макрофагов и многоядерных гигантских клеток. Полагают, что одна часть гигантских клеток имеет макрофагальное, другая – кардиомиоцитарное происхождение, т.е. образуется из кардиомиоцитов. По мере течения болезни некротические участки подвергаются организации – возникает мелкоочаговый кардиосклероз. Смерть больных наступает от прогрессирующей сердечной недостаточности, иногда – от тромбоэмболических осложнений.

9.3. Перикардиты

Перикардит – воспаление перикарда. Обычно перикардит является осложнением различных заболеваний сердца, легких, системных заболеваний. По характеру экссудата различают следующие виды острого перикардита: серозный, фибринозный, гнойный, геморрагический.

Серозный перикардит развивается при ревматизме, системной красной волчанке и других ревматических заболеваниях. Может являться морфологическим проявлением ХПН. Количество серозного экссудата не превышает 200 мл. В висцеральном и париетальном листках перикарда при микроскопическом исследовании обнаруживаются лейкоциты, лимфоциты и гистиоциты.

Фибринозный перикардит морфологически характеризуется появлением на висцеральном перикарде фибринозных наложений. Диффузное поражение перикарда приводит к формированию «волосатого» сердца. Причинами фибринозного перикардита являются субэпикардиальный и трансмуральный инфаркты миокарда, ревматизм, уремия, травматические повреждения (в том числе и после операций на сердце). При благоприятном течении процесса фибрин может рассосаться, однако чаще он организуется. Образуются спайки между листками перикарда. В отдельных случаях организация фибринозного экссудата может закончиться полной облитерацией полости сердечной сорочки. Отложение солей извести в перикард приводит к формированию «панцирного» сердца.

Гнойный перикардит является результатом попадания в полость сердечной сорочки инфекционного агента, например, из легких или плевральной полости при эмпиеме плевры. Количество гноя в полости перикарда может достигать 400 мл и более. В листках перикарда микроскопически отмечается диффузная инфильтрация нейтрофилами. Осложнениями гнойного перикардита является гнойный медиастенит и организация гнойного экссудата с развитием констриктивного перикардита.

Геморрагический перикардит развивается при злокачественных опухолях или же при туберкулезном процессе. Обычно в серозном или фибринозном экссудате появляется значительная примесь крови. Такой процесс может появляться при некоторых инфекциях с признаками геморрагического диатеза или же возникать после операций на сердце.

Хронический перикардит является следствием острых перикардитов и проявляется в виде двух форм: адгезивного и констриктивного.

Адгезивный, или слипчивый, перикардит развивается в результате сращения листков перикарда при организации экссудата. Он затрудняет работу сердца и приводит к расширению полостей сердца. В таких случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с дилатационной кардиомиопатией.

Констриктивный, или сдавливающий, перикардит сопровождается значительным утолщением сросшихся листков перикарда, иногда до 1 см. Примером такого перикардита является «панцирное» сердце. Сердечная функция при этом значительно страдает, однако дилатация полостей и гипертрофия миокарда при этом не развиваются.

9.4. Гипертоническая болезнь

Гипертоническая болезнь характеризуется длительным и стойким повышением артериального давления (артериальной гипертензией) с развитием морфологических изменений в стенках кровеносных сосудов и внутренних органов.

Артериальная гипертензия может быть первичной и являться самостоятельным заболеванием (гипертоническая болезнь) или симптомом различных заболеваний (вторичная, или симптоматическая, гипертензия). Симптоматическая гипертензия является проявлением и осложнением многих заболеваний нервной (например, опухоли мозга), эндокринной (опухоль надпочечников) систем, патологии почек (гломерулонефрит, пиелонефрит) и сосудов (атеросклероз, васкулиты).

Артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, почечной недостаточности, атеросклероза.

Гипертоническая болезнь (идиопатическая, эссенциальная артериальная гипертензия) – хроническое заболевание, основным клиническим признаком которого является длительное и стойкое повышение артериального давления.

Этиология гипертонической болезни многофакторная. Принято считать, что такие причины, как психоэмоциональное перенапряжение, избыточный вес, особенности питания (избыток поваренной соли в пище),

а также наследственные факторы играют свою роль в возникновении первичной артериальной гипертензии. В патогенезе болезни имеют значение следующие факторы: активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, очевидно обусловленная изменениями в генах; активация симпатической нервной системы; нарушение транспорта Na^+ через клеточные мембраны гладкомышечных клеток кровеносных сосудов; дефицит в организме вазодилататоров, таких как NO, компоненты калликреин-кининовой системы, простагландины и др.

Артериальная гипертензия по течению может быть злокачественной и доброкачественной.

При *злокачественной гипертензии* доминируют проявления гипертонического криза, т.е. резкого повышения артериального давления в связи со спазмом артериол и выраженные морфологические изменения почек (злокачественный нефросклероз Фара). Морфологически злокачественная гипертензия характеризуется фибриноидным некрозом стенок артериол различных органов и тромбозом. Возникает чаще у мужчин среднего возраста (35–50 лет), прогрессирует, без лечения быстро осложняется хронической почечной недостаточностью и заканчивается летальным исходом в течение 1–2 лет. Эта форма также опасна возникновением инфарктов и кровоизлияний в жизненно важные органы.

В течении артериальной гипертензии различают следующие стадии.

➤ **Доклиническая стадия** характеризуется периодическим, временным повышением артериального давления. При микроскопическом исследовании выявляют умеренную гипертрофию стенок мелких артерий и их спазм. При этом повышается проницаемость стенок сосудов и появляется их плазматическое пропитывание. Реже может наблюдаться умеренная гипертрофия левого желудочка сердца. Морфологические изменения в этой стадии обратимы и своевременное применение антигипертензионной терапии может предотвратить развитие изменений в сердце, почках и головном мозге.

➤ **Стадия выраженных распространенных морфологических изменений артерий** возникает в результате длительного повышения артериального давления. В артериолах значительно нарастает плазматическое пропитывание, которое завершается гиалинозом и склерозом их стенок (артериолосклероз). В результате сосуды утрачивают эластичность, становятся плотными и ломкими, просвет их сужается.

Наиболее часто плазматическому пропитыванию и гиалинозу подвергаются артериолы и мелкие артерии почек, головного мозга, поджелудочной железы, кишечника, сетчатки глаза, капсулы надпочечников. Макроскопически гиалинизированные сосуды имеют вид стекловидных трубочек с толстыми стенками и точечным просветом.

В артериях эластического, мышечно-эластического и мышечного типов выявляется эластоз и эластофиброз (расщепление и гибель эластических волокон с последующим склерозом стенки сосуда). В этой стадии нарастает рабочая компенсаторная гипертрофия стенки левого желудочка сердца.

➤ *Стадия вторичных изменений внутренних органов* обусловлена изменениями сосудов и нарушением внутриорганного кровообращения, на основании чего выделяют следующие клинико-морфологические формы этой болезни: сердечную, мозговую и почечную.

Сердечная форма первичной артериальной гипертензии морфологически проявляется концентрической гипертрофией стенки левого желудочка (см. рис. 44 на цв. вкл.), толщина которого может достигать 5 см и больше при норме 1,2–1,5 см. Масса сердца может достигать 900–1000 г. Вследствие несоответствия кровоснабжения и увеличенной массы сердца у больных может развиваться ишемическая болезнь сердца. Относительная недостаточность кровоснабжения миокарда и нарастающая гипоксия приводят к жировой дистрофии миокарда, диффузному мелкоочаговому кардиосклерозу и в ряде случаев – к миогенному расширению полостей сердца – эксцентрической гипертрофии.

Мозговая форма гипертонической болезни наиболее часто проявляется геморрагическими, реже – ишемическими инсультами (см. «Цереброваскулярные болезни»). Развитию инсульта часто предшествует гипертонический криз (внезапный подъем артериального давления). Кровоизлияния чаще всего локализуются в области подкорковых ядер (рис. 82 на цв. вкл.) и зрительных бугров головного мозга. Исход инсульта зависит от размеров и локализации очагов повреждения нервной ткани.

При почечной форме артериальной гипертензии в почках могут возникать как острые, так и хронические изменения. Острые изменения связаны с развитием фибриноидных некрозов, тромбозами и тромбозами артерий либо с их изменениями при гипертоническом кризе. К ним относятся инфаркты и артериолонекроз почек. Обычно такие изменения развиваются при злокачественном течении гипертонической болезни у молодых людей.

Хронические изменения в почках наиболее часто возникают при доброкачественном течении артериальной гипертензии. Они обусловлены гиалинозом артериол почек и хронической ишемией, которые приводят к атрофии и склерозу клубочков почек. Сохранившиеся клубочки могут гипертрофироваться. Почки резко уменьшаются в размере, становятся плотными, поверхность их мелкозернистая. Такие почки называют первично-сморщенными (рис. 83 на цв. вкл.). Больные чаще всего умирают при этой форме от хронической почечной недостаточности.

Наиболее частыми причинами смерти больных гипертонической болезнью являются: сердечная недостаточность в результате диффузного кардиосклероза (в острых случаях – инфаркт миокарда), хроническая почечная недостаточность (азотемическая уремия), кровоизлияние в мозг.

9.5. Атеросклероз

Атеросклероз – хроническое заболевание, характеризующееся отложением липидов в интиме артерий эластического и мышечно-эластического типов.

Считается, что в возникновении атеросклероза играют роль многие факторы: характер питания, стиль жизни, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет. В последние годы в этиологии атеросклероза большое значение придается биологическим факторам: хламидиям, вирусам. Основные патогенетические факторы возникновения атеросклероза – повреждение эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов и гиперлипидемия. В возникновении атеросклероза также имеет значение наследственная предрасположенность. В таких случаях атеросклеротический процесс развивается достаточно рано, в возрасте до 30 лет.

Большую роль в изучении этиопатогенеза и морфогенеза атеросклероза сыграли исследования С.С. Халатова и Н.Н. Аничкова, которым удалось получить экспериментальную модель атеросклероза у кроликов и впоследствии сформулировать инфильтративную теорию болезни. В изучение особенностей атеросклероза коронарных артерий и его связь с развитием инфаркта миокарда большой вклад внес А.Л. Мясников.

В возникновении и формировании атеросклероза можно выделить четыре определяющих и взаимосвязанных механизма: наследственный генетический фактор; нарушение липидного обмена; состояние сосудистой стенки, – нарушение рецепторного аппарата.

Любые изменения эндотелиальных или гладкомышечных клеток сосудистой стенки, сопровождающиеся нарушением их метаболизма и функции рецепторного аппарата, способствуют развитию атеросклеротического процесса. Первые исследования изучения роли рецепторного аппарата в возникновении атеросклероза были связаны с открытием рецепторов липопротеинов низкой плотности на поверхности гепатоцитов. За их открытие А. Брауну и А. Гольдштейну была присуждена Нобелевская премия. Сегодня достаточно хорошо известны рецепторопосредованные пути транспорта липопротеинов, а следовательно, и холестерина, в клетки, выведение их из кровотока и из клетки.

Например, наследственные, генетически обусловленные формы гиперхолестеринемии, так называемые семейные формы, связаны с мутацией генов, кодирующих рецептор липопротеинов низкой плотности.

В случаях наличия одного мутантного гена возникает так называемая гетерозиготная форма, двух мутантных генов – гомозиготная. В обоих случаях страдают рецепторы к липопротеинам низкой плотности на поверхности гепатоцитов. Эти рецепторы играют важную роль в метаболизме холестерина, учитывая, что именно липопротеины низкой плотности являются одним из его переносчиков. Сегодня изучены не только гены, кодирующие рецепторы липопротеинов низкой плотности, но и гены, кодирующие белковую часть липопротеинов – белки А и Б, играющие важную роль в транспортной функции этих частиц по переносу холестерина.

Повреждение эндотелия сопровождается повышением проницаемости стенки сосуда для липидов плазмы. Затем во внутреннюю оболочку сосудов проникают моноциты, которые пролиферируют и, превращаясь в макрофаги, накапливают липиды. Развитию атеросклероза способствуют нарушения обмена холестерина, и в частности накопление в плазме крови таких его компонентов, как липопротеиды низкой и очень низкой плотности.

В интиму также мигрируют гладкомышечные клетки и активно начинают поглощать и накапливать в цитоплазме большое количество липопротеидов. Наряду с макрофагами они участвуют в образовании пенных клеток в атеросклеротических бляшках.

Макроскопически выделяют следующие стадии атеросклероза, отражающие динамику процесса.

- Жировые пятна и полосы – участки желтого цвета, не возвышающиеся над поверхностью интимы.

- Фиброзные бляшки – плотные, овальные и круглые образования, возвышающиеся над поверхностью интимы.

- Стадия атероматозной бляшки – мягкие, западающие в центре бляшки, выступающие в просвет сосуда.

- Стадия атероматозной язвы – изъязвление атероматозных бляшек и образование на их месте тромботических наложений.

- Стадия атерокальциноза – отложение солей кальция в разрушенную бляшку (дистрофическое обызвествление).

Микроскопические изменения в морфогенезе атеросклероза несколько отличаются от изменений, видимых невооруженным глазом, и также протекают по стадиям.

- Долипидная стадия – макроскопически не видна. В эту стадию происходит повреждение эндотелия, накопление в интиме белков плазмы и кислых гликозамингликанов, начинается проникновение в стенку сосуда липопротеидов низкой и очень низкой плотности, холестерина.

- Липоидоз (макроскопически соответствует стадии жировых пятен и полос). В эту стадию липиды диффузно пропитывают интиму, а также захватываются гладкомышечными клетками и макрофагами.

➤ Липосклероз – макроскопически стадия фиброзных бляшек, связанная с разрастанием соединительной ткани вокруг отложений липидов в интиме сосудов.

➤ Атероматоз – центральная часть бляшки подвергается распаду, здесь образуется мелкозернистый детрит (кристаллы холестерина, капельки нейтральных жиров, обрывки эластичных и коллагеновых волокон). Однако в этой стадии сохраняется тонкая покрывка бляшки, представленная соединительной тканью.

➤ Стадия атероматозной язвы – покрывка бляшки разрывается, и бляшка превращается в язву. Содержимое бляшки выкрашивается в просвет сосуда и может являться причиной эмболии.

➤ Стадия атерокальциноза – происходит обызвествление бляшки. Соли кальция откладываются в атероматозные массы и в прилежащие к ним ткани бляшки.

Атеросклероз может наблюдаться в артериях различных органов и приводить к различным клиническим проявлениям. В зависимости от этого выделяют следующие клинико-морфологические формы атеросклероза.

Атеросклероз аорты встречается часто и поражает грудной и брюшной ее отделы, особенно в области бифуркации. Атеросклероз аорты осложняется развитием аневризмы (выпячивание стенки), разрыв которой заканчивается смертью больного. Если при разрыве аневризмы ее стенку образуют прилежащие ткани (например, жировая клетчатка) и гематома, то говорят о ложной аневризме. Морфологически различают следующие виды истинных аневризм аорты: цилиндрическую, мешковидную, грибовидную. При изъязвлении бляшки возможна отслойка средней оболочки аорты от внутренней или наружной с образованием расслаивающей аневризмы. В стадии атероматозной язвы и атерокальциноза могут образовываться тромбы, которые в некоторых случаях достигают больших размеров. Выраженный атеросклероз бифуркации аорты с развитием массивного тромбоза приводит к развитию синдрома Лериша.

Атеросклероз коронарных артерий является одной из самых частых причин развития ишемической болезни сердца.

Атеросклероз артерий головного мозга при длительном течении может приводить к атеросклеротической деменции (приобретенному слабоумию). Острые нарушения мозгового кровообращения вследствие тромбоза или спазма могут закончиться развитием ишемического инсульта (серого размягчения вещества головного мозга), исход которого зависит от локализации и размеров. Если ишемический инсульт не заканчивается летальным исходом, то некротизированная ткань головного мозга рассасывается и образуется киста (полость) после размягчения.

Атеросклероз почечных артерий ведет к развитию инфарктов почек с последующей их организацией. На поверхности почек появляются западающие участки и развивается нефроцирроз (атеросклеротически сморщенная почка). При двухстороннем и значительном поражении почек возникает хроническая почечная недостаточность.

Атеросклероз сосудов кишечника может привести к гангрене кишки с последующим развитием перитонита.

Атеросклероз артерий нижних конечностей приводит к перемежающейся хромоте и может закончиться развитием гангрены.

9.6. Ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – заболевание, обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью коронарного кровотока. В связи с большой социальной значимостью, высокой смертностью и инвалидизацией людей Всемирной организацией здравоохранения она была выделена как самостоятельное заболевание. Основной причиной развития ИБС является атеросклероз коронарных сосудов. Клиническая и морфологическая картина ИБС может развиваться при сердечной форме гипертонической болезни, реже может быть обусловлена воспалительным процессом коронарных артерий (узелковый периатериит, сифилис), пороками развития сосудов и т.д.

Различают острую и хроническую формы ишемической болезни сердца. Острая ишемическая болезнь сердца морфологически проявляется ишемической дистрофией миокарда и инфарктом миокарда.

9.6.1. Ишемическая дистрофия и инфаркт миокарда

Ишемическая дистрофия миокарда ранее рассматривалась как первая (донекротическая) стадия инфаркта миокарда. Это состояние возникает остро и может продолжаться в течение первых суток с момента возникновения ишемии. При этой форме развиваются характерные для инфаркта миокарда клинические и электрокардиографические изменения, однако некроз кардиомиоцитов отсутствует. Если при этом наступила смерть больного, то на аутопсии макроскопические изменения обычно не видны. При микроскопии ишемизированных участков сердца находят расширение капилляров, стазы, отек межклеточной ткани, позднее возникают периваскулярные кровоизлияния, скопления лейкоцитов по периферии зоны ишемии. Кардиомиоциты лишены гликогена, теряют поперечную исчерченность, интенсивно окрашиваются кислыми красителями, что свидетельствует о некробиотических изменениях.

Смерть при ишемической дистрофии миокарда чаще всего наступает от кардиогенного шока и острой сердечно-сосудистой недостаточности в тех случаях, когда ишемии подвергаются обширные участки миокарда.

Инфаркт миокарда формируется спустя 24 ч после возникновения острой ишемии и характеризуется четко видимым очагом некроза сердечной мышцы. Морфологически это белый инфаркт с геморрагическим венчиком (рис. 84 на цв. вкл.).

Инфаркт миокарда локализуется чаще всего в области верхушки, передней и боковой стенок левого желудочка и передних отделов межжелудочковой перегородки, реже инфаркт возникает в области задней стенки левого желудочка и задних отделов межжелудочковой перегородки. В правом желудочке и особенно в предсердиях инфаркт развивается очень редко.

По локализации в миокарде инфаркты бывают субэндокардиальные, субэпикардиальные, в толще миокарда (интрамуральный инфаркт) и захватывать всю толщу стенки сердца (трансмуральный инфаркт).

Первичный (острый) инфаркт миокарда длится примерно 8 недель с момента приступа ишемии миокарда. Если инфаркт миокарда развивается спустя 8 недель после первичного (острого), то его называют *повторным инфарктом*. Инфаркт, развившийся в течение 8 недель существования первичного (острого), обозначают как *рецидивирующий инфаркт миокарда*.

Инфаркт миокарда протекает в две стадии: 1) некротическую; 2) стадию рубцевания.

В некротической стадии область инфаркта макроскопически выглядит как тусклый, дряблый участок бело-желтого цвета, окруженный зоной кровоизлияний (геморрагический венчик). Микроскопически очаг некроза представлен погибшими кардиомиоцитами с разрушенными ядрами и ограничен от сохранившейся ткани зоной полнокровия (рис. 85 на цв. вкл.) и лейкоцитарной инфильтрации (демаркационное воспаление). В дальнейшем некротизированные участки миокарда подвергаются расплавлению – миомаляция.

В начале *стадии рубцевания (организации)* на смену лейкоцитам в демаркационной зоне приходят макрофаги и молодые фибробласты, с помощью которых происходит резорбция некротических масс и образование грануляционной, а затем и соединительной ткани. В дальнейшем в зоне инфаркта образуется плотный рубец и формируется крупноочаговый (постинфарктный) кардиосклероз.

Осложнениями инфаркта являются кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность, острая аневризма сердца вследствие миомаляции и разрыв сердца с возникновением гемоперикарда (при трансмуральном инфаркте), пристеночный тромбоз с возникновением последу-

ющей тромбоэмболии сосудов, например, головного мозга (при субэндокардиальном и трансмуральном инфарктах), фибринозный перикардит (при субэпикардиальном и трансмуральном инфарктах).

9.6.2. Хроническая ишемическая болезнь сердца

Хроническая ишемическая болезнь сердца включает атеросклеротический кардиосклероз, постинфарктный кардиосклероз и хроническую аневризму сердца. Атеросклеротический (мелкоочаговый) кардиосклероз обычно развивается в зоне хронической ишемии миокарда и характеризуется диффузным разрастанием соединительной ткани.

Крупноочаговый (постинфарктный) кардиосклероз представляет собой белесый соединительнотканый рубец, являющийся следствием перенесенного инфаркта миокарда. Сохранившийся миокард, особенно по периферии рубца, может быть гипертрофирован.

Если постинфарктный кардиосклероз является следствием трансмурального инфаркта миокарда и захватывает всю толщу стенки сердца, то в этом месте может образоваться хроническая аневризма сердца, так как участок, замещенный рубцовой тканью, выбухает под давлением крови. В аневризме часто образуются тромботические массы, что, с одной стороны, укрепляет тонкую стенку аневризмы, а с другой – может привести к возникновению тромбоэмболии. Возможен также разрыв хронической аневризмы сердца.

Наиболее частое осложнение хронической ишемической болезни сердца – хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, морфологически характеризующаяся хроническим общим венозным полнокровием. В свою очередь хроническая сердечно-сосудистая недостаточность может осложниться флеботромбозом с последующей тромбэмболией легочной артерии или острыми язвами желудочно-кишечного тракта со смертельным кишечным кровотечением.

9.7. Пороки сердца

Пороки сердца – это стойкие анатомические нарушения клапанного аппарата и магистральных сосудов сердца, приводящие к нарушению гемодинамики. Пороки сердца бывают врожденными и приобретенными.

Приобретенные пороки сердца. Эти пороки в подавляющем большинстве случаев являются следствием воспалительных заболеваний сердца и его клапанов. Наиболее частой причиной является ревматизм, бактериальный (септический) эндокардит, атеросклероз, реже – сифилис,

бруцеллез и другие болезни. Чаще всего приобретенные пороки формируются в области митрального клапана, реже в области аортального и крайне редко – в области трехстворчатого клапана.

В результате воспалительных изменений и склероза створки клапанов деформируются, становятся плотными, теряют эластичность и не могут полностью закрывать предсердно-желудочковые отверстия или устья аорты и легочного ствола. Развивается *недостаточность клапана*. Недостаточность также возникает при утолщении и укорочении хорд. При недостаточности двустворчатого или трехстворчатого клапана кровь во время систолы желудочков поступает не только в аорту или легочный ствол, но и обратно в предсердия. Если же имеется недостаточность клапанов аорты или легочной артерии, то во время диастолы кровь частично поступает назад в желудочки сердца.

При частичном сращении створок клапанов отверстия между предсердиями и желудочками становятся меньше (рис. 86 на цв. вкл.), развивается их *сужение*, или *стеноз*. При этом затрудняется поступление крови из одной полости сердца в другую. При стенозе левого атриовентрикулярного отверстия в левом предсердии остается небольшое количество крови и постепенно левое предсердие растягивается – формируется митральная конфигурация сердца. При стенозе устья аорты постепенно формируется эксцентрическая гипертрофия стенки левого желудочка. При этом сердце может достигать больших размеров – «бычье сердце».

Наиболее часто при приобретенных пороках сердца развивается комбинация стеноза предсердно-желудочкового отверстия и недостаточности клапана. Такой порок называют комбинированным. При комбинированном пороке двустворчатого или трехстворчатого клапана увеличенный объем крови во время диастолы не может поступить в желудочек без дополнительного усилия миокарда предсердия, а во время систолы кровь частично возвращается из желудочка в предсердие, которое переполняется кровью. При этом компенсаторно повышается сила сокращения миокарда предсердия и желудочка, в результате чего развивается их гипертрофия. Однако постоянное переполнение кровью левого предсердия приводит к застою крови в малом круге кровообращения, к перегрузке и последующей гипертрофии правого желудочка. Развивается *компенсаторная (рабочая) гипертрофия сердца*. Если пороки возникают в области нескольких клапанов, говорят о сочетанном пороке сердца. Компенсированные пороки сердца характеризуются тонической дилатацией полостей, при декомпенсации происходит миогенная дилатация и развивается общий венозный застой крови.

Морфологическим проявление острой сердечной недостаточности является острое общее венозное полнокровие и отек легких. Проявлениями хронической сердечной недостаточности являются: общий ве-

нозных застой с развитием акроцианоза, цианоза, асцита, гидроторакса, гидроперикарда, бурой индурации легких, мускатной печени и цианотической индурации почек и селезенки.

9.8. Кардиомиопатии

Кардиомиопатия – это гетерогенная группа заболеваний сердца, характеризующаяся первичными дистрофическими изменениями и недостаточностью сократительной функции миокарда.

Различают следующие виды кардиомиопатий: 1) дилатационную; 2) гипертрофическую; 3) рестриктивную; 4) аритмогенную – связанную с нарушением ритма сердца. Кроме того, выделяют вторичные виды кардиомиопатий: ишемическую, вальвулярную, гипертензивную, медикаментозно-токсическую, кардиомиопатию при миокардитах, неклассифицированные кардиомиопатии.

Дилатационная кардиомиопатия характеризуется выраженным расширением полостей сердца с диффузным или очаговым утолщением его стенки и резким снижением его сократительной функции. Этот вид кардиомиопатии чаще встречается у мужчин в возрасте 20–30 лет.

В этиологии болезни определенное значение имеют вирусные миокардиты (вирус Коксаки, вирус простого герпеса) и, возможно, делеции митохондриальной ДНК и генные мутации.

Масса сердца может достигать 800 г и более. Вследствие расширения полостей оно принимает шаровидную форму и в тяжелых случаях напоминает дряблый мешок.

Микроскопически отмечается чередование гипертрофированных и атрофированных кардиомиоцитов, участки контрактур миофибрилл, признаки их лизиса. Иногда изменения кардиомиоцитов сопровождаются круглоклеточной инфильтрацией. Постепенно нарастает мелкоочаговый кардиосклероз.

Гипертрофическая (обструктивная) кардиомиопатия характеризуется гипертрофией, главным образом, стенки левого желудочка сердца и уменьшением полостей желудочков. В основе болезни лежат наследственные факторы с мутацией генов тяжелой β -цепи сердечного миозина, тропонина Т и тропомиозина. Болеют чаще мужчины, обычно с дебютом болезни в 10-летнем возрасте.

Морфологически различают две формы гипертрофической кардиомиопатии: диффузную и локальную. При диффузной форме отмечается равномерное утолщение миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки. При этом полости сердца остаются нормальными или могут быть уменьшены. Микроскопическая картина характеризуется хаотичным расположением кардиомиоцитов, особенно в межжелудочковой

перегородке. При локальной форме гипертрофия развивается только в верхних отделах левого желудочка, что приводит к субаортальному мышечному стенозу, затрудняющему выброс крови из левого желудочка в аорту.

Клапаны сердца и коронарные артерии при обеих формах гипертрофической кардиомиопатии остаются нормальными.

Рестриктивная кардиомиопатия характеризуется выраженным утолщением эндокарда чаще левого желудочка сердца, иногда до 3–5 см за счет грубого фиброза с очагами гиалиноза и обызвествления. Склероз может захватывать заднюю створку митрального клапана и распространяться на прилежащие отделы миокарда.

Полагают, что причиной такой кардиомиопатии являются перенесенные эндокардиты и, в частности, эндокардит Леффлера. Заболевание обычно встречается у жителей некоторых африканских стран.

Среди вторичных кардиомиопатий особое место занимает *алкогольная кардиомиопатия*, которая может быть причиной внезапной смерти молодых людей, злоупотребляющих алкоголем. Алкоголь оказывает прямое повреждающее действие на сарколемму и мембраны внутриклеточных структур кардиомиоцитов. Появляются крупные, уродливые митохондрии, происходит деструкция их крист, вследствие чего развивается тканевая гипоксия.

При макроскопическом исследовании сердце умеренно гипертрофировано с выраженным жировым слоем в эпикарде. Полости сердца расширены, особенно левого желудочка. Миокард дряблой консистенции.

Микроскопически отмечается вращение жировой клетчатки в миокард, признаки жировой дистрофии кардиомиоцитов. Последние атрофированы либо гипертрофированы, чередуются друг с другом.

Алкогольная кардиомиопатия может осложниться хронической сердечно-сосудистой недостаточностью или фибрилляцией его желудочков вследствие электрической нестабильности сердца.

9.9. Васкулиты

Васкулиты (реже – ангииты) – гетерогенная группа болезней, характеризующаяся воспалением сосудов различного типа и калибра. Воспаление сосудов сопровождается морфологическими изменениями органов и тканей.

Первичные, или системные, васкулиты представляют собой самостоятельные нозологические формы. Из них наиболее часто встречаются: узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, неспецифический аортоартериит, гигантоклеточный артериит, облитерирующий тромбангиит, геморрагический васкулит.

Вторичные васкулиты являются следствием вовлечения в патологический процесс сосудов при различных заболеваниях: инфекции, опухоли, интоксикации и т.д.

Гранулематоз Вегенера – заболевание, характеризующееся гранулематозным воспалением неустановленной этиологии, при котором поражаются артерии и вены среднего и мелкого калибра. В процесс вовлекаются также сосуды МЦР верхних дыхательных путей, легких и почек.

Развитию болезни могут способствовать перенесенные инфекции, вакцинация, переохлаждение, избыточная инсоляция.

Патологическая анатомия болезни представлена системным некротизирующим васкулитом с гранулематозной реакцией, гранулематозом верхних дыхательных путей с распространением на бронхи и легкие, гломерулонефритом.

В сосудах развиваются альтеративно-экссудативные изменения с последующим гранулематозом, склерозом и гиалинозом их стенок, нередко с полной облитерацией просвета. Деструктивно-продуктивные изменения сосудов МЦР с последующим формированием гранул сливаются в поля гранулематозной ткани, подвергающейся некрозу.

При локализованной форме гранулематоза Вегенера морфологические изменения могут ограничиваться верхними дыхательными путями – нос, гортань, придаточные пазухи. Нередко в процесс вовлекается среднее ухо, полость рта. При этом развивается гнойное воспаление, появляются язвы, могут отмечаться кровотечения.

Поражение почек – характерный признак болезни. Обычно развивается мезангиопролиферативный, или мезангиокапиллярный, гломерулонефрит с очагами фибриноидного некроза, экстракапиллярной пролиферацией клеток клубочков в виде полулуний.

При генерализованной форме болезни описанные изменения развиваются в легких, гранулемы могут обнаруживаться в коже, печени, почках, сердце и других органах.

Неспецифический аortoартериит, или болезнь Такаясу (болезнь отсутствия пульса) – воспалительно-аллергическое заболевание дуги аорты и ее ветвей неустановленной этиологии. Чаще болеют женщины.

Патологическая анатомия представлена фиброзным утолщением дуги аорты с выраженным сужением устьев отходящих от нее артериальных сосудов.

Микроскопически отмечается хроническое воспаление адвентиции, распространяющееся по *vasa vasorum* вглубь стенки аорты. Вокруг этих сосудов появляются крупноклеточные инфильтраты, нередко с ги-

гантскими клетками. Мышечно-эластический слой аорты постепенно замещается фиброзной тканью.

Гигантоклеточный артериит, или болезнь Хортона, характеризуется гранулематозным воспалением неустановленной этиологии височных, реже других черепных артерий. Чаще всего болеют люди старше 50 лет. На ранней стадии болезни разрушается внутренняя эластическая мембрана артерий с последующим развитием гранулематозного воспаления, преобладанием лимфоцитов, макрофагов и многоядерных гигантских клеток рассасывания инородных тел. В исходе воспаления развиваются склеротические изменения интимы с выраженным сужением просветов сосудов и тромботическими наложениями.

Облитерирующий тромбангиит, или болезнь Винивартера – Бюргера, развивается исключительно у курящих мужчин. Заболевание характеризуется острым или хроническим сегментарным воспалением артерий и вен конечностей с тромбозом, склерозом и облитерацией просвета. Обычно поражаются артерии среднего и мелкого калибра. Крупные артерии вовлекаются в процесс крайне редко. Как полагают, воспалительный процесс начинается с тромбов, в которых появляются микроабсцессы, окруженные эпителиоидными клетками, фибробластами и гигантскими клетками Пирогова – Лангханса. Затем воспалительный процесс распространяется на стенку сосуда. Некрозы сосудов и повреждения внутренней эластической мембраны для этой болезни не характерны. Организация тромбов и склеротические изменения участков продуктивного воспаления приводят к сужению и облитерации сосудов.

Геморрагический васкулит, или болезнь Шенлейна – Геноха (капилляротоксикоз), – воспаление сосудов МЦР кожи, суставов, ЖКТ, почек. Болезнь чаще развивается у детей младшего возраста. В этиологии и патогенезе болезни заметную роль играют вирусы (аденовирусы, вирусы Эпштейна – Барр, гепатита В, инклюзионной цитомегалии и другие, стрептококки, микоплазма, иерсинии). В стенках сосудов происходит отложение иммунных комплексов, содержащих IgA и комплемент.

Микроскопически заболевание характеризуется появлением очагов фибриноидного некроза в стенках сосудов МЦР с периваскулярной воспалительной инфильтрацией. В почках у больных развивается экстракапиллярный гломерулонефрит. Заболевание проявляется мелкоочечными кровоизлияниями в коже, кровоизлияниями в суставах, гематурией и протеинурией. Летальный исход может наступить от почечной недостаточности.

ГЛАВА 10. РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

10.1. Общие сведения

В 1941–1942 гг. П. Клемперер (Германия) выделил группу заболевающих, объединяющим признаком которых являлось наличие фибриноидных изменений коллагеновых волокон, и назвал их **коллагеновыми (коллагенозы)**.

В настоящее время системные заболевания соединительной ткани называют **ревматическими болезнями**, поскольку изменяются не только коллагеновые волокна, но и основное вещество и клетки соединительной ткани. В основе повреждения соединительной ткани лежат аутоиммунные нарушения. Большой вклад в изучение морфологических особенностей ревматических болезней внес А.И. Струков.

Общими признаками ревматических болезней являются: 1) системная дезорганизация соединительной ткани; 2) повреждение сосудов микроциркулярного русла; 3) нарушение иммунного гомеостаза; 4) прогрессирующее течение патологического процесса; 5) терапевтический эффект при лечении кортикостероидами.

Дезорганизация соединительной ткани при ревматических болезнях протекает с развитием фазовых изменений: мукоидного и фибриноидного набухания, фибриноидного некроза с ответной клеточной пролиферацией и исходом в склероз. При этом в склерозированных участках вновь могут возникать явления фибриноидного некроза. Такие изменения характерны для всех ревматических болезней. Однако каждое ревматическое заболевание имеет свои особенности. При ревматизме преобладает обратимая фаза мукоидного набухания, а клеточная реакция носит характер типичной для ревматизма гранулемы. При ревматоидном артрите и системной красной волчанке преобладают необратимые изменения – фибриноидный некроз, при склеродермии – склероз. Далее, несмотря на системное поражение соединительной ткани при коллагеновых болезнях, для каждого заболевания характерна преимущественная локализация процесса: при ревматизме – соединительная ткань сердца, при ревматоидном артрите – суставов, при склеродермии – кожи, при системной красной волчанке – строма и сосуды многих внутренних органов, при узелковом периартериите – сосуды, преимущественно мелкого калибра.

Повреждение сосудов микроциркулярного русла (артериолы, прекапилляры, капилляры, вены) в виде васкулитов является следствием иммунопатологических процессов – реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. При реакции гиперчувствительности немедленного типа циркулирующие в крови иммунные комплексы

вызывают фибриноидные изменения сосудов с некрозом стенки. При реакции замедленного типа возникают клоны сенсibilизированных лимфоцитов. Морфологическое выражение гиперчувствительности замедленного типа – появление лимфоидно-макрофагальных инфильтратов по ходу сосудов. При этом повышается проницаемость стенок сосудов и выход за их пределы плазменных белков, которые всегда присутствуют в очагах дезорганизации соединительной ткани.

Нарушение иммунного гомеостаза выражается в том, что при ревматических болезнях в период обострения со стороны органов иммуногенеза (костный мозг, лимфоузлы, селезенка, тимус) отмечается реакция бласттрансформации и плазматизации, что приводит к продукции аутоантител. В крови больных повышается уровень гаммаглобулинов и появляются противотканевые аутоантитела, которые образуют иммунные комплексы (антиген – антитело – комплемент), повреждающие соединительную ткань. Именно этим, циркулирующим в крови иммунным комплексам принадлежит ведущее место в процессах альтерации. Это общие механизмы нарушения иммунного гомеостаза. Однако при каждом коллагеновом заболевании они имеют свои особенности.

Для всех ревматических болезней характерно прогрессирующее течение с ремиссиями и обострениями. Прогноз как в отношении инвалидности, так и продолжительности жизни чаще всего неблагоприятный.

Основным методом лечения этих заболеваний является кортикостероидная терапия благодаря воздействию на систему гиалуроновая кислота – гиалуронидаза. Кортикостероидная терапия дает положительный результат и в случаях неясного диагноза. Пробная терапия этими препаратами, приводящая к улучшению состояния больного, свидетельствует в пользу ревматического заболевания.

К ревматическим болезням относят: 1) ревматизм; 2) ревматоидный артрит; 3) системную красную волчанку; 4) склеродермию; 5) узелковый периартериит; 6) дерматомиозит; 7) болезнь Шегрена. Раньше разновидностью ревматоидного артрита считалось поражение связочного аппарата позвоночника, которое выделено в качестве самостоятельной нозологической единицы (болезнь Бехтерева).

10.2. Ревматизм

Ревматизм, или болезнь Сокольского – Буйо, – это инфекционно-аллергическое заболевание с преимущественным поражением сердца и сосудов, волнообразным течением, периодами обострения и ремиссий. Чаще всего ревматизмом страдают дети в возрасте от 7 до 12 лет. У девочек болезнь встречается чаще.

В этиологии ревматизма основную роль играет β -гемолитический стрептококк типа А, вызывающий сенсибилизацию организма. Этот стрептококк обладает активными энзимными системами и токсинами, антигенная структура которых близка к тканевым антигенам сердца. Ревматизму, как правило, предшествует тонзиллярная стрептококковая инфекция.

Антигенная общность стрептококка и тканей сердца приводит к возникновению перекрестной иммунной реакции, при которой образуются антикардиальные аутоантитела и иммунные комплексы. Выпадение иммунных комплексов в ткани вызывает развитие гиперергического воспаления по типу реакции немедленного или замедленного типа.

Клинически возникновение и обострение ревматического процесса характеризуется повышением температуры, болями в суставах, сердце, ускорением СОЭ, повышением титра антистрептококковых антител.

Морфологические изменения при ревматизме складываются из трех основных процессов в соединительной ткани, тесно связанных друг с другом: 1) дезорганизации основного вещества и волокон соединительной ткани; 2) образования ревматических гранул; 3) развития в исходе этих процессов склероза и гиалиноза.

Процессы дезорганизации соединительной ткани при ревматизме были подробно изучены Струковым и Беглорьяном. Дезорганизация соединительной ткани при ревматизме является морфологическим проявлением ГНТ и характеризуется мукоидным и фибриноидным набуханием. При легком течении болезни дезорганизация может ограничиться только мукоидным набуханием. При тяжелом – развивается фибриноидный некроз. Эти изменения наблюдаются в основном в эндокарде, реже – в стенках кровеносных сосудов.

В области очагов тканевой дезорганизации появляются типичные ревматические гранулемы (Ашоффа – Талалаева), которые служат проявлением ГЗТ. Ревматические гранулемы были описаны в 1904 г. немецким патологом Л. Ашоффом и более подробно систематизированы по динамике процесса в 1929 г. В.Т. Талалаевым. Ревматические гранулемы состоят из макрофагов (рис. 87 на цв. вкл.) и чаще образуются в сердце. Они располагаются в пристеночном и клапанном эндокарде, периваскулярной соединительной ткани миокарда и состоят из крупных макрофагальных клеток моноцитарного происхождения с большими ядрами и базофильной цитоплазмой за счет большого количества в них РНК. Между ними и по периферии ревматических гранул всегда присутствуют лимфоциты.

Выделяют «цветущие» гранулемы, в центре которых видны очажки фибриноидного набухания или глыбки фибриноидного некроза, окруженные крупными макрофагами с базофильными ядрами. «Увядающие» гранулемы – клетки гранулемы начинают вытягиваться, среди

них появляются фибробласты и «рубцующиеся» гранулемы, когда появляются аргирофильные, а затем и коллагеновые волокна. Цикл развития гранулемы длится от 3 до 4 месяцев. Похожие на них гранулемы без крупных базофильных макрофагов с примесью лимфоцитов встречаются в суставных сумках, сухожилиях, апоневрозах, перитонзиллярной соединительной ткани, строме других органов.

В исходе деструктивных и гранулематозных изменений соединительной ткани развиваются склероз и гиалиноз. При повторных атаках в очагах склероза вновь могут образовываться очаги дезорганизации и ревматические гранулемы.

Кроме того, при ревматизме в межленточной ткани миокарда появляются признаки экссудативно-пролиферативного воспаления: серозный экссудат с примесью разнообразных клеточных элементов (лимфоциты, гистиоциты, эозинофилы и нейтрофилы). Экссудативный процесс развивается также в серозных полостях (в эпикарде и перикарде с выпотом в полость сердечной сорочки, реже – в плевральных листках и в брюшине). Выпот имеет серозно-фибринозный характер, что впоследствии приводит к организации фибрина и образованию спаек.

Клинически обострение ревматического процесса характеризуется повышением температуры, болями в суставах, сердце, а также развернутой лабораторной картиной в виде ускорения СОЭ, повышения титра антистрептококковых антител и т.д.

Выделяют четыре клинико-морфологические формы ревматизма.

Наиболее частой при ревматизме является кардиоваскулярная форма, при которой развивается эндокардит, миокардит и перикардит. Воспаление эндо- и миокарда получило название кардита, а всех трех оболочек сердца – панкардита.

При ревматическом эндокардите могут поражаться створки клапанов, хорды и пристеночный эндокард. Морфологически различают четыре формы ревматического эндокардита, которые фактически являются переходными стадиями.

➤ **Диффузный эндокардит**, или **вальвулит**, при котором ревматический процесс развивается в толще эндокарда. Эндотелий при этой форме не повреждается, поэтому поверхность эндокарда остается гладкой. При тщательном исследовании невооруженным глазом можно отметить некоторое утолщение эндокарда или створки клапана.

➤ **Острый бородавчатый эндокардит** характеризуется более выраженным и обширным повреждением эндокарда и сопровождается повреждением эндотелия, вследствие чего на эндокарде образуются тромботические наложения в виде бородавок (рис. 88 на цв. вкл.).

➤ **Фибропластический эндокардит** развивается вследствие организации тромботических наложений и дистрофических процессов в толще эндокарда. Организованные тромбы становятся неотъемлемой

частью клапанного, или хордального, эндокарда. Развитие склеротических изменений приводит к утолщению и деформации эндокарда и особенно створок клапанов (рис. 89 на цв. вкл.).

➤ **Возвратно-бородавчатый эндокардит** характеризуется повторной дезорганизацией соединительной ткани измененного эндокарда и свежими тромботическими наложениями на фоне склероза и гиалиноза (рис. 90 на цв. вкл.).

В исходе ревматического эндокардита развивается склероз и гиалиноз клапанов сердца, что приводит к формированию пороков сердца. Отрыв тромботических масс при остром и возвратном бородавчатом эндокардитах может привести к тромбоэмболии сосудов головного мозга.

Ревматический миокардит протекает в трех формах.

➤ **Узелковый продуктивный (гранулематозный) миокардит** с образованием в межучточной ткани миокарда ревматических гранулем. Исходом такого миокардита является мелкоочаговый кардиосклероз.

➤ **Диффузный межучточный экссудативный миокардит**, который чаще встречается в детском возрасте (миокардит, описанный М.А. Скворцовым, 1960): выраженный отек и полнокровие межучточной ткани миокарда с инфильтрацией лимфоцитами, гистиоцитами, нейтрофилами и эозинофилами. Процесс сопровождается выраженными дистрофическими изменениями миокардиоцитов, вплоть до глыбчатого распада. Сердце становится дряблым, полости его расширяются. Исходом такого миокардита является диффузный кардиосклероз.

➤ **Очаговый межучточный миокардит** наблюдается при латентном течении ревматизма: незначительная очаговая инфильтрация стромы миокарда лимфоцитами, гистиоцитами и нейтрофилами.

Перикардит при ревматизме бывает серозным, серозно-фибринозным и фибринозным. Организация фибринозного экссудата приводит к образованию спаек и облитерации полости сердечной сорочки. В некоторых случаях исходом ревматического перикарда может явиться образование «панцирного» сердца, когда в сросшиеся листки перикарда происходит отложение солей извести. Формирование «панцирного» сердца заканчивается прогрессирующим развитием сердечно-сосудистой недостаточности.

При полиартритической форме ревматизма в клинической картине ведущими симптомами являются припухание, краснота и боли в суставах. В суставах возникает серозное воспаление с развитием в синовиальных оболочках очагов фибриноидного набухания и некроза, нередко атипичных гранулем. Обычно поражаются крупные суставы (коленные, тазобедренные, плечевые), которые отекают и становятся красными и горячими на ощупь. Правильное и своевременное лечение достаточно быстро приводит к исчезновению неприятных клинических проявлений. Однако при этом нельзя забывать образное выражение Ласега, что «ревматизм лижет суставы и кусает сердце».

Церебральная форма ревматизма чаще проявляется малой хореей (*chorea minor*), для которой клинически характерны гиперкинезы (непроизвольные мышечные сокращения – пляска святого Витта) и мышечная гипотония. Малой хореей чаще болеют девочки школьного возраста. Эта форма связана с ревматическими васкулитами в области полосатых тел, мозжечке и субталамических ядрах. В нейронах ядерных групп отмечаются обратимые дистрофические изменения, обусловленные гипоксией. Склеротические изменения кровеносных сосудов при этой форме развиваются крайне редко. Существует мнение, что сердце при этой форме церебрального ревматизма значительно не повреждается.

У людей среднего и пожилого возраста может встречаться менингососудистая форма церебрального ревматизма, морфологически проявляющаяся фибриноидными изменениями стенок церебральных сосудов с развитием периваскулярных круглоклеточных инфильтратов.

Нодозная форма встречается крайне редко, чаще у детей и подростков, и характеризуется появлением ревматических безболезненных узелков в коже, периартикулярной ткани, в области апоневрозов. Морфологически это крупные очаги фибриноидного некроза, окруженные лимфоцитами и плазмócитами с примесью небольшого количества нейтрофилов. Диаметр их от 1–2 мм до 1 см. Как правило, эта форма сочетается с тяжелыми поражениями сердца.

Осложнения ревматизма связаны с поражением сердца. В исходе эндокардита, как правило, развивается порок сердца, чаще митральный, и в дальнейшем рано или поздно, в зависимости от характера проводимого лечения, образа жизни, наступает декомпенсация этого порока с развитием хронической сердечно-сосудистой недостаточности. Во время ревматической атаки за счет острого бородавчатого и возвратно-бородавчатого эндокардитов возможны тромбоэмболические осложнения в сосудах большого круга кровообращения в виде инфарктов.

10.3. Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит – хроническое ревматическое заболевание, основу которого составляет прогрессирующая дезорганизация соединительной ткани синовиальных оболочек и хряща суставов, ведущая к их деформации.

Этиология пока не ясна. Чаще болеют женщины – носители антигена гистосовместимости HLA/B27 и D/DR4. Основное значение в тканевых повреждениях при ревматоидном артрите имеют гуморальные иммунные реакции. В сыворотке крови и в синовиальной жидкости обнаруживаются иммунные комплексы, состоящие из иммуноглобулинов и так называемых ревматоидных факторов (аутоантитела против соб-

ственных иммуноглобулинов), которые, фиксируя на себе комплемент, повреждают ткани суставов. Этим иммунным комплексам принадлежит основная роль в тканевых повреждениях при ревматоидном артрите. Иммунные комплексы фагоцитируются лейкоцитами и макрофагами, что сопровождается выделением лизосомальных ферментов (кислой фосфатазы и других гидролаз, в том числе и коллагеназы). Эти энзимы также воздействуют на мезенхимальные ткани (преимущественно суставы). Кроме гуморальных реакций при ревматоидном артрите имеет значение и реакция гиперчувствительности замедленного типа, которая развивается в синовиальной оболочке.

При ревматоидном артрите в соединительной ткани мелких суставов кистей рук и стоп развиваются процессы дезорганизации. Процесс обычно носит симметричный характер. Затем дезорганизация затрагивает ткани крупных суставов (чаще коленных).

Процесс начинается с мукоидного и фибриноидного набухания и переходит в фибриноидный некроз. В ответ на некроз появляются клеточные реакции со скоплением макрофагов и даже гигантских клеток. Заканчивается процесс склерозом. Дезорганизация соединительной ткани в синовиальных оболочках приводит к развитию синовита, протекающего в три стадии.

► **1-я стадия.** Синовиальная оболочка набухает, становится полнокровной, суставной хрящ при этом сохранен. В строме ворсин развиваются процессы дезорганизации, вплоть до некроза отдельных ворсин, которые выпадают в полость сустава, образуя подобие рисовых телец. В синовиальной жидкости много нейтрофилов, которые содержат ревматоидный фактор и называются рагоцитами (от греч. *ragos* – гроздь винограда). Эта стадия может длиться несколько лет.

► **2-я стадия.** Разрастание грануляционной ткани в ворсинах и проникновение ее сосудов в суставной хрящ приводит к образованию паннуса (от лат. *pannus* – лоскут; представляет собой врастание сосудов в бессосудистые структуры). Под влиянием грануляций и воспаления гиалиновый хрящ постепенно истончается и разрушается, вследствие чего костная поверхность эпифиза обнажается.

► **3-я стадия** характеризуется разрастаниями соединительной ткани с образованием фиброзно-костного анкилоза, обуславливающего неподвижность сустава.

Морфологические изменения при ревматоидном артрите могут появляться в соединительной ткани сосудов, серозных оболочек (фибринозный плеврит и перикардит), сердца (экссудативно-продуктивный миокардит, иногда с исходом в кардиосклероз), легких, печени и почек (мембранозный или мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит). Иногда заболевание, особенно у детей, протекает с развитием

иридоциклита, который может закончиться повреждением роговицы, катарактой и значительным снижением зрения. Редкие случаи ревматоидного артрита протекают более злокачественно, когда поражаются артерии мелкого и среднего калибра. При этой форме возникает полинейропатия, некроз и изъязвления кожи, гангрена пальцев и инфаркты внутренних органов. Такая форма, как правило, появляется внезапно и через несколько недель или месяцев заканчивается летальным исходом.

Ревматоидный артрит у детей носит название синдрома Стилла (описан в 1897 г.). У детей патологический процесс при ревматоидном артрите длительное время находится в 1-й стадии. Заболевание проявляется у детей хроническим полиартритом, генерализованным увеличением лимфатических узлов, селезенки и перикардитом, протекает намного острее, чем у взрослых. Суставы значительно опухают, синовиальная оболочка утолщена, однако суставная поверхность хрящей относительно сохранена.

Существует мнение, что болезнь Бехтерева у мужчин представляет собой ревматоидный спондилит, который также сопровождается вторичным амилоидозом и заканчивается костными анкилозами суставов позвоночника.

Типичным осложнением болезни является вторичный амилоидоз с преимущественным поражением почек и развитием хронической почечной недостаточности. Прогноз заболевания зависит от степени морфологических изменений внутренних органов.

10.4. Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (болезнь Либмана – Сакса) – хроническое системное заболевание соединительной ткани с выраженной аутоиммунизацией и преимущественным поражением кожи, сосудов и почек. В 90% случаев страдают молодые женщины, реже дети. Этиология системной красной волчанки остается неясной. Высказываются предположения о роли РНК-содержащих вирусов из группы парамиксовирусов.

При этой болезни нарушается регуляция гуморального и клеточного иммунитета, снижается Т-клеточный контроль (предположительно вирусной природы), развивается сенсбилизация организма компонентами клеточных ядер, в плазме крови появляются аутоантитела к различным компонентам ядра и цитоплазмы (ДНК и РНК), эритроцитам, лимфоцитам и тромбоцитам. Появляется большое количество иммунных комплексов, которые вызывают фибриноидный некроз и образование лимфомакрофагальных инфильтратов, разрушающих тканевые элементы многих органов.

Для системной красной волчанки характерны различные тканевые и клеточные реакции, которые условно можно разделить на пять групп.

➤ **Первая группа** представлена острыми альтеративными изменениями соединительной ткани, от мукоидного набухания до фибриноидного некроза, которые чаще всего возникают в стенках кровеносных сосудов, особенно МЦР. В очагах фибриноидных изменений определяется большое количество ядерного белка и глыбок хроматина, что характерно для этой болезни.

➤ **Вторая группа** включает в себя подострое интерстициальное воспаление всех органов с обязательным включением в процесс капилляритов, артериолитов и венулитов. Воспалительные инфильтраты в межтоточной ткани представлены лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками.

➤ **Третью группу** составляют склеротические изменения, которые являются исходом изменений первой и второй групп. Следует отметить, что наличие склеротических изменений и свежих очагов дезорганизации свидетельствует об обострении болезни.

➤ **Четвертая группа** включает в себя изменения иммунокомпетентной системы в виде очаговых скоплений лимфоцитов и плазмоцитов в лимфатических узлах, селезенке и костном мозге, продуцирующие иммуноглобулины.

➤ К **пятой группе** относятся изменения ядер клеток, которые наблюдаются во всех органах и тканях. Так, в очагах фибриноидного некроза появляются обломки ядер клеток, получивших название гематоксилиновых телец. В костном мозге и крови больных появляются типичные для болезни волчаночные клетки (нейтрофильные лейкоциты, в цитоплазме которых обнаруживается фагоцитированное ядро поврежденных клеток). Такие изменения чаще наблюдаются в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах, стенках кровеносных сосудов и являются достоверным морфологическим маркером болезни.

Применение кортикостероидной терапии существенно замедляет течение этого заболевания.

В 1/3 случаев болезни поражается сердце, при этом морфологические изменения могут обнаруживаться в эндокарде, миокарде и в перикарде. У некоторых больных развивается абактериальный бородавчатый эндокардит Либмана – Сакса.

На коже лица у больных появляются красные шелушащиеся участки в виде бабочки. В селезенке можно обнаружить картину периаортального «луковичного» склероза, который является результатом склеротических изменений. В почках развивается морфологическая картина гломерулонефрита либо особого волчаночного нефрита (люпус-нефрит): почки увеличены, пестрые с кровоизлияниями, в сосудистых пет-

лях клубочков – очаговые фибриноидные некрозы с явлениями карioreкиса. Базальные мембраны клубочков утолщены, в просветах петель – гиалиновые тромбы. Мембраны клубочков становятся толстыми и напоминают «проволочные» петли, типичные для волчаночного нефрита. Иммуноморфологически можно выявить депозиты (иммунные комплексы ДНК – антинуклеарные антитела, комплемент), которые фиксированы на базальных мембранах клубочков субэндотелиально. Эти же комплексы присутствуют и в просвете клубочков. К этим изменениям присоединяется пролиферация клеток, в исходе которой развивается склероз клубочков. Поражение большого количества почечных клубочков приводит к развитию прогрессирующей почечной недостаточности и уремии.

Часто у больных, получающих большие дозы кортикостероидов, развивается туберкулез и сепсис, которые также являются причинами смерти этих больных.

10.5. Узелковый периартериит

Узелковый периартериит (болезнь Куссмауля – Мейера) – ревматическое заболевание, которое также относят в группу системных васкулитов, характеризующееся системным поражением соединительной ткани артерий преимущественно среднего и мелкого калибра. Болезнь встречается в любом возрасте, одинаково часто как у детей, так и взрослых, встречается преимущественно у мужчин.

Этиология и патогенез не установлены. Считается, что это заболевание есть выражение аллергической реакции сосудов на циркулирующие в крови антигены. Отдельные авторы указывают на значение алергизации к медикаментам, особенно при лечении антибиотиками и сульфаниламидами.

В основе болезни лежит васкулит. Патологический процесс в стенке артерий складывается из последовательной смены альтеративных и воспалительных изменений. В 1-й стадии болезни в средней оболочке артерий возникает сегментарный фибриноидный некроз, который в ряде случаев затрагивает всю окружность кровеносного сосуда. Затем в наружной оболочке сосудов развивается экссудативная и продуктивная клеточная реакция и формируется периваскулярный инфильтрат (рис. 91 на цв. вкл.). Клеточные инфильтраты состоят из эозинофилов, макрофагов, плазматических клеток, плазмочитов и лимфоцитов. Процесс заканчивается склерозом и гиалинозом с образованием узелковых утолщений вдоль кровеносных сосудов, откуда и название болезни – узелковый периартериит. При исследовании невооруженным глазом особенно хорошо эти узелки видны по ходу сосудов брыжейки.

В зависимости от стадии течения болезни выделяют деструктивный, деструктивно-продуктивный и продуктивный васкулиты. Течение заболевания может быть острым, подострым и хроническим. При остром и подостром течении во внутренних органах развиваются фокусы ишемии, инфаркты и кровоизлияния, при хроническом – склеротические и дистрофические изменения в сочетании с некротическими. Среди артерий мелкого и среднего калибра почечные сосуды поражаются в 90–100%, венечные – в 88–90%, брыжеечные – 57–60%, печеночные, головного мозга – 46% случаев, реже затрагиваются сосуды других органов. Изменения кровеносных сосудов с облитерацией просветов приводят к возникновению инфарктов в различных органах, а также к формированию мелких аневризм диаметром не более 0,5 см, которые могут разорваться и быть причиной смертельных кровотечений и кровоизлияний.

В почках, кроме мелких инфарктов, которые часто обнаруживаются у больных узелковым периартериитом, может развиваться подострый экстакапиллярный продуктивный и хронический мезангиальный гломерулонефрит. Смерть наступает от почечной недостаточности. При поражении сосудов брыжейки заболевание осложняется гангреной того или иного отдела кишечника и перитонитом. Изменения сосудов сердца могут привести к инфаркту миокарда, а сосудов головного мозга – к острым нарушениям мозгового кровообращения в виде кровоизлияния или ишемического инсульта.

10.6. Системная склеродермия

Системная склеродермия (системный склероз) – хроническое заболевание с преимущественным поражением соединительной ткани кожи и висцеральными проявлениями. При этой патологии имеет место синтез аномального коллагена, что ведет к его распаду с развитием фиброза. В появлении заболевания не исключается роль вирусов и генетической предрасположенности. При системной склеродермии в коже и внутренних органах наблюдаются все виды дезорганизации соединительной ткани со слабо выраженными клеточными реакциями, что заканчивается грубым склерозом и гиалинозом.

Морфологические изменения в коже протекают стадийно.

➤ *Стадия плотного отека*, при которой в коже отмечается атрофия эпидермиса со сглаженностью базального слоя и вакуольной дистрофией в эпителиальных клетках. Ретикулярный слой дермы утолщен с очагами мукоидного и фибриноидного набухания и небольшими крупноклеточными инфильтратами.

➤ **Стадия индурации (склероза)**, при которой изменяется окраска кожи в области очагов поражения. При исследовании невооруженным глазом определяются чередующиеся очаги гиперпигментации и депигментации, местами с отчетливым сосудистым рисунком. На лице и груди появляются телеангиэктазии. Микроскопически определяется склероз ретикулярного слоя дермы и ее сосудов с облитерацией их просветов. Выражена атрофия эпидермиса. Кожа у больных в этой стадии плотная, малоподвижная.

➤ **Стадия атрофии** характеризуется выраженным склерозом дермы с атрофией ее сосочкового слоя и эпидермиса. В этой стадии появляется характерное натяжение и блеск кожи. Вокруг рта возникают кистоподобные складки, что затрудняет его открывание, нос заостряется. В пальцах и кистях рук развиваются сгибательные контрактуры со склеродактилией и акросклерозом. В отдельных фалангах возникают процессы остеолиза, что приводит к укорочению пальцев.

При системной склеродермии кроме кожи патологический процесс затрагивает все внутренние органы, но особо значительные изменения развиваются в почках, легких, сердце и суставах.

Поражение *почек* проявляется нефропатией. При легком течении болезни в почках в междольковых сосудах происходит гомогенизация и набухание их стенок, иногда с выраженным периваскулярным склерозом и круглоклеточными инфильтратами. При тяжелом течении формируется типичная склеродермическая почка, при которой в коре на фоне дистрофических и атрофических процессов появляются очаги некроза коры. В почечных клубочках отмечаются очаги фибриноидного некроза приносящих артериол, гомогенизация и набухание отдельных капиллярных петель с очагами фибриноидных изменений, склероза и гиалиноза. В строме мозгового слоя почек также нарастают склеротические изменения. Массивные, сливающиеся некрозы коры могут явиться причиной острой почечной недостаточности.

Изменения *сердца* регистрируются у 2/3 больных склеродермией. При этом отмечается гипертрофия миокарда с расширением полостей сердца и мелкими и крупными очагами кардиосклероза. Эндокард и эпикард – с белесоватыми плотными очагами склероза. По краю створок клапанов (чаще митрального) наблюдаются утолщения за счет склероза. Таким образом формируется склеродермическое сердце. Микроскопически в эндокарде выявляются очаги мукоидного и фибриноидного набухания, склероза. В миокарде – мелкие очажки некроза кардиомиоцитов, различные виды кардиосклероза (периваскулярного, очагового или диффузного интерстициального). В отдельных случаях может сформироваться аневризма сердца. Смерть больных наступает от острой либо хронической сердечной недостаточности.

В легких может развиваться фиброз базальных отделов, постепенно распространяющийся на остальные участки легочной ткани. Пневмосклероз сопровождается формированием бронхоэктазов и участков эмфиземы. Различают два варианта пневмосклероза при склеродермии: кистовидный – с образованием субплевральных полостей и компактный, представленный обширными полями склероза и гиалиноза легочной ткани. У таких больных формируется легочное сердце и нарастают признаки легочно-сердечной недостаточности, которая и является непосредственной причиной смерти больных.

В суставах при склеродермии отмечается уменьшение количества суставной жидкости. В поверхностных отделах синовиальных оболочек появляются очаги фибриноидного набухания в виде полосок, в просветах сосудов МЦР появляются тромбы. В дальнейшем нарастают склеротические изменения, что приводит к утолщению синовиальных оболочек и выраженному сужению просветов кровеносных сосудов.

В желудочно-кишечном тракте при этом заболевании также часто развивается склероз подслизистого слоя.

10.7. Дерматомиозит

Дерматомиозит – ревматическое заболевание, главным клинико-морфологическим проявлением которого является системное поражение поперечно-полосатой мускулатуры, меньше гладкой мускулатуры и кожи, сопровождающееся микроангиопатией в виде гиперплазии эндотелиальных клеток и облитерации просветов сосудов МЦР. Когда кожа не поражена, говорят о полимиозите. Заболевание встречается в любом возрасте, однако чаще у детей и женщин. Предполагается, что заболевание имеет вирусную природу, в ряде случаев определенную роль играет генетическая предрасположенность. Очевидно, в первую очередь при этом заболевании повреждаются капилляры интерстиция мышечной ткани, что подтверждается отложением в них цитотоксических антител, активированных комплементом. Отмечена связь развития болезни с опухолями.

Наиболее часто поражаются скелетные мышцы, мышцы глотки, гортани и диафрагмы. Мышцы становятся бледно-желтыми отечными, микроскопически развиваются дистрофические изменения, исчезает поперечная исчерченность, появляются очаги некроза, которые подвергаются обызвествлению. Между измененными мышечными волокнами на фоне отека появляются воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов и плазматических клеток. Прогрессирование болезни приводит к нарастающему интерстициальному фиброзу и атрофии мышечных волокон.

Во внутренних органах развиваются дистрофические и склеротические изменения (часто в сердце, желудочно-кишечном тракте), в коже – морфологические изменения, характерные для склеродермии.

Выделяют первичную идиопатическую форму, которой чаще болеют дети, и вторичную паранеопластическую (опухолевую форму), она чаще встречается у больных раком яичника, молочной железы, легкого, желудка. Иногда дерматомиозит может быть первичным проявлением опухоли. Дифференциальным диагностическим отличием дерматомиозита от других типов миозитов является вовлечение в процесс кожи.

До применения в терапии болезни кортикостероидов смертность достигала 50%. Если патологический процесс распространяется на дыхательные мышцы, то у больных развивается бронхопневмония и нарастает дыхательная недостаточность.

10.8. Болезнь Шегрена

Болезнь Шегрена (сухой синдром Шегрена) – ревматическое заболевание, являющееся результатом аутоиммунизации при различных аутоиммунных заболеваниях и вирусных гепатитах В и С. Возможно, что причиной болезни Шегрена могут являться и другие вирусы. Определенную роль в развитии болезни имеет генетическая предрасположенность.

Для болезни характерна триада клинико-морфологических симптомов:

- полиартрит, по морфологической картине напоминающий ревматоидный артрит;
- сухость конъюнктивы (ксерофтальмия);
- сухость слизистой оболочки полости рта (ксеростомия).

Последний признак обусловлен воспалением слюнных желез, в которых появляются лимфоплазмочитарные и лимфомакрофагальные инфильтраты, вследствие чего уменьшается продукция слюны. В слюнных железах нарастают процессы склероза и атрофии.

Ксерофтальмия обусловлена воспалением конъюнктивы.

В лимфатических узлах и в селезенке имеют место гиперпластические процессы.

ГЛАВА 11. БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Система дыхания включает в себя не только воздухоносные пути, легкие, плевру, межреберные мышцы и диафрагму, но и дыхательный центр. Эта система снабжает организм кислородом и удаляет углекис-

лый газ. Изменяя уровень напряжения углекислого газа в крови, она принимает участие в поддержании постоянства кислотно-основного состояния и в результате выделения тепла с выдыхаемым воздухом способствует поддержанию постоянства температуры тела. С помощью кашлевого и чихательного рефлексов она осуществляет защитную функцию. Дыхание оказывает влияние на систему кровообращения, обеспечивая, в частности, возврат венозной крови к сердцу во время вдоха.

В легких происходит три основных процесса: вентиляция альвеол, перфузия (протекание крови по легочным капиллярам) и диффузия газов через альвеолярно-капиллярные мембраны. Взаимосвязь этих процессов лежит в основе нормальной работы легких.

Заболевания легких и дыхательных путей могут приводить к развитию обструктивных и рестриктивных нарушений вентиляции. *Обструктивные расстройства* возникают вследствие нарушения проходимости воздухоносных путей, например, при попадании инородных веществ в трахею и бронхи, утолщении их стенок в связи с воспалением или развитием опухоли, при спазме бронхов и накоплении в них воспалительного экссудата. *Рестриктивные расстройства* возникают вследствие уменьшения дыхательной поверхности легких или снижения их растяжимости. Это наблюдается при воспалительных процессах в легких, эмфиземе, пневмосклерозе, опухолях бронхов, хирургическом удалении части или всего легкого. Нередко причиной рестриктивных расстройств является коллапс – спадение легкого или его части, которое может возникать вследствие попадания воздуха в плевральную полость (пневмоторакс), скопления в ней жидкости, например транссудата (гидроторакс) или крови (гемоторакс). Уменьшение дыхательной поверхности легких может происходить вследствие снижения образования сурфактанта – вещества, вырабатываемого клетками альвеолярного эпителия. Сурфактант образует пленку, выстилающую стенки альвеол, снижая поверхностное натяжение, в результате чего альвеолы не спадаются. Уменьшение образования сурфактанта возникает при гипоксии и гипероксии, ацидозе, нарушении кровообращения в легких.

Нарушение перфузии легочных капилляров часто развивается при снижении сократительной функции правых отделов сердца, в результате чего уменьшается объем крови, поступающей в легкие, а также при снижении сократительной функции левого желудочка сердца, что приводит к застою крови в легких и уменьшению объема протекающей по ним крови. Нарушение перфузии легочных капилляров имеет место и при некоторых врожденных пороках сердца, когда кровь из правых отделов попадает в левые, минуя легочные капилляры.

Расстройства легочного кровообращения также наблюдаются при эмболии мелких ветвей легочной артерии, шоках, коллапсах. Во всех этих случаях даже при хорошей вентиляции альвеол газообмен эффективно осуществляться не может, возникают гипоксемия и гиперкапния.

Расстройство диффузии газов в легких возникает в результате изменения свойств (утолщения) альвеолярно-капиллярных мембран, образующих аэрогематические барьеры легких. Это нарушение развивается при склеротических процессах в межальвеолярных перегородках, интерстициальной пневмонии, эмфиземе, отеке легких, а также при уменьшении площади диффузионной поверхности (коллапс, удаление части легкого и т.д.).

11.1. Бронхит

Бронхит – воспаление бронхов, может являться самостоятельным заболеванием или проявлением других болезней. Различают острый и хронический бронхит.

Острый бронхит обусловлен вирусными и бактериальными инфекциями, вдыханием воздуха, содержащего вредные химические вещества, органическую или минеральную пыль.

Различают следующие морфологические формы острого бронхита: катаральный (серозный, слизистый, гнойный, смешанный) и деструктивно-язвенный.

Воспаление бронха начинается со слизистой оболочки (эндобронхит), затем распространяется на мышечный слой (эндомезобронхит). При воспалении всех слоев стенки развивается панbronхит. Просветы бронхов заполняются экссудатом, который при нарушении дренажной функции может аспирироваться и вызывать воспаление бронхиол (бронхиолит) и альвеол (бронхопневмонии). При язвенно-деструктивной форме воспаление может распространяться на прилежащую легочную ткань (перибронхиальная пневмония).

11.2. Пневмонии

Пневмония – воспаление легких, развивается и протекает, как правило, остро в виде крупозной и очаговой форм.

11.2.1. Крупозная пневмония

Крупозная пневмония (лобарная, фибринозная, плевронпневмония) – острое фибринозное воспаление не менее доли легкого с вовлечением в воспалительный процесс плевры. Вызывается пневмококками

первых трех типов и клебсиеллами. В основе патогенеза заболевания лежит инфекционно-аллергический механизм. Возбудители сенсibiliзируют организм, а разрешающим фактором является переохлаждение, травмы, стрессы и т.д. Характер морфологических изменений в легких является отражением гиперергической реакции немедленного типа. Крупозная пневмония может затрагивать все доли легкого или оба легких (тотальная крупозная пневмония).

Заболевание протекает стадийно. Различают 4 стадии болезни: прилива, красного опеченения, серого опеченения и разрешения.

Стадия прилива проявляется выраженным полнокровием и микробным отеком легочной ткани и длится около суток.

В *стадии красного опеченения* (2–3-и сутки) в просветы альвеол путем диапедеза выходит большое количество эритроцитов, среди которых появляются нейтрофилы. Между клетками определяется большое количество нитей фибрина и воспаленная легочная ткань лишается воздушности (рис. 92, а, на цв. вкл.), становится плотной и красной (рис. 92, б, на цв. вкл.).

Стадия серого опеченения (4–6-е сутки) характеризуется накоплением среди нитей фибрина большого количества нейтрофилов и макрофагов, которые фагоцитируют возбудитель болезни и начинают растворять фибрин. В этой стадии эритроциты подвергаются гемолизу, что клинически проявляется ржавой мокротой. Воспаленная легочная ткань плотная, серого цвета. Поверхность разреза мелкозернистая. На плевре воспаленной доли появляются фибриновые наложения.

В *стадии разрешения* (9–11 дней) происходит расплавление нейтрофилами и макрофагами фибринозного экссудата, который рассасывается по лимфатическим путям или выходит в виде мокроты. При благоприятном течении болезни легочная ткань полностью очищается. Фибриновые наложения на плевре также рассасываются.

В ряде случаев болезни последовательность стадий может нарушаться. В последние годы крупозная пневмония довольно часто возникает на фоне алкогольной болезни и хронического алкоголизма, вследствие того что злоупотребление этанолом значительно снижает макрофагальную активность легочной ткани.

Осложнения крупозной пневмонии делятся на легочные (карнификация, абсцесс и гангрена легкого, гнойный плеврит и эмпиема плевры) и внелегочные (гнойный перикардит и медиастинит, гнойный менингит и энцефалит, гнойный артрит и перитонит).

Карнификация представляет собой организацию фибринозного экссудата, вследствие чего воспаленная часть легкого замещается соединительной тканью. Этот процесс развивается вследствие снижения протеолитической функции нейтрофилов. При усилении этой способности ней-

трофилов воспаленная часть легкого подвергается гнойному расплавлению с образованием одного или нескольких *абсцессов*. Присоединение гнилостной микрофлоры способствует развитию *гангрены легкого*.

Организация фибринозного экссудата на плевральных листках приводит к образованию единичных или множественных спаек, иногда к полной облитерации плевральной полости с последующим гиалинозом и петрификацией. В случаях нагноения фибринозного экссудата развивается гнойный плеврит или эмпиема плевры, когда гнойный экссудат в плевральной полости осумковывается, т.е. ограничивается соединительной тканью.

При тотальной крупозной пневмонии смерть может наступить от острой дыхательной недостаточности.

Дыхательная недостаточность – патологическое состояние, при котором система внешнего дыхания не способна поддерживать нормальный газовый состав артериальной крови либо это достигается за счет включения компенсаторных механизмов. В зависимости от быстроты развития симптомов различают острую дыхательную недостаточность, которая возникает в течение нескольких минут или часов, и хроническую дыхательную недостаточность, которая может продолжаться месяцы и годы. В течении хронической дыхательной недостаточности обычно выделяют 3 стадии: компенсированную (скрытую), субкомпенсированную и декомпенсированную.

11.2.2. Бронхопневмония

Очаговая пневмония (bronхопневмония) – воспаление легких, начинающееся с острого бронхита или бронхиолита и захватывающее ацинус (ацинарная), дольку (дольковая) или сегмент (сегментарная). Бронхопневмония, поражающая всю долю легкого, называется *сливной*.

Бронхопневмонии, вызываемые возбудителями ОРВИ, рассматриваются как первичные. Вторичные бронхопневмонии являются осложнениями различных, чаще тяжелых, заболеваний.

В развитии бронхопневмоний большое значение имеет аспирация слизи и пищевых масс (аспирационная пневмония), застой венозной крови в легких (гипостатическая пневмония), развивающийся обычно в задних, паравerteбральных отделах легких у лежачих больных. Бронхопневмонии могут развиваться после операций, при иммунодефицитных состояниях, быть проявлением септического процесса (септические пневмонии).

Морфологически бронхопневмонии проявляются очагами уплотнения легочной ткани за счет появления в просветах бронхов, бронхиол и ацинусов серозного, слизисто-серозного, гнойного, гнойно-фибриноз-

ного или смешанного экссудата. Поверхность разреза воспаленных отделов легких выглядит пестрой за счет очагов серо-красного или желто-красного цвета, имеет различные размеры. Характер экссудата и объем поражения зависит от возбудителя воспаления. Так, стафилококковые пневмонии характеризуются преобладанием гнойного воспаления и очагов некроза легочной ткани, стрептококковые – гнойно-некротическими изменениями стенок бронхов и бронхиол с развитием абсцессов в легочной ткани.

Бронхопневмонии, вызываемые вирусами, также имеют морфологические отличия, позволяющие предположить этиологию воспаления. Для гриппозных пневмоний характерны накопление в просветах альвеол крупных округлых макрофагов и наличие гиалиновых мембран на стенках альвеол, пролиферация эпителия бронхов, преобладание геморрагического экссудата. Для парагриппозных пневмоний – появление очаговых пролифератов в стенке бронхов в виде подушкообразных разрастаний эпителия. При аденовирусных пневмониях в легочной ткани появляются клетки с внутриядерными гиперхромными аденовирусными включениями (аденовирусные клетки): преобладает альтеративный компонент воспалительного процесса. При респираторно-синтициальной инфекции просветы мелких бронхов и бронхиол заполняются пролиферирующими клетками эпителия, образующими симпласты. Обтурация просветов бронхов при этом сопровождается ателектазами легочной ткани.

Осложнения бронхопневмонии зависят от особенностей возбудителя и патогенеза. Воспалительные очаги в ряде случаев могут подвергаться карнификации или нагнаиваться. В случае смерти больных очаговые пневмонии не могут являться основным заболеванием, а всегда рассматриваются как осложнения основной болезни или морфологическим проявлением различных инфекционных заболеваний.

11.3. Хронические обструктивные заболевания легких (ХОБЛ)

Хронические обструктивные заболевания легких (ХОБЛ), хронические диффузные заболевания легких, представляют собой сочетание в различных соотношениях таких болезней и патологических процессов, как хронический бронхит, бронхоэктазы, эмфизема легких, пневмосклероз, хронический абсцесс, ателектазы легочной ткани, бронхиальную астму, хроническую пневмонию и интерстициальные болезни легких. Их этиология, патогенез и морфология различны, клиническая картина характеризуется хроническим кашлем с выделением мокроты и пароксизмальным или постоянным затруднением дыхания.

У некоторых больных один из этих патологических процессов может преобладать и являться ведущим в клинико-морфологической картине.

В основе патогенеза и морфогенеза ХОБЛ лежат следующие механизмы: бронхитогенный, пневмониогенный, пневмонитогенный.

Основой первого из них является хронический воспалительный процесс бронхиального дерева или же бронхиальная астма, длительное течение которых приводит к развитию хронической диффузной обструктивной эмфиземы и бронхоэктазов.

Пневмониогенный механизм связан с последствиями перенесенных острых пневмоний, которые могут заканчиваться развитием хронического абсцесса легких или хронической пневмонии.

Пневмонитогенный механизм лежит в основе интерстициальных заболеваний легких, при которых патологический процесс развивается в строме межальвеолярных перегородок и представлен фиброзирующим альвеолитом или пневмонитом.

В исходе всех трех механизмов болезни происходит перестройка легочной ткани с развитием вторичной легочной гипертензии, приводящей к гипертрофии правого желудочка сердца и нарастающей легочно-сердечной недостаточности.

В последние годы в литературе и в клинической практике широкое распространение получили термины «обструктивные» и «рестриктивные» заболевания легких. Основанием для выделения этих групп послужили морфофункциональные особенности повреждения воздухопроводящих и респираторных отделов легких.

Обструктивные процессы затрагивают в основном воздухоносные пути, характеризуются увеличением сопротивления для прохождения воздуха в виде частичной или полной обструкции на любом уровне, от трахеи до респираторных бронхиол. В их основе лежит нарушение дренажной функции бронхов, что является основной причиной их обструкции. Функциональные легочные тесты показывают увеличение сопротивления в сосудах малого круга кровообращения и ограничение максимальных объемов выдыхаемого воздуха при форсированном выдохе. Основные обструктивные процессы представлены хроническим бронхитом, бронхоэктазами, бронхиальной астмой.

Для рестриктивных процессов свойственно уменьшение объема легочной паренхимы со снижением их жизненной емкости. Рестриктивные поражения могут быть обусловлены изменениями грудной клетки при нормальных легких (нейромышечные поражения при полиомиелите, выраженном ожирении и кифолосколиозе), эмфиземой легких, а также острыми и хроническими интерстициальными и инфильтративными процессами. Типичным примером острого рестриктивного процесса является респираторный дистресс-синдром у взрослых. Хро-

нические рестриктивные процессы возникают вследствие различных запyleлений легочной ткани (пневмокониозы) и представлены интерстициальными болезнями легких.

Большинство легочных заболеваний на поздних стадиях развития имеют, как правило, и тот и другой компонент одновременно.

11.3.1. Хронический бронхит

Хронический бронхит – хронически протекающее воспаление стенок бронхов, которое морфологически характеризуется гиперплазией и гипертрофией клеток, продуцирующих слизь в слизистой и подслизистой оболочках бронхов.

Заболевание чаще возникает у курильщиков или же вследствие вдыхания загрязненного воздуха. При этом увеличивается толщина подслизистого слоя бронхов, просветы бронхов заполняются густой вязкой слизью. Такой бронхит называют *простым хроническим*. Если патологический процесс сопровождается повышенной реактивностью дыхательных путей с развитием бронхоспазмов, заболевание носит название *хронического астматического бронхита*. В дальнейшем присоединяется воспалительный процесс, который периодически обостряется и приводит к формированию гнойного и обструктивного хронического бронхита.

При *хроническом гнойном бронхите* просветы бронхов среднего и мелкого калибра заполнены слизисто-гнойным или гнойным экссудатом. На разрезе легочной ткани при надавливании из просветов бронхов выдавливаются гнойные пробки. Микроскопически выявляется картина гнойного эндо- или панбронхита. Призматический эпителий бронхов местами десквамирован, местами отмечается его пролиферация или атрофия. Увеличивается количество бокаловидных клеток. Возможны очаги метаплазии призматического эпителия в многослойный плоский эпителий. Вокруг бронхов наблюдается разрастание грубой волокнистой соединительной ткани. При обострении болезни в прилежащих к пораженным бронхам альвеолах появляется серозный или серозно-гнойный экссудат. В рядом лежащих участках могут отмечаться небольшие очаги ателектазов и эмфиземы. В стадии ремиссии гнойный экссудат сменяется на слизистый.

Обструктивные хронические бронхиты делятся на полипозные и деформирующие. При полипозных бронхитах идет разрастание грануляционной ткани из участков бронхов, лишенных эпителиальной выстилки. Такие разрастания частично или полностью могут закрывать просвет бронха и иногда покрываться эпителием. Деформирующие (стенозирующие) хронические бронхиты возникают в случаях разрастания и созревания грануляционной ткани непосредственно в стенках

бронха в очагах его деструкции. Возникающий при этом склероз деформирует стенку и изменяет просвет бронха. Обструктивные формы хронического бронхита сопровождаются выраженным диффузным перибронхиальным пневмосклерозом, чаще выявляются очаги плоскоклеточной метаплазии. По ходу бронхов можно обнаружить расширения их просветов (бронхоэктазы).

При хроническом бронхите нарушается дренажная функция бронхов, что приводит к задержке и накоплению слизи, полной obturации просвета и развитию в легочной ткани ателектазов, эмфиземы легких, перифокальной бронхопневмонии, перибронхиального пневмосклероза.

11.3.2. Бронхоэктатическая болезнь

Бронхоэктатическая болезнь – заболевание, морфологической основой которого является стойкое расширение просветов бронхов (бронхоэктазы) с нарушением их дренажной функции и накоплением в расширенной части бронхов секрета слизистой оболочки. Если имеет место расширение отдельных бронхов, то говорят о бронхоэктазах, входящих в состав других форм ХОБЛ. Если в клинико-морфологической картине преобладает расширение бронхов – о бронхоэктатической болезни (рис. 93 на цв. вкл.).

Бронхоэктазы могут быть врожденными и приобретенными. Врожденные бронхоэктазы являются результатом неправильного формирования бронхиального дерева и бывают I типа (крупный либо средний бронх слепо заканчивается без деления на мелкие бронхи и ацинусы) либо II типа (крупный или средний бронх без деления на мелкие бронхи переходит в бронхиолы и ацинусы).

Приобретенные бронхоэктазы являются следствием хронического бронхита (например, панбронхита при кори), возникают вследствие выпячивания стенки бронха в месте наиболее выраженного воспалительного процесса, чаще при кашлевых толчках.

Морфологически различают следующие виды приобретенных бронхоэктазов: цилиндрические, веретенообразные, мешковидные и гроздевидные. Если происходит расширение просветов бронхиол, то говорят о бронхиолоэктазах. В случаях образования множественных бронхиолоэктазов легочная ткань на разрезе приобретает мелкоячеистый вид – «сотовое легкое».

Бронхоэктазы могут развиваться в отдельных бронхах, сегменте, доле или носить распространенный характер в обоих легких.

Накапливающаяся в бронхоэктазе слизь нагнаивается. Призматический эпителий десквамируется, местами происходит его метаплазия в многослойный плоский эпителий. Воспалительный процесс распро-

страняется на всю стенку бронха и прилежащую к нему легочную ткань. Эластические и мышечные волокна стенки разрушаются и замещаются соединительной тканью. Возникает хронический воспалительный процесс, приводящий к перестройке сосудистого русла и легочной гипертензии.

Вследствие хронического нагноительного процесса у больных бронхоэктатической болезнью нарушается белковый обмен, нарастает гипоксия и появляются своеобразные изменения ногтевых фаланг кистей и стоп в виде барабанных палочек.

В некоторых случаях стенки бронха в области расширения полностью разрушаются гнойным инфильтратом и патологический процесс напоминает абсцесс.

11.3.3. Бронхиальная астма

Бронхиальная астма – заболевание, в основе которого лежит спазм мелких бронхов и бронхиол, проявляющийся приступами экспираторной одышки.

Причиной такого спазма являются аллергические реакции на экзогенные аллергены: животная и растительная пыль, дым, различные запахи, туманы, повышенная влажность воздуха. В зависимости от особенностей этиологии и патогенеза различают две формы бронхиальной астмы: атопическую и инфекционно-аллергическую.

Атопическая форма возникает на основе реактивных реакций, когда аллерген связывается с антителами (реагинами), находящимися на поверхности лейкоцитов и базофилов, и образует комплекс антиген – антитело. Указанный комплекс приводит к выделению из этих клеток биологически активных веществ (гистамин, серотонин, кинины, анафилаксин и др.), которые вызывают спазм гладкой мускулатуры мелких бронхов, усиление секреции их слизистой оболочки и нарушение проходимости бронхов. Атопическая форма бронхиальной астмы чаще начинается в детском возрасте. У больных, как правило, повышаются уровни сывороточного IgE, отмечается положительная кожная проба с антигеном, вызывающим болезнь.

В основе инфекционно-аллергической формы бронхиальной астмы лежит аналогичный механизм, который развивается на фоне острых или хронических заболеваний дыхательной системы, вызванных инфекционными агентами. Однако при этой форме бронхиальной астмы уровень сывороточного IgE не повышен, а кожные пробы всегда отрицательные.

У 10% больных, страдающих бронхиальной астмой, отмечается повышенная чувствительность к аспирину, приемы которого провоцируют приступы этой болезни.

Следует различать острые морфологические изменения, развивающиеся в течение приступа бронхиальной астмы, и хронические изменения, обусловленные частыми приступами и длительным течением болезни.

Морфологические изменения при атопической и инфекционно-аллергической формах болезни, как правило, идентичные.

Во время приступа бронхиальной астмы из-за спазма гладких мышечных волокон стенок бронхов их просветы принимают звездчатый вид (рис. 94 на цв. вкл.). Возникает острый отек слизистого и подслизистого слоев бронхов и их инфильтрация лейкоцитами, базофилами, эозинофилами, лимфоидными и плазматическими клетками. Количество эозинофилов в воспалительном инфильтрате колеблется от 5 до 50%. Вследствие гиперсекреции слизи бокаловидными клетками просветы бронхов заполняются густой слизью, принимающей иногда слоистый вид. В слизи могут находиться эозинофилы и десквамированные пласты клеток бронхиального эпителия, которые в цитологических мазках мокроты больных бронхиальной астмой получили название спиралей Куршмана. Кроме эозинофилов в слизи можно обнаружить кристаллы Шарко – Лейдена, которые представляют собой скопления кристаллоидов, образованных мембранным белком погибших эозинофилов. Из-за нарушения проходимости бронхов появляются фокусы эмфиземы легочной ткани или ателектазы.

При тяжелых приступах бронхиальной астмы, переходящих в астматическое состояние (*status asthmaticus*), может наступить летальный исход, обусловленный острой дыхательной недостаточностью.

При длительном течении болезни с частыми приступами в стенках бронхов развивается хроническое воспаление и постепенно формируется хроническая обструктивная эмфизема легких. В воспалительный процесс могут вовлекаться бронхи и перибронхиальные отделы легочной ткани с последующим развитием бронхоэктазов и пневмосклероза.

11.3.4. Эмфизема легких

Эмфизема легких – расширение просветов альвеол легочной ткани с истончением межальвеолярных перегородок и увеличением размеров легких.

Эмфиземы легких, возникающие у детей, приводят к деформации грудной клетки, которая принимает бочкообразную форму.

Различают следующие виды эмфиземы легких: хроническая диффузная (обструктивная), хроническая очаговая, викарная, первичная панацинарная, старческая, межлунговая.

Хроническая диффузная обструктивная эмфизема легких в клинической практике встречается чаще всего и связана с различными видами хронического бронхита и частыми приступами бронхиальной астмы.

В патогенезе этой эмфиземы большое значение имеет экспираторная одышка, при которой в ацинусах накапливается избыточное количество воздуха, который оказывает механическое давление на стенки альвеол, постепенно приводя к повреждению эластического и коллагенового каркаса легочной ткани, расширению просветов и разрыву межальвеолярных перегородок (рис. 95 на цв. вкл.).

Оба легких увеличены в размерах, светло-серого цвета, режутся с трудом. При разрезе легочная ткань хрустит, при надавливании – не расправляется. Из просветов бронхов могут выдавливаться слизистогнойные пробки.

Если расширению подвергается бронхиола и проксимальные отделы ацинуса, говорят о *центриацинарной эмфиземе*, если весь ацинус – *панацинарной эмфиземе*, если дистальные отделы ацинуса – *парасептальной эмфиземе*, которая чаще возникает в субплевральных отделах. Если ацинусы расширяются неравномерно, то такую эмфизему называют *иррегулярной*. В патогенезе центриацинарной и панацинарной эмфизем ведущую роль играет протеазно (эластазно)-антипротеазный α_1 -антитрипсин, (α_1 – АТ)-механизм, который приводит к разрушению стенок альвеол. Источником эластаз являются нейтрофилы и в меньшей степени – макрофаги.

У курящих людей эмфизема легких может развиваться рано, еще до 35 лет. Полагают, что курение вызывает нарушение баланса протеазно-антипротеазной системы в легких. У курящих людей имеется повышенное количество эластазы и снижена антиэластазная активность. При достаточном интенсивном и продолжительном курении отмечают:

- 1) увеличение количества нейтрофилов и макрофагов в альвеолах (именно их протеазе придается ведущее значение в разрушении альвеолярных перегородок);

- 2) освобождение эластазы нейтрофилов;

- 3) возрастание активности эластолитических протеаз в макрофагах, причем активность эластазы макрофагов не подавляется α_1 – АТ и указанные ферменты путем протеолитического переваривания могут расщепляться;

- 4) подавление продукции α_1 – АТ оксидантами табачного дыма и свободными радикалами кислорода, выделяемыми нейтрофилами, эти же факторы снижают антиэластазную активность у курящих.

При прогрессировании процесса межальвеолярные перегородки не только истончаются, но и разрываются, что приводит к уменьшению площади газообмена в легких. В результате разрыва межальвеолярных перегородок и слияния альвеол образуются пузырьки и пузыри, видимые невооруженным глазом, – *буллезная эмфизема*. Такие изменения более характерны для иррегулярной эмфиземы. Капилляры межальвеолярных перегородок слав-

ливаются и запустевают, вследствие чего нарастает гипертензия в малом круге кровообращения и формируется легочное сердце. Буллезная эмфизема чаще появляется в области верхушек легких. Крупные пузыри могут достигать более 1 см в диаметре и обычно располагаются субплеврально. Иногда они могут разрываться и вызывать пневмоторакс.

Хроническую очаговую эмфизему называют перифокальной или рубцовой. Она обычно развивается вокруг старых воспалительных очагов, например при туберкулезе, либо крупных рубцов в легочной ткани и чаще является иррегулярной. Протекает такая эмфизема, как правило, бессимптомно.

Различают также компенсаторную (викарную), старческую и интерстициальную эмфиземы.

Викарная эмфизема представляет собой избыточное раздувание альвеол сохранившейся легочной ткани при утрате значительного объема легочной паренхимы, как это имеет место при односторонней пульмонэктомии или лобэктомии. При этом деструктивные изменения стенок альвеол отсутствуют.

Старческая, или сенильная, эмфизема обусловлена возрастными изменениями легочной ткани без разрушения эластических структур и стенок альвеол.

Интерстициальная, или межуточная, эмфизема характеризуется поступлением воздуха в строму межальвеолярных перегородок при разрывах стенок альвеол, вызванных сильными кашлевыми толчками, или при неправильном проведении ИВЛ. Из прикорневых отделов легких воздух может распространяться на мягкие ткани средостения и шеи.

11.3.5. Абсцесс легкого

Абсцесс легкого – очаг гнойного расплавления ткани с образованием гнойной полости различных размеров. Абсцесс легочной ткани может быть единичным. У некоторых больных могут формироваться множественные абсцессы легких. У свежих абсцессов сформированной стенки еще нет. В дальнейшем образуется пиогенная мембрана и наружный фиброзный слой. Если болезнь не заканчивается летальным исходом, такой абсцесс принимает хроническое течение. Хронические абсцессы обычно локализуются во II, VI, IX и X сегментах чаще правого легкого, т.е. в тех участках легочной ткани, в которых возникают очаги бронхопневмонии и острые абсцессы. В случаях субплевральной локализации абсцессов возможен переход гнойного воспаления на плевру с ее деструкцией и развитием гнойного плеврита и эмпиемы.

В тех случаях, когда вокруг хронических абсцессов или одного абсцесса появляются признаки воспаления легочной ткани с разрастанием соединительной ткани и участками эмфиземы легкого, говорят о *хронической пневмонии*. Заболевание протекает с частыми обострениями, которые характеризуются появлением свежих очагов серозно-гнойной пневмонии, морфологическими признаками панбронхита и васкулитами. При затухании воспалительного процесса развивается склероз легочной ткани, стенок кровеносных сосудов, иногда вплоть до облитерации их просветов, нарастает эмфизема, что в конечном этапе приводит к пневмофиброзу.

Хроническая пневмония развивается в пределах сегмента или доли легкого. В ряде случаев процесс может затрагивать целое легкое или оба легких.

11.3.6. Пневмосклероз, ателектаз и коллапс легких

Пневмосклероз – разрастание соединительной ткани в легких. Может быть диффузным, когда соединительная ткань разрастается по ходу бронхов, например при хроническом бронхите – перибронхиальный пневмосклероз; или же по ходу кровеносных сосудов – периваскулярный пневмосклероз. Пневмосклероз может быть очаговым: посткарнификационный вследствие организации фибринозного экссудата при крупозных или очаговых пневмониях; постателектатический – при разрастании соединительной ткани в участках спадения легочной ткани.

Ателектаз легких – спадение легочной ткани вследствие нарушения проходимости воздуха по бронхам при их обструкции или сдавлении, что может иметь место при обструктивных бронхитах, опухолевом росте, попадании в бронхи инородных тел, при респираторно-синтициальной инфекции, когда просветы бронхов заполняются пролиферирующими клетками в виде клеточных симпластов.

Коллапс легких – сдавление легочной ткани опухолью или жидкостью в плевральных полостях при гидротораксе, гемотораксе или воздухом при пневмотораксе, вследствие чего сдавленный участок легких лишается воздушности.

11.4. Интерстициальные болезни легких

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) – группа заболеваний, характеризующаяся первичным воспалительным процессом в интерстиции легких. Синонимы: фиброзирующий альвеолит, пневмонит. При этом развивается диффузный пневмофиброз, панацинарная эмфизема, гипертензия малого круга, легочное сердце и хроническая легочно-сердечная недостаточность.

Этиология. Бытовая, растительная и промышленная пыль (пневмокониозы); вирусы (вирусы кори; ВИЧ-инфекции, герпесвирусы); некоторые медикаменты, обладающие токсическим пневмотропным действием (противоопухолевые антибиотики, противодиабетические, цитостатические, иммуносупрессивные препараты) являются причинами ИБЛ.

Патогенез. Основное значение придается нарушениям иммунологического гомеостаза. Развитие заболевания связано с появлением аутоантигенов, антигенов животного и растительного происхождения, вирусов, что вызывает образование иммунных комплексов, которые, циркулируя в крови, откладываются в межальвеолярных перегородках, связывают комплемент и вызывают клеточную воспалительную реакцию в интерстиции межальвеолярных перегородок. При этом могут образовываться макрофагальные гранулемы.

В тех случаях, когда этиология заболевания остается неизвестной, говорят об идиопатическом легочном фиброзе. В литературе существует большое количество синонимов этого заболевания, из которых можно выделить три основных варианта: хронический межочечный пневмонит, синдром Хаммена – Рича, диффузный (криптогенный) фиброзирующий альвеолит. Острые формы идиопатического легочного фиброза называют болезнью Хаммена – Рича, которая впервые была описана в 1935 г. В настоящее время большинство исследователей рассматривает болезнь Хаммена – Рича как системный аллергический васкулит с преимущественной локализацией процесса в легком, продуктивно-фибропластическим характером воспалительных изменений в сосудах МЦР.

Патологическая анатомия. Установлены 3 стадии морфологических изменений при ИБЛ.

➤ **Альвеолит** – инфильтрация межочечной ткани легких нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками. В просветах альвеол появляется серозный экссудат, нередко – гиалиновые мембраны, гиперплазия пневмоцитов II типа, которые выступают в просветы альвеол (диффузный альвеолит). В отдельных случаях процесс носит не диффузный, а очаговый характер с образованием макрофагальных гранул (гранулематозный альвеолит). Межальвеолярные перегородки значительно утолщаются, а их капилляры сдавливаются.

➤ **Дезорганизация альвеолярных структур** – разрушение эндотелиальных и эпителиальных мембран, усиление клеточной инфильтрации в интерстиции с распространением воспаления на стенки сосудов и периваскулярную ткань, приводящие к развитию диффузного пневмофиброза.

➤ **Формирование сотового легкого** – возникает капиллярный блок, наряду с пневмофиброзом развивается панацинарная эмфизема, брон-

хоэктазы (бронхиолоэктазы), на месте измененных альвеол формируются кисты с фиброзными стенками – «сотовое» легкое (напоминает пчелиные соты).

В дальнейшем происходит перестройка сосудов, гипертензия малого круга кровообращения, гипертрофия правого сердца и хроническая легочно-сердечная недостаточность.

Диффузный интерстициальный фиброз легких развивается часто при генерализованных формах склеродермии, который нередко заканчивается развитием сотового легкого. Ревматоидный артрит в ряде случаев сопровождается появлением ревматоидных узлов в интерстициальной ткани легких с развитием морфологической картины диффузного межочечного склероза и хронического плеврита. При системной красной волчанке в толще межальвеолярных перегородок также могут появляться очаговые круглоклеточные инфильтраты. В отдельных случаях этой болезни развивается морфологическая картина тяжелого волчаночного пневмонита. Интерстициальный фиброз может развиваться в зоне радиоактивного облучения легочной ткани – хронический радиационный пневмонит.

Клинико-морфологически выделяют особые формы пневмонитов.

Десквамативный интерстициальный пневмонит, этиология которого остается неизвестной. Морфологически в просветах альвеол выявляются скопления макрофагов, которые ошибочно принимали за десквамированные клетки альвеолярного эпителия. В цитоплазме макрофагов выявляются липидные и PAS-положительные гранулы, или пластинчатые структуры, которые, возможно, являются частицами сурфактанта. В дальнейшем происходит гиперплазия альвеолоцитов, которые действительно десквамируются в просветы альвеол. Постепенно нарастают признаки интерстициального фиброза. Заболевание поддается лечению стероидными препаратами.

Гиперсенситивный пневмонит – группа иммунологических, преимущественно интерстициальных, заболеваний легких, которые развиваются при длительном, интенсивном контакте с органической пылью и приводят к развитию клинико-морфологической картины легких фермера, птицевода, сборщика грибов. Известны также утиная болезнь, возникающая вследствие контакта с антигенами перьев уток, болезнь кленовой коры у деревообрабочников. Аналогичные изменения легких могут возникать под влиянием увлажнителя воздуха или кондиционера.

Механизм болезни на ранних этапах развития (острая форма) обусловлен иммунокомплексными реакциями III типа, на поздних стадиях – реакциями IV типа с образованием гранулем (хроническая форма).

Острая форма развивается уже через 4–6 ч после аспирации антигенов и клинически проявляется одышкой, кашлем, лихорадкой, лейкоцитозом. В межальвеолярных перегородках появляется инфильтрация

лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами. Если аспирация продолжается длительное время – развивается хроническая форма, при которой прогрессируют признаки интерстициального фиброза и облитерирующего бронхиолита. Характерным морфологическим признаком такой формы является наличие разбросанных по легочной ткани гранулем, содержащих многоядерные гигантские клетки рассасывания инородных тел. Васкулиты, которые, как правило, возникают при иммунокомплексных заболеваниях, при гиперсенситивных пневмониях отсутствуют.

11.5. Осложнения ХОБЛ и ИБЛ

Хронические обструктивные заболевания и интерстициальные болезни легких дают следующие *осложнения*: легочно-сердечную недостаточность, легочное кровотечение, вторичный амилоидоз, пневмониогенный сепсис, асфиксию и острую дыхательную недостаточность, бронхопневмонию и воздушную эмболию.

Наиболее частым осложнением этой группы болезней является легочно-сердечная недостаточность, которая морфологически проявляется *легочным сердцем* (*cor pulmonum*) – расширение полостей правой половины и гипертрофия стенки правого желудочка (в норме толщина его стенки 0,2–0,3 см) и признаками общего венозного полнокровия: акроцианоз, анасарка, гидроторакс, гидрперикард, асцит, мускатная печень, цианотическая индурация почек и селезенки.

Легочное кровотечение возникает при деструктивных формах легочного туберкулеза, раке легкого, реже – при силикозе, когда образуются силикотические каверны, при обострении ХОБЛ с деструкцией легочной ткани. Легочное кровотечение может начаться внезапно. В ряде случаев профузному легочному кровотечению предшествует кровохарканье (*haemoptoe*). Легочное кровотечение в отличие от желудочного характеризуется выделением ярко-красной (алой) крови. Однако в некоторых случаях, если кровотечение у больного начинается ночью во время сна и больной заплывает выделяющуюся кровь, может отмечаться рвота бурыми массами.

Вторичный амилоидоз возникает при длительно текущих заболеваниях легких, сопровождающихся хроническим гнойным воспалением (хронический гнойный бронхит и бронхоэктатическая болезнь, хронические абсцессы легкого, деструктивные формы легочного туберкулеза, чаще – фиброзно-кавернозный туберкулез). Вторичный амилоидоз опасен не столько отложением амилоидных масс в селезенку, сколько повреждением почек, что в итоге приводит к амилоидно-сморщенной почке и развитию уремии. Однако выявление на аутопсии саговой или

сальной селезенки имеет большое значение, так как заставляет патологоанатома обратить внимание на состояние почек.

Пневмококковый сепсис может осложнять заболевания легких, сопровождающиеся абсцедированием (крупозные и хронические пневмонии), с деструкцией плевры, гнойными плевритами и эмпиемой плевры. Такой сепсис чаще всего протекает в виде септикопиемии.

Асфиксия, как правило, осложняет течение центральных форм рака и морфологически характеризуется развитием острой эмфиземы и ателектазов легочной ткани. Острая дыхательная недостаточность развивается при тотальной крупозной пневмонии, поражающей оба легких, и морфологически характеризуется острой легочно-сердечной недостаточностью с внезапным появлением признаков общего венозного полнокровия.

Воздушная эмболия является редким осложнением легочных заболеваний и возникает в случаях острой эмфиземы, сопровождающейся разрывом альвеол и нагнетанием воздуха в межуточную ткань легочной паренхимы (межуточная эмфизема), вследствие чего воздух может поступать в кровяное русло.

Массивные (обычно перифокальные) неспецифические бронхопневмонии могут осложнять течение центральных и периферических раков легкого, бронхоэктатическую болезнь, различные формы легочного туберкулеза.

11.6. Рак легкого

Рак легкого является самой частой опухолью этого органа и занимает 90–95% всех опухолей легких. Реже встречается карциноид (около 5%) и мезенхимальные опухоли (2–5%).

Этиология. В большинстве случаев этиология связана с курением, профессиональными вредностями (например, воздействие асбестной пыли), радиоактивным излучением. Факультативным предраковым процессом являются различные формы ХОБЛ, так как хроническое воспаление, сопровождающееся метаплазией и воспалительными инфильтратами, приводит к образованию различных факторов роста и онкобелков (клеточные онкогены *myc*, *ras*, *bcl*, *erbB*), вызывающих пролиферацию эпителия. В патогенезе рака легкого значительную роль играет повреждение генома эпителиальной клетки, приводящее к хромосомным aberrациям и геным мутациям (например, при мелкоклеточном раке – делеция короткого плеча 3-й хромосомы). При раке легкого описана патология апоптоза в виде его незавершенности, что проявляется отсутствием фагоцитоза апоптотных телец.

Выделены следующие стадии морфогенеза рака легкого:

- стадия предопухоли, которая характеризуется гиперпластическими процессами и предопухолевой дисплазией;

- стадия неинвазивной опухоли («рак на месте»);
- стадия инвазивного роста;
- стадия метастазирования.

К л а с с и ф и к а ц и я. По *локализации* выделяют прикорневой, или центральный, рак, периферический и смешанный рак.

Центральный рак возникает в области стволового, долевого, или проксимальной части сегментарного бронха. Периферический рак развивается из мелких бронхов, бронхиол и, вероятно, из альвеол. Смешанный рак затрагивает обе локализации и носит массивный характер.

По *характеру роста* в стенке бронха выделяют: экзофитный (рост опухоли в просвет бронха), эндофитный (рост в толще стенки бронха) и перибронхиальный (рост вокруг бронха) рак.

Различают следующие *макроскопические формы* рака легкого: бляшковидный, полипозный, узловатый (рис. 96 на цв. вкл.), разветвленный, узловато-разветвленный, эндобронхиальный диффузный, полостной и пневмониоподобный.

По микроскопической картине выделяют: 1) плоскоклеточный рак (с ороговением и без ороговения); 2) мелкоклеточный (овсяноклеточный и лимфоцитоподобный); 3) аденокарцинома (ацинарная, папиллярная, альвеолярная, солидная с продукцией слизи); 4) крупноклеточный рак; 5) смешанный – железисто-плоскоклеточный.

При ЭМ и иммуногистохимическом исследованиях в мелкоклеточном и крупноклеточном раке выявляются признаки плоскоклеточной, железистой и нейроэндокринной дифференцировки.

Основными методами диагностики рака легкого являются: бронхоскопия с биопсией, цитологическое исследование мокроты, радиологические методы (КТ и МРТ).

О с л о ж н е н и я. Прикорневые раки прорастают в средостение, перикард, пищевод, основные сосудистые стволы и иногда вызывают легочные кровотечения. Их экзофитные и узловатые формы сдавливают трахею и крупные бронхи и являются причиной асфиксии. Периферические раки прорастают плевру и вызывают серозно-геморрагические или геморрагические плевриты. Распад раковых опухолей может явиться причиной смертельных легочных кровотечений. В отдельных случаях раковые опухоли могут нагнаиваться.

Раки легкого метастазируют лимфогенным путем в регионарные лимфатические узлы. Позже метастазы распространяются на бифуркационные, паратрахеальные, медиастинальные и шейные лимфатические узлы. Для раков легкого характерно и гематогенное метастазирование. Наиболее часто рак легкого метастазирует в головной мозг, кости, печень, надпочечники.

ГЛАВА 12. БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Морфологически болезни системы пищеварения представлены воспалительными, дистрофическими, гипертрофическими, атрофическими, иммунопатологическими процессами, опухолями, врожденными нарушениями развития.

Довольно часто болезни системы пищеварения возникают вследствие погрешностей в питании (при употреблении недоброкачественной пищи; избыточного или недостаточного ее количества; при дефиците в пищевых продуктах белков, витаминов, микроэлементов; нарушении режима приема пищи).

Причиной болезней пищеварительного тракта также могут быть различные инфекционные агенты (вирусы, бактерии, грибы, простейшие, гельминты); химические воздействия на слизистую пищеварительного тракта (алкоголь, соли тяжелых металлов, лекарственные препараты), *механическая травма* (разрыв слизистой пищевода при неукротимой рвоте и др.). Морфологические изменения ЖКТ могут возникать при аутоиммунных заболеваниях,

Заболевания пищеварительной системы могут также возникать при нарушениях деятельности нервной, эндокринной, выделительной и других систем организма. При хронической почечной недостаточности часто возникают воспалительные процессы и изъязвления различных отделов пищеварительного тракта (стоматиты, гастродуодениты, колиты), обусловленные компенсаторной экскрецией слизистой продуктов азотистого обмена, оказывающих раздражающее действие.

Воспалительные заболевания органов системы пищеварения представлены стоматитами, гингивитами, глосситами, ангинами, фарингитами, эзофагитами, гастритами, энтеритами, колитами, гепатитами, холангитами, холециститами и панкреатитами.

12.1. Ангина

Ангина (от лат. *angere* – душить), или тонзиллит, – воспаление лимфаденоидной ткани глотки и небных миндалин чаще инфекционной природы. По течению различают острые и хронические ангины. Если ангина возникает как самостоятельное заболевание – говорят о первичной ангине, если она является проявлением какой-либо болезни – о вторичной.

Острые ангины в зависимости от вида воспалительного процесса делятся на катаральную, фибринозную, гнойную, лакунарную, фолликулярную, некротическую и гангренозную.

При *катаральной ангине* слизистая оболочка миндалин полнокровная и отечная, покрыта слизью. *Фибринозная ангина* чаще возникает при дифтерии и протекает как дифтеритическое воспаление. *Гнойная ангина* протекает в виде флегмонозного воспаления, иногда в миндалине возникает абсцесс. При *лакунарной ангине* серозный, слизистый или гнойный экссудат накапливаются в глубине лакун и выглядит как небольшие серо-желтые, легко снимающиеся пленки. При *фолликулярной ангине* в центре увеличенных фолликулов появляются очажки гнойного воспаления с расплавлением ткани.

Некротическая ангина характеризуется поверхностными или глубокими некрозами слизистой оболочки с образованием язвенных дефектов. Некротическая ангина возникает при острой форме лучевой болезни, тяжелых формах скарлатины, остром лейкозе, агранулоцитозе. При присоединении гнилостной микрофлоры развивается *гангренозная ангина*.

Местные осложнения ангины проявляются флегмонозным воспалением клетчатки зева, заглоточным или паратонзиллярным абсцессом, иногда с развитием местного тромбоза. В отдельных случаях ангина может закончиться развитием сепсиса.

Хроническая ангина является следствием часто рецидивирующих форм острой ангины и морфологически характеризуется гиперплазией и склерозом лимфоидной ткани как миндалин, так и регионарных лимфатических узлов. При этом отмечается склероз капсулы и изъязвления слизистой. Хронические ангины являются одним из факторов риска развития гломерулонефритов и ревматических заболеваний.

12.2. Эзофагит

Эзофагит – воспаление пищевода, которое проявляется различными нарушениями его функции: активацией (гиперкинезия) или снижением (гипокинезия) двигательной функции. Выраженные расстройства моторики пищевода также возникают при ахалазии кардии. Это состояние связано с нарушением нормального расслабления нижнего пищеводного сфинктера, контролирующего поступление пищи в желудок. Эзофагит может протекать остро и хронически.

Острый эзофагит возникает при действии химических, термических и механических факторов, а также ряда инфекционных возбудителей (при дифтерии, скарлатине, герпетической инфекции, кандидозе), может быть проявлением аллергических реакций. Различают катаральную, фибринозную, флегмонозную, язвенную и гангренозную формы острого эзофагита. При химических ожогах (уксусная кислота) возникает перепончатый эзофагит, при котором происходит отторжение слепка омертвевшей слизистой, после чего образуются рубцовые стенозы пищевода.

Причиной *хронического эзофагита* является постоянное раздражение пищевода алкоголем, горячей пищей, другими раздражающими веществами. Он может развиваться вследствие нарушения кровообращения в пищеводе при хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, портальной гипертензии. Самой частой и основной формой хронического эзофагита является *рефлюкс-эзофагит*, или пептический эзофагит, при котором воспаление и изъязвление слизистой нижних отделов пищевода обусловлено поступлением в него кислого желудочного содержимого при снижении тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Первым морфологическим признаком заболевания является гиперемия слизистой и инфильтрация эозинофилами. При этом часто возникает *изжога* – чувство жжения в надчревной области и за грудиной, возникающее при раздражении слизистой оболочки пищевода кислым желудочным соком. Рефлюкс-эзофагит всегда сопровождается появлением эрозий и язв пищевода. В зависимости от их количества и размеров различают 4 степени болезни: при 1-й степени – дефекты в пределах складок слизистой не превышают 5 мм; при 4-й – выраженные дефекты слизистой оболочки занимают не менее 75% окружности пищевода.

Заболевание может осложниться пищеводным кровотечением и образованием рубцов, суживающих просвет пищевода.

При длительном течении пищеводно-желудочного рефлюкса может возникать пищевод Баррета, при котором происходит замещение (метаплазия) многослойного плоского эпителия в нижней трети пищевода цилиндрическим эпителием желудочного либо кишечного типа. При исследовании невооруженным глазом пищевод Баррета представлен островками красноватой бархатистой ткани в виде полосок, язычков или впадин и может осложняться появлением кровоточащих язв с последующим развитием рубцовых стенозов. Довольно часто на фоне пищевода Баррета развиваются аденокарциномы пищевода.

12.3. Болезни желудка

12.3.1. Гастрит

Гастрит – воспаление слизистой оболочки желудка. Заболевание может сопровождаться нарушением секреции желудочного сока в виде гиперсекреции или гипосекреции.

По течению различают острый и хронический гастрит, по распространенности – диффузный и очаговый (фундальный, антральный), по типу воспаления – катаральный, фибринозный, гнойный, некротический.

В развитии *острого гастрита* имеют большое значение пищевые нарушения, алкоголь, лекарственные препараты (салицилаты, сульфа-

ниламидами, кортикостероиды, некоторые антибиотики и т.д.), инфекционные агенты. В отдельных случаях острый гастрит служит проявлением эндогенной интоксикации (уремии).

Катаральный гастрит проявляется гиперемией, отеком и утолщением слизистой оболочки, которая местами покрыта слизью. В слизистой определяются кровоизлияния и мелкие дефекты (эрозии). Если эрозии преобладают, говорят об эрозивном гастрите.

Фибринозный гастрит сопровождается образованием в слизистой оболочке фибринозной пленки и в зависимости от глубины некрозов подлежащей ткани протекает в виде крупозного или дифтеритического воспаления.

Гнойный (флегмонозный) гастрит развивается редко и характеризуется отеком и диффузной инфильтрацией всех слоев стенки желудка нейтрофильными лейкоцитами. При этой форме гастрита, как правило, развиваются перигастрит и перитонит.

Некротический гастрит формируется из-за попадания в желудок коррозионных веществ (кислоты, щелочи и т.д.).

Хронический гастрит по существу представляет собой хроническое воспаление слизистой оболочки и диагностируется только на основе биопсийного исследования. Выделено несколько форм хронического гастрита: аутоиммунный (тип А), бактериально обусловленный (тип В), смешанный (тип А и В), химико-токсический (тип С). Морфологически также выделяют атрофические и неатрофические формы хронического гастрита.

При микроскопическом исследовании и диагностике хронического гастрита используют «Сиднейскую систему» (1990) классификации, по которой оценивают степень активности воспалительного процесса по выраженности инфильтрации нейтрофилами, наличие или отсутствие атрофии, степень лимфоплазмодитарной инфильтрации стромы слизистой оболочки, наличие кишечной метаплазии и степень обсемененности *Helicobacter pylori*.

В зависимости от выраженности инфильтрации нейтрофилами хронические гастриты делят на легкие, умеренные и выраженные.

Атрофические изменения характеризуются уменьшением количества желез. В фундальном отделе могут исчезать париетальные клетки, что приводит к развитию пернициозной анемии.

Аутоиммунный гастрит (тип А) характеризуется лимфоплазмодитарной инфильтрацией и выраженной атрофией слизистой оболочки тела и дна желудка. При этом в антральном отделе изменений не отмечается. У больных этой формой гастрита выявляют антитела против париетальных клеток слизистой и прекращение продукции внутреннего фактора. Дефицит внутреннего фактора является причиной развития тяжелой пернициозной анемии. Заболевание быстро прогрессирует и может закончиться развитием аденокарциномы желудка.

Бактериальный хеликобактерный гастрит (тип В) характеризуется преимущественно антральной локализацией воспалительного процесса с наличием на слизистой оболочке возбудителей – *Helicobacter pylori*. Они хорошо определяются в слизи в глубине ямок, на боковой поверхности валиков, между эпителиальными клетками. Выраженность воспалительного процесса от незначительной инфильтрации нейтрофилами до эрозий зависит от степени обсемененности слизистой возбудителем. Для этого типа гастрита характерно появление узелков из лимфоидных клеток, напоминающих лимфоидные фолликулы.

Особой формой хронического гастрита является *гипертрофический гастрит* в виде болезни Менетрие. При этом происходит утолщение слизистой желудка в виде булыжной мостовой вследствие выраженной пролиферации клеток железистого эпителия и гиперплазии желез.

Известны и другие формы хронических гастритов. Так, хронический гастрит может развиваться при забросе в желудок желчи (рефлюкс-гастрит), длительном употреблении нестероидных противовоспалительных препаратов. Эозинофильный гастрит с очаговыми или диффузными инфильтратами стенки желудка эозинофилами может возникать при ревматических болезнях и бронхиальной астме. Гранулематозный гастрит характерен для болезни Крона, саркоидоза, бериллиоза. Этиология лимфоцитарного гастрита остается неизвестной, по своей морфологической картине он напоминает изменения в кишке при целиакии.

Хронические гастриты могут сопровождаться образованием полипов и язв и относятся к факультативным предраковым процессам.

12.3.2. Язвенная болезнь желудка

Язвенная болезнь желудка – хроническое заболевание, протекающее с обострениями и ремиссиями, характеризующееся дефектом не менее двух слоев стенки желудка и проявляющееся болью и другими клиническими симптомами (тошнота, изжога и т.д.). Этиология и патогенез болезни довольно сложные. В развитии болезни большое значение имеют воздействие *Helicobacter pylori*, применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Не исключается роль психоэмоционального перенапряжения (стрессовые ситуации), генетических, гормональных и пищевых факторов.

Язвенный дефект может возникать в любом отделе желудка, однако чаще локализуется в стенке пилорического отдела.

Для *хронической язвы* характерны некоторые морфологические особенности. Язвы бывают различных размеров и формы (овальная, округлая). На продольном разрезе хроническая язва имеет трапецевидную форму: край, обращенный к пищеводу, подрыв и нависает, край, обра-

щенный к привратнику, – пологий, что обусловлено перистальтическими движениями стенки желудка и склеротическими изменениями в области краев и дна язвенного дефекта. Края и дно хронической язвы беловато-серые, плотные (рис. 97 на цв. вкл.). В случаях интенсивного разрастания соединительной ткани в области язвенного дефекта с последующим гиалинозом язву называют оmozололой (каллезной). В стадии обострения в области дна и краев язвенного дефекта появляются очаги фибриноидного некроза, усиливается инфильтрация нейтрофилами и плазмócитами. Инфильтрация распространяется на стенки прилежащих кровеносных сосудов.

Острая язва желудка отличается конусовидной формой дефекта (рис. 98 на цв. вкл.), черным цветом краев и дна, что обусловлено образованием гемоглибиногенного пигмента – солянокислого гематина.

При обострении хронической язвы в области ее дна появляются очажки фибриноидного некроза соединительной ткани и стенок кровеносных сосудов, лейкоцитарная инфильтрация, которые способствуют росту язвенного дефекта. Иногда в желудке возникает несколько язвенных дефектов.

Морфология язвенной болезни двенадцатиперстной кишки принципиально не отличается от язвенной болезни желудка. Язвенный дефект чаще возникает на передней или задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки. Встречаются язвы, расположенные друг против друга («целующиеся» язвы).

Осложнениями язвенной болезни являются: перфорация, или прободение, язвы с развитием перитонита (рис. 99 на цв. вкл.); пенетрация – распространение язвенного дефекта на прилежащий орган (поджелудочную железу, печень, толстую кишку); кровотечение из язвенного дефекта, которое чаще возникает при обострении болезни и проявляется кровавой рвотой в виде кофейной гущи и меленой; развитие флегмонозного гастрита; малигнизация язвы. При заживлении язвы могут образовываться рубцовые стенозы, приводящие к изменению формы желудка в виде песочных часов и нарушению эвакуации пищевых масс в кишечник. Язвы двенадцатиперстной кишки могут осложниться кишечным кровотечением.

12.3.3. Рак желудка

Рак желудка может возникать в любом его отделе. Опухоль чаще развивается у мужчин в возрасте 50–70 лет. Установлена четкая зависимость между развитием рака желудка и обсемененностью *Helicobacter pylori*. Определенное этиологическое значение имеют пищевые консерванты и дефицит витамина С, генетические факторы.

По характеру роста рак желудка бывает экзофитный и эндофитный. Экзофитные формы представлены фунгозным (рис. 100 на цв. вкл.), полипозным, блюдцеобразным, изъязвленным раком, язвой-раком. Эндофитные формы – диффузным и инфильтративно-язвенным раками, при которых рост опухолевых клеток происходит в толще стенки желудка. При диффузном раке опухолевые клетки растут вдоль соединительно-тканых прослоек слизистой, подслизистой и мышечной оболочек стенки желудка, которая утолщается, становится плотной и белесоватой. Рельеф слизистой изменяется: складки неравномерной толщины, местами с эрозиями. При инфильтративно-язвенном раке на слизистой появляются язвы различных размеров, из краев которых вглубь стенки прорастают тяжи раковых клеток.

Микроскопически в желудке чаще встречается железистый рак (аденокарцинома) и слизистый (перстневидноклеточный) рак, несколько реже – скирр и солидный рак.

К предраковым факультативным процессам в желудке относят хроническую язву, полипы слизистой, хронический атрофический гастрит, к предраковым изменениям – неполная кишечная метаплазия и дисплазия.

Рак желудка метастазирует в региональные лимфатические узлы и может давать отдаленные лимфогенные метастазы: метастаз чаще слизистого рака желудка в яичник – рак Крукенберга, в левый подключичный лимфатический узел (метастаз Вирхова), в лимфоузлы параректальной клетчатки – рак Шнитцлера.

Рак желудка может осложняться перфорацией и желудочным кровотечением, при длительном течении и локализации в антральном отделе – развитием раковой кахексии.

12.4. Болезни кишечника

12.4.1. Кишечная непроходимость

Кишечная непроходимость (илеус) – тяжелый патологический процесс, возникающий в результате нарушения продвижения пищевых масс по кишечнику. В зависимости от причины различают механическую и динамическую непроходимость. *Механическая непроходимость* развивается при закупорке просвета кишечника изнутри опухолью или гельминтами (обтурационный илеус), а также при перекруте кишечной петли либо сдавлении опухолью, рубцом, воспалительным инфильтратом (странгуляционный илеус). *Динамическая непроходимость* возникает при длительном сильном спазме участка кишки (спастический илеус) или паралитическом расслаблении кишечника, например при перитоните или после оперативных вмешательств в брюшной полости

(паралитический илеус). При кишечной непроходимости независимо от причины, ее вызвавшей, развивается угнетение процессов переваривания и всасывания питательных веществ, возникают тяжелые водно-электролитные расстройства, обусловленные повышением секреции и нарушением обратного всасывания пищеварительных соков, а также выраженная интоксикация организма продуктами гниения и брожения вследствие нарушения барьерной функции кишечника. Развиваются рвота, дегидратация, гиповолемия, повышение вязкости крови, гипотензия, нарушения кислотно-основного состояния, дефицит ионов натрия, калия, хлоридов в крови. Возможно развитие панкреатита вследствие преждевременной активации панкреатических ферментов при попадании кишечного содержимого из раздутой и переполненной кишки в проток поджелудочной железы. Исходом кишечной непроходимости может быть шок и смерть больного.

12.4.2. Энтерит

Энтерит – воспаление тонкой кишки. По течению бывает острым и хроническим. Воспаление может развиваться в различных отделах тонкой кишки: дуоденит – воспаление двенадцатиперстной кишки, еунит – тощей и илеит – подвздошной кишки. Острый энтерит развивается при многих инфекционных заболеваниях (брюшной тиф, холера, сальмонеллезы и т.д.), отравлениях, в том числе алкоголем, переедании. Морфологически различают катаральный, фибринозный, гнойный, язвенно-некротический энтерит. Исход острого энтерита зависит его морфологического вида и этиологического фактора.

Хронический энтерит может быть самостоятельным заболеванием или проявлением заболеваний печени, ревматических болезней. Важным морфологическим признаком этого заболевания является атрофический процесс слизистой.

12.4.3. Болезнь Уиппла

Болезнь Уиппла – хроническое заболевание с преимущественным поражением тонкой кишки, протекающее с синдромом мальабсорбции, диареей, истощением и анемией. Возбудителем болезни считается *Tropheryta Whipplei* (группа *Actinomyces*). Лечение больных антибиотиками быстро дает положительный эффект.

Макроскопически отмечается утолщение стенки тонкой кишки и ее брыжейки и увеличение региональных лимфатических узлов за счет отложения в них липидов, жирных кислот (интестинальная липидострофия) и расширения синусов.

Микроскопическая картина болезни Уиппла достаточно характерна, что позволяет поставить правильный диагноз даже при биопсийном исследовании. Морфологическим критерием заболевания является наличие в собственной пластинке слизистой оболочки большого количества крупных макрофагов с пенистой, ШИК-положительной цитоплазмой. Аналогичные клетки постоянно обнаруживаются в региональных лимфатических узлах и могут встречаться в синовиальной оболочке суставов, эндокарде и других органах. ЭМ-исследование позволяет выявить в цитоплазме макрофагов палочковидные бактерии.

12.4.4. Болезнь Крона

Болезнь Крона (терминальный илеит) – хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта неустановленной этиологии. Замечена наследственная предрасположенность. Заболевание встречается в любом возрасте, одинаково часто как у мужчин, так и у женщин, однако пик приходится на 20–30 лет. В 50–65% случаев отмечается изолированное поражение тонкой кишки, в остальных случаях имеет место сочетание изменений тонкой и толстой кишки.

В типичных случаях болезни Крона макроскопические изменения кишки настолько характерны, что позволяют предположительно поставить диагноз до микроскопического исследования. Просвет кишки местами может быть сужен. Серозная оболочка неравномерно полнокровная, тусклая, иногда с мелкими округлыми бугорками. Со стороны слизистой имеются узкие глубокие язвы с ровными краями, ориентированные вдоль и поперек кишки. Сохранившаяся слизистая между язвами отечная, что придает ей сходство с булыжной мостовой. Глубокие щелевидные язвы могут проникать через мышечный слой, что приводит к образованию свищей и множественных спаек с образованием кишечных конгломератов. Описанные изменения носят неравномерный сегментарный характер.

Микроскопически отмечается распространение воспалительного инфильтрата на все слои стенки кишки. В инфильтрате преобладают лимфоидные клетки с примесью плазмоцитов, возможно большое количество эозинофилов и единичные нейтрофилы. Встречаются изолированные гранулемы саркоидного типа, состоящие из эпителиоидных и гигантских клеток типа Пирогова – Лангханса, окруженных слоем лимфоцитов. В отличие от туберкулезных гранул в них нет творожистого некроза. Такие гранулемы можно обнаружить в региональных лимфатических узлах. Типичные гранулемы встречаются только в 50% наблюдений болезни Крона, и поэтому диагностика болезни основывает-

ся на типичной макроскопической картине и инфильтратах всех слоев стенки кишки. Описанные морфологические изменения могут встречаться во всех отделах желудочно-кишечного тракта.

Заболевание прогрессирует медленно и осложняется образованием множественных спаек в брюшной полости, межкишечными и кишечнокожными свищами, межпетлевыми абсцессами, истощением, иногда сепсисом. Перфорации стенки кишки приводят к развитию перитонита.

12.4.5. Колит

Колит – воспаление толстой кишки. Воспаление слепой кишки – тифлит, поперечно ободочной – трансверзит, сигмовидной – сигмоидит, прямой – проктит. Различают инфекционный (дизентерия, амебиаз, туберкулез, сифилис, микозы, бактерии), токсический и токсико-аллергический колиты. По течению колиты делятся на острые (катаральный, фибринозный, гнойный, гангренозный) и хронические (с атрофией и без атрофии, кистозный).

Осложнением энтеритов и колитов может быть нарушение всасывания (синдром мальабсорбции), который развивается при заболеваниях, сопровождающихся недостаточной выработкой пищеварительных ферментов при поражении слизистой оболочки тонкой кишки (энтериты, в том числе инфекционные, радиационные, амилоидоз кишечника, лимфомы). Этот синдром может также появляться при хроническом панкреатите, болезнях печени и желчевыводящих путей, обширных резекциях желудка и тонкой кишки. Клинически он проявляется диареей (вследствие накопления в просвете кишечника не всосавшихся осмотически активных веществ), стеатореей (вследствие нарушения всасывания жиров), дегидратацией, гипокалиемией, гипонатриемией (вследствие нарушения всасывания воды и электролитов), прогрессирующим снижением массы тела, гипоальбуминемией и развитием отеков (вследствие снижения онкотического давления крови), анемией (вследствие дефицита железа и витамина В₁₂). При длительном течении синдрома мальабсорбции развиваются кахексия, дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и витаминов группы В, недостаточность эндокринных желез (надпочечников, половых желез).

12.4.6. Аппендицит

Аппендицит – воспаление червеобразного отростка. В патогенезе заболевания большую роль играют нарушения кровообращения в виде спазма кровеносных сосудов отростка с последующей ишемией

и проникновение бактериальной флоры в его стенку. Определенное значение имеют нарушения перистальтики отростка, образование в его просвете каловых камней и попадание гельминтов.

По течению аппендицит бывает острый и хронический, деструктивный (с участками повреждения стенки) и недеструктивный. Различают следующие клинико-морфологические формы острого аппендицита, переходящие друг в друга: простой, поверхностный, флегмонозный, гангренозный.

При *простом аппендиците* (недеструктивная форма) серозная оболочка несколько гиперемирована, гладкая, блестящая. Микроскопически отмечается неравномерное полнокровие слизистой оболочки с признаками краевого стояния нейтрофилов.

Поверхностный аппендицит (в хирургической практике эту форму называют «катаральный аппендицит») характеризуется дефектом слизистой оболочки (аффект Ашоффа), в области которого начинается лейкоцитарная инфильтрация слизистого и подслизистого слоев. Серозная оболочка становится тусклой, но остается гладкой.

При *флегмонозном аппендиците* серозная оболочка тусклая, покрыта фибринозными наложениями. Все слои стенки аппендикса диффузно инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами. Различают следующие формы флегмонозного аппендицита: простой флегмонозный и флегмонозно-язвенный, при котором кроме диффузной инфильтрации лейкоцитами всех слоев стенки отростка со стороны слизистой появляются язвенные дефекты. В этом случае серозная оболочка покрыта гнойно-фибринозными наложениями. В случаях формирования в стенке червеобразного отростка мелких гнойников аппендицит называют *апостематозным*.

Гангренозный аппендицит отличается омертвением всех слоев и интенсивной лейкоцитарной инфильтрацией. Макроскопически отросток черного или грязно-зеленого цвета, стенка его дряблая. Некрозы стенки связаны с прогрессированием воспалительного процесса (первичный гангренозный аппендицит) или связаны с тромбозом кровеносных сосудов отростка (вторичный гангренозный аппендицит).

Осложнениями острого аппендицита являются: перфорация отростка с развитием перитонита, пилефлебические абсцессы печени (гнойные метастазы по системе воротной вены), самоампутация отростка и формирование периаппендикулярного инфильтрата.

Хронический аппендицит характеризуется склеротическими изменениями подслизистого слоя с частичной или полной облитерацией просвета отростка. При облитерации просвета в проксимальном отделе отростка и накоплении в оставшейся части просвета слизи может разви-

ваться мукоцеле с истончением стенки. Если слизь в просвете отростка принимает форму слизистых шариков, процесс носит название *миксоглобуллеза*. В некоторых случаях слизь может проникать через стенку отростка и распространяться по брюшине. Такой процесс носит название *ложной миксомы брюшины*.

12.4.7. Неспецифический язвенный колит

Неспецифический язвенный колит (язвенный колит) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся образованием множественных язв слизистой и подслизистого слоев стенки кишки (в МКБ-10 – язвенный колит).

Этиология болезни точно не установлена. Отмечена генетическая предрасположенность болезни. Возможна роль инфекционных агентов (бактерии, вирусы), стрессовых ситуаций и циркуляторных нарушений. Пик заболевания приходится на 15–30 и 50–70 лет. Изменения кишечника часто сочетаются с артритами, спондилитом, увеитом, узловатой эритемой, первичным склерозирующим холангитом.

Макроскопические изменения в начальной стадии болезни характеризуются отеком и полнокровием слизистой с наличием множественных мелких язв, обусловленных вскрытием крипт-абсцессов. Поверхность слизистой в этой стадии болезни напоминает ткань, изъеденную молью. Затем язвы становятся более крупными, неправильной формы, с подрытыми краями, иногда сливаются между собой. Дно язв чистое, без гнойных наложений, покрыто фибрином. В стадии обострения болезни появляются четко очерченные глубокие язвенные дефекты, очаговые выпячивания остатков регенерирующей слизистой оболочки в просвет кишки в виде псевдополипов. Обязательным морфологическим признаком болезни является поражение прямой кишки.

Микроскопические изменения ограничиваются слизистой оболочкой кишки, преимущественно в собственной пластинке слизистой, редко распространяясь на подслизистый слой. Воспалительный инфильтрат состоит преимущественно из лимфоцитов и плазмочитов с примесью эозинофилов и нейтрофилов. В острой стадии болезни заметно уменьшается количество бокаловидных клеток. В просветах крипт скапливаются сегментоядерные лейкоциты. При закупорке крипт формируются крипт-абсцессы. При обширных язвах инфильтрат может распространяться на всю толщу стенки кишки. Инфильтраты сопровождаются выраженным расширением кровеносных сосудов и истончением их стенок, что является причиной кишечных кровотечений.

В стадии ремиссии происходит склероз собственной пластинки слизистой и подслизистого слоя, увеличивается количество бокаловидных клеток, в глубине крипт могут появляться панетовские клетки. В слизистой оболочке появляется большое количество лимфоидных фолликулов.

Осложнениями болезни являются кишечные кровотечения, возможно развитие токсического мегаколона (дилатационное расширение толстой кишки и выраженный токсикоз), иногда – амилоидоз. Гнойные осложнения для неспецифического язвенного колита не характерны. Неспецифический язвенный колит относится к факультативным предраковым заболеваниям.

12.4.8. Псевдомембранозный колит

Заболевание характеризуется очаговыми, или диффузными, фибринозными наложениями на слизистой толстой кишки и чаще всего возникает при длительном лечении антибиотиками (обычно тетрациклинового ряда), которые подавляют основную бактериальную флору кишечника. При этом происходит активация анаэробной грамположительной палочки *Clostridium difficile*, которая выделяет 4 вида токсина. Токсины А и В оказывают непосредственное повреждающее действие на стенку кишки, обуславливая развитие ишемии.

При исследовании невооруженным глазом на слизистой оболочке кишки выявляются желтовато-зеленые бляшки наложений фибрина, диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, плотно связанных с подлежащей тканью. Слизистая оболочка между ними обычного вида. Иногда наложения фибрина покрывают всю слизистую. В таких случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с дифтеритическим колитом при дизентерии. После отторжения наложений фибрина могут образовываться язвы.

При микроскопическом исследовании кроме фибринозных наложений отмечается некроз только поверхностных отделов слизистой. Эпителий более глубоких отделов крипт сохранен, а просветы крипт расширены из-за закупорки их фибрином. Среди нитей фибрина можно обнаружить слизь и большое количество лейкоцитов.

12.5. Болезни печени, желчного пузыря, поджелудочной железы

Печень выполняет в организме многообразные функции: принимает участие в пищеварении, осуществляет синтез белков крови, участвует в углеводном, липидном, белковом обмене, обеспечивает нейтрали-

цию ядов и токсинов (детоксикационная функция), влияет на процессы свертывания крови, участвует в инактивации гормонов. Работа печени тесно связана с функциями большинства систем организма.

В возникновении различных патологических процессов печени существенное значение имеют дефекты питания: белковое голодание, употребление большого количества жирной пищи, недостаток витаминов. Печень может поражаться токсическими веществами, которые называют *гепатотропными ядами* (хлороформом, четыреххлористым углеродом, ртутью). Повреждение клеток печени (гепатоцитов) может развиваться под влиянием алкоголя, некоторых лекарственных препаратов (барбитуратов, антибиотиков, стероидных гормонов). Токсические вещества, повреждающие печень, могут образовываться в самом организме при массивных ожогах, тяжелых травмах, патологии беременности. Болезни печени могут возникать под влиянием вирусов (вирусный гепатит), бактерий (туберкулез и сифилис), простейших (амебиаз) и гельминтов (эхинококк). Нередко повреждение печени возникает вследствие аллергических реакций, например при введении вакцин и сывороток, действии лекарственных аллергенов. В печени могут развиваться опухолевые процессы: она поражается при лейкозах, местных и общих расстройствах кровообращения, нарушениях обмена веществ, например при сахарном диабете и ожирении.

Различные патогенные воздействия и заболевания могут вызывать как повреждение самих печеночных клеток, т.е. паренхимы печени, так и нарушать портальное кровообращение, артериальное кровоснабжение печени, изменять процессы желчеобразования и желчевыделения.

Нарушения желчеобразования и желчевыделения. Синдром желтухи. Основные компоненты печеночного секрета (желчи) продуцируются гепатоцитами, поэтому при многих заболеваниях печени воспалительного и опухолевого генеза нарушаются процессы желчеобразования и желчевыделения, что приводит к развитию желтухи. *Желтухой* называют синдром, развивающийся в результате накопления в крови и тканях избыточного количества одного из основных компонентов желчи, подлежащего выведению из организма – билирубина (см. гемоглобиногенные пигменты). Клинически желтуха проявляется желтым окрашиванием кожи, склер и слизистых оболочек. Видимая желтуха появляется при возрастании концентрации билирубина в крови свыше 35 мкмоль/л (в норме 8–13 мкмоль/л).

При заболеваниях печени может развиваться паренхиматозная (печеночная) желтуха, обусловленная нарушением метаболизма непрямого билирубина в гепатоцитах. Она может быть связана с блокадой переноса свободного билирубина в гепатоцит, нарушением его взаимодействия с глюкуроновой кислотой или выведения образовавшегося

прямого билирубина в желчь. Данный вид желтухи развивается при вирусных, алкогольных, лекарственных гепатитах, циррозах печени, других заболеваниях, сопровождающихся некрозом гепатоцитов. В некоторых случаях причиной развития паренхиматозной желтухи является наследственный дефект ферментов или транспортных белков гепатоцитов. Так, генетически обусловленное снижение активности фермента глюкуронилтрансферазы, участвующего в конъюгации непрямого билирубина, лежит в основе развития семейной неконъюгированной гипербилирубинемии (синдрома Жильбера).

12.5.1. Гепатозы

Гепатозы – группа заболеваний печени, при которых морфологическая картина представлена альтеративными изменениями ее паренхимы в виде различных видов дистрофий или некроза. Гепатозы могут быть острыми и хроническими.

Примером острого гепатоза является *токсическая дистрофия печени* или прогрессирующий массивный некроз печени. Это острое, реже хроническое, заболевание, характеризующееся прогрессирующим массивным некрозом печени с развитием печеночной недостаточности. Оно развивается при отравлении весенними грибами (строчки и сморчки), фосфором, мышьяком, недоброкачественными пищевыми продуктами, ядохимикатами, при тиреотоксикозе, передозировке лекарственных препаратов (например, парацетамола), тяжелых токсикозах беременных (эклампсия). Аналогичная морфологическая картина возникает при фульминантных формах вирусных гепатитов. В большинстве случаев токсическая дистрофия печени – морфологическое проявление или осложнение различных заболеваний.

Микроскопически в первые дни заболевания отмечается жировая дистрофия (стадия желтой дистрофии) гепатоцитов в центре долек, которая сменяется их некрозом и аутолизом. Печень в начале заболевания большая, желтая. Затем начинает уменьшаться в размерах и на 3-й неделе становится красной, поскольку некротический детрит подвергается фагоцитозу, а синусоиды переполняются кровью. Отдельные гепатоциты сохраняются лишь на периферии печеночных долек (стадия красной дистрофии). У больного развивается паренхиматозная желтуха, происходит гиперплазия перипортальных лимфатических узлов и селезенки. В связи с нарушением белковообразовательной функции печени, а также в связи с желтухой развивается геморрагический синдром и токсические повреждения паренхиматозных органов. Так, в почках может наблюдаться некроз эпителия проксимальных и дистальных извитых канальцев. Летальный исход обусловлен печеночной недостаточ-

ностью, переходящей в кому, или гепаторенальным синдромом. Если больной не умирает, то гепатоциты, оставшиеся на периферии долек, начинают размножаться, образуя узлы-регенераты. Часть некротизированных участков замещается соединительной тканью, развивается постнекротический цирроз печени.

Хронический жировой гепатоз (жировая дистрофия печени, стеатоз печени) – хроническое заболевание, характеризующееся повышенным накоплением жира более чем в 50% печеночных клеток. Чаще всего развивается при злоупотреблении алкоголем и сахарном диабете, общем ожирении, реже – при голодании, диетах, бедных белком, недостатке липотропных веществ, витаминов, при избытке пищевых жиров и углеводов; заболеваниях гипофиза, надпочечников, половых желез; воздействии токсических факторов (инсектициды, некоторые медикаменты). Жировой гепатоз может наблюдаться при некоторых инфекционных заболеваниях (например, малярия), гипоксических состояниях, обусловленных сердечно-сосудистой и легочно-сердечной недостаточностью.

Непосредственной причиной накопления липидов служит нарушение ферментативных процессов на определенных этапах обмена липидов. Можно допустить три основных варианта таких нарушений: 1) относительный дефицит ферментов при чрезмерном поступлении в гепатоциты жирных кислот или повышение их синтеза в гепатоцитах; 2) блокада токсическими агентами процесса окисления жирных кислот и синтеза липопротеидов; 3) недостаточное поступление в клетки аминокислот, необходимых для синтеза фосфолипидов и липопротеидов.

Макроскопически печень при этом заболевании чаще большая желтая («гусиная печень»), реже – красно-коричневая, гладкая. В гепатоцитах определяется жир, относящийся к триглицеридам. Ожирение гепатоцитов может быть пылевидным, мелко- и крупнокапельным. Может охватывать единичные клетки (диссеминированное), группы гепатоцитов (зональное) или всю паренхиму (диффузное ожирение).

При интоксикациях и гипоксии ожирение преимущественно центрoлобулярное, а при белково-витаминой недостаточности и общем ожирении – в периферических отделах печеночных долек. При выраженном ожирении гепатоциты погибают, жировые капли сливаются, образуя жировые кисты, вокруг них развивается клеточная реакция, разрастается соединительная ткань.

Различают три стадии жирового гепатоза: 1) простое ожирение, когда нет деструкции гепатоцитов и мезенхимальной реакции; 2) сочетание ожирения с некробиозом и мезенхимальной реакцией; 3) ожирение с началом перестройки дольковой структуры печени.

Жировой гепатоз может быть обратимым, однако в запущенных случаях он может сопровождаться холестазом и закончиться печеночной недостаточностью.

Большое значение в диагностике жирового гепатоза имеет пункционная биопсия печени.

Выделяют группу наследственных гепатозов, связанных с наследственными нарушениями обмена белков и аминокислот (цистиноз), липидов (липидозы), углеводов (гликогенозы), пигментов (порфирия и гемахроматоз), минералов (гепатоцеребральная недостаточность, или болезнь Вильсона – Коновалова). При этих наследственных заболеваниях всегда развиваются альтеративные изменения гепатоцитов, к которым присоединяется мезенхимальная реакция и фиброз.

12.5.2. Гепатиты

Hepatitis – воспаление печени. Если этиологический фактор вызывает изолированное поражение печени, говорят о первичном гепатите. Если печень вовлекается в патологический процесс при каком-либо заболевании (например, туберкулез, сифилис), говорят о вторичном гепатите. В зависимости от длительности течения гепатиты бывают острые и хронические.

Этиология гепатитов крайне разнообразна: вирусы, бактерии, простейшие, алкоголь, лекарственные препараты, гепатотропные яды, аутоиммунные процессы и т.д.

Вирусный гепатит. Большое значение в патологии имеют гепатиты вирусной природы (вирусы гепатита А, В, С и D). Вирус гепатита А попадает в организм алиментарным путем. Заболевание, как правило, протекает остро и заканчивается благоприятно, никогда не переходит в хроническую форму. Заражение вирусным гепатитом В, С и D происходит парентеральным путем (инъекции, татуировка, переливание крови и т.д.).

В зависимости от течения и морфологических изменений выделяют несколько форм *острого вирусного гепатита*: острую циклическую (желтушную), некротическую (фульминантную, или молниеносную), холестатическую.

Печень при острой циклической форме увеличивается в размерах и опускается ниже края реберной дуги. При исследовании невооруженным глазом она плотная, красная, с напряженной капсулой. Микроскопически в гепатоцитах развивается гидропическая дистрофия (появление в цитоплазме вакуолей различных размеров). В цитоплазме отдельных печеночных клеток появляются очажки коагуляционного некроза в виде плотных бесструктурных розовых масс – тельца Каунсильмена. Ядра таких гепатоцитов становятся пикнотичными. При более тяжелом течении болезни появляются очажки некроза гепатоцитов. В строме отмечается диффузная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами с примесью нейтрофилов, эозинофилов и плазматических клеток. Повреж-

дение мембран гепатоцитов проявляется повышением сывороточных аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), имеющих большое значение в диагностике острого гепатита.

При некротической форме происходит некроз значительного количества печеночной паренхимы. Печень при этой форме уменьшается в размерах, капсула сморщена, вещество – серо-желтого цвета, дряблой консистенции. Гепатоциты сохраняются лишь по периферии печеночных долек. Такая форма вирусного гепатита может закончиться развитием печеночной недостаточности или постнекротического цирроза печени.

Холестатическая форма характеризуется воспалением желчных протоков. Встречается чаще у лиц пожилого возраста. Желчные капилляры и протоки переполнены желчью. Желчные пигменты накапливаются в цитоплазме гепатоцитов. По ходу стромы – круглоклеточная инфильтрация. В гепатоцитах – гидропическая дистрофия, иногда встречаются тельца Каунсильмена.

Хроническое течение представлено *хроническим активным и хроническим персистирующим гепатитом*. Для хронического активного гепатита кроме круглоклеточной инфильтрации характерно возникновение ступенчатых (гибель нескольких гепатоцитов в рядом лежащих печеночных балках, на разных уровнях) и мостовидных (гибель всех гепатоцитов одной или нескольких балок) некрозов. Этот вид гепатита часто переходит в постнекротический цирроз печени.

Для хронического персистирующего гепатита характерно преобладание круглоклеточной инфильтрации по ходу стромы. Иногда инфильтраты проникают в глубину печеночных долек.

Достоверным признаком (прямым маркером) диагностики вирусного гепатита является обнаружение вирусного антигена при ЭМ-исследовании или же с помощью светового микроскопа в гистологических препаратах печени, окрашенных орсеином.

Дополнительными (непрямыми) маркерами диагностики являются матово-стекловидные гепатоциты с прозрачной матовой цитоплазмой, содержащие поверхностный антиген вируса гепатита В, и песочные ядра – содержащие сердцевидный антиген вируса В.

Вирусный гепатит С протекает аналогично, но характеризуется преобладанием в гепатоцитах признаков жировой дистрофии.

Медикаментозный гепатит. Этот вид гепатита встречается относительно редко. Обычно он развивается при приеме противотуберкулезных препаратов, реже – при передозировке наркоза. Морфологически для него характерно развитие жировой и белковой дистрофии гепатоцитов и мелких некрозов, расположенных чаще центрально. Инфильтрация скудная, часто с примесью нейтрофилов, располагается в портальных трактах и внутри долек. После прекращения лечения гепатит купируется, но может остаться фиброз.

Аутоиммунный гепатит. Представляет собой самостоятельное аутоиммунное заболевание печени, описанное в 1951 г. Н. Kunkel. Заболевание чаще встречается в странах северной Европы, что связано с распределением в популяции антигенов гистосовместимости. В сыворотке крови этих больных находят высокие титры органоспецифических и органонеспецифических антител, а также антител к различным вирусам (корь, краснуха и др.) Наибольшее значение имеют антитела против мембранных аутоантигенов гепатоцитов, среди которых выявлен LSP-специфический печеночный протеин, который входит в состав мембран гепатоцитов. Морфологически в печени развивается хронический гепатит высокой степени активности. Как правило, в воспалительном инфильтрате содержится большое количество плазматических клеток. Часто встречается воспаление мелких желчных протоков и холангиол портальных трактов.

12.5.3. Алкогольная болезнь печени

Печеночная форма алкогольной болезни составляет 30–40% в общей структуре заболеваний печени. Поражение печени не зависит от типа алкогольных напитков, а только от содержания в них этанола. Нижний порог ежедневной дозы, при употреблении которой в течение 15 лет резко повышается риск развития алкогольного цирроза печени, составляет для женщин 20 г чистого этилового спирта, а для мужчин – 40 г.

При систематическом употреблении алкоголя постепенно развиваются пять стадий алкогольного поражения печени: адаптивная алкогольная гепатомегалия, жировой гепатоз, алкогольный гепатит, фиброз печени и алкогольный цирроз.

Адаптивная алкогольная гепатомегалия вызвана нарушением белкового метаболизма и морфологически обусловлена гиперплазией и гипертрофией органелл гепатоцита, связанных с активацией микросомальных ферментов.

Кумулятивный эффект алкоголя на структуру и метаболизм печени следующий: а) увеличение липогенеза; б) накопление жирных кислот, так как изменение NADH:NAD ингибирует их окисление в цикле лимонной кислоты, что в свою очередь приводит к прямому повреждению митохондрий. Митохондрии отекают до такой степени, что образуют гигантские формы с дезорганизацией крист вследствие хрупкости и проницаемости митохондриальных мембран. Кроме того, увеличивается концентрация α -глицерофосфата, что приводит к накоплению жирных кислот в гепатоцитах. Затем жирные кислоты эстерифицируются в эндоплазматическом ретикулуме в триглицериды, часть которых накапливается в печени; в) происходит накопление холестеролэстеров (часть из

них за счет увеличения продукции холестерина в гладком эндоплазматическом ретикулуме, часть за счет снижения катаболизма холестерина). Таким образом формируется жировой гепатоз. Этот патологический процесс развивается уже через 2 дня интенсивного употребления алкоголя. Прекращение приема алкоголя приводит к быстрой мобилизации накопленного жира.

Макроскопически печень увеличена, тестоватой консистенции, передний край закруглен. На разрезе серо-желтого или охряно-желтого цвета – «гусиная печень». Микроскопически выявляется мелко- или крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Жировые капли, накапливающиеся в цитоплазме гепатоцита, обычно оттесняют ядро и органеллы клетки на периферию. Жировая дистрофия при алкогольной болезни наиболее выражена в центрилобулярной зоне, однако может распространяться на всю дольку. Жировой гепатоз не является абсолютно достоверным признаком злоупотребления алкоголем и может встречаться при общем ожирении различной этиологии: сахарном диабете, голодании, лекарственных поражениях печени, различных интоксикациях и т.д.

Механизмы, приводящие к развитию алкогольного гепатита, остаются не совсем понятными. Установлено, что ежедневное употребление более 100 г алкоголя оказывает токсическое воздействие на печень. В то же время имеются индивидуальные особенности переносимости алкоголя. Клинические наблюдения подтверждают, что алкогольный гепатит развивается у 35% хронических алкоголиков через 3–5 лет злоупотребления алкоголем.

Клинически выделяют острую и хроническую формы алкогольного гепатита. В 1994 г. хронический алкогольный гепатит был исключен из Международной классификации болезней.

Острый алкогольный гепатит может протекать в виде нескольких форм: латентной, желтушной, холестатической, фульминантной и формы с выраженной портальной гипертензией.

Латентная форма протекает бессимптомно. Иногда отмечается слабо выраженный болевой абдоминальный синдром, анорексия, небольшое увеличение трансаминаз и билирубина. Диагноз возможен лишь при помощи биопсийного исследования печени, при котором обнаруживаются признаки жирового гепатоза и слабо выраженная лейкоцитарная инфильтрация перипортальной ткани. Алкогольный гиалин при этой форме может не определяться.

Желтушная форма является наиболее частым клиническим вариантом острого алкогольного гепатита, при которой необходимо проводить дифференциальную диагностику с вирусным гепатитом. Около 25%

больных этой формой ошибочно госпитализируются в хирургические отделения из-за выраженных болей в животе. Морфологическое исследование имеет большое значение в диагностике.

Микроскопически при алкогольном гепатите выявляется жировая и гидропическая дистрофия, некроз гепатоцитов, сопровождающиеся инфильтрацией нейтрофилами. Изменения чаще всего обнаруживаются вокруг веточек печеночной вены. В цитоплазме некоторых гепатоцитов появляются аморфные, неправильной формы эозинофильные скопления – алкогольный гиалин, или тельца Меллори. Они имеют фибриллярную структуру и представляют собой скопления промежуточных филаментов в поврежденных клетках. Тельца Меллори определяются в цитоплазме гепатоцитов (рис. 101 на цв. вкл.). Появление антигена алкогольного гиалина и его циркуляция в крови ведет к образованию иммунных комплексов и развитию иммунокомплексного повреждения микроциркуляторного русла – алкогольной иммунокомплексной вазопатии.

Если алкогольный гепатит затягивается, то развивается прогрессирующий фиброз. Злоупотребление алкоголем может вызывать перивенулярный и перицеллюлярный фиброз без развития гепатита, который может прогрессировать и перейти в цирроз. Между противоположными перивенулярными полями образуются фиброзные перегородки, которые замещают паренхиму печени и приводят к формированию микронодулярного цирроза. Если происходит дальнейшая гибель гепатоцитов с последующим фиброзом и развитием нодулярной регенерации – формируется смешанный, или макронодулярный, цирроз. Важен своевременный диагноз алкогольного цирроза печени, так как он прогрессирует медленно и отказ от злоупотребления алкоголем может привести к остановке процесса в печени. Алкогольный цирроз печени может сопровождаться печеночной энцефалопатией, атрофией мышц, анемией, полиневритом, алкогольным гастритом, хроническим панкреатитом, контрактурой Дюпиитрена, авитаминозом В и С.

12.5.4. Цирроз печени и рак печени

Цирроз печени – хроническое прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся альтеративными изменениями гепатоцитов и патологической регенерацией печеночной ткани, склерозом, перестройкой структуры и деформацией органа. Заболевание протекает с обострениями и ремиссиями.

В период обострения альтеративные изменения в печени усиливаются. Они представлены различными видами паренхиматозной дистрофии (чаще жировой) или некрозом гепатоцитов.

Возникающая при этом регенерация носит характер патологической, так как размножающиеся печеночные клетки образуют ложные дольки (рис. 102, а, на цв. вкл.), в которых типичная структура печени (синусоид – гепатоцит – желчный ход) не образуется, вследствие чего нарушается функция органа.

Разрастание соединительной ткани (склероз) при этом бывает двух типов: вокруг ложных долек и внутри долек, между гепатоцитами. В первом случае размеры печени могут быть уменьшены, во втором – увеличены. Ключевым моментом в развитии цирроза печени является формирование порто-центральных септ. Альтерация, регенерация и склероз приводят к перестройке структуры печени, вследствие чего в органе нарушается кровообращение, развивается застой и повышается давление в системе воротной вены – формируется портальная гипертензия. В зависимости от размеров ложных долек и коллапса стромы формируется деформация органа – мелко- или крупнобугристая поверхность (крупноузловой и мелкоузловой цирроз печени, рис. 102, б, на цв. вкл.).

В зависимости от этиологии циррозы печени делятся: 1) на инфекционные (чаще после вирусных гепатитов); 2) токсические и токсико-аллергические (алкоголь, лекарственные препараты, промышленные и пищевые яды, аллергены); 3) билиарные (нарушение оттока желчи различной природы); 4) обменно-алиментарные (наследственные нарушения обмена при гемохроматозе, болезни Вильсона – Коновалова, дефицит белков, витаминов и т.д.); 5) застойные (при общем венозном застое).

Клинико-анатомически циррозы печени делят на постнекротический, портальный, билиарный (первичный и вторичный) и смешанный.

Постнекротический цирроз формируется после заметных некрозов печеночной паренхимы различной этиологии. Вследствие спадения стромы и образования крупных ложных долек печень уменьшена в размерах с крупными узлами. Поверхность ее крупнобугристая. Микроскопически для этого вида цирроза характерно наличие более трех триад (артерия, вена, желчный ход), лежащих рядом.

Портальный цирроз формируется в течение длительного времени и характеризуется образованием мелких ложных долек. Возникает чаще в исходе алкогольного и вирусных гепатитов. Печень мелкобугристая, плотная, уменьшена в размерах (атрофический цирроз). Вследствие выраженного склероза в виде широких прослоек между дольками и образования мелких ложных долек при этом виде цирроза довольно рано появляются признаки портальной гипертензии.

С признаками портальной гипертензии протекает *билиарный цирроз*. Первичный билиарный цирроз формируется на фоне негнойного аутоиммунного холангита и холангиолита. Вторичный билиарный цирроз

осложняет обструкцию желчных ходов при желчнокаменной болезни, опухолях, гнойном воспалении желчных путей, а также вследствие врожденных пороков желчных путей у плодов и новорожденных.

В *смешанном варианте цирроза* сочетаются признаки постнекротического и портального циррозов печени.

В современной клинической практике принято различать циррозы печени по размерам узлов-регенератов – крупнобугристый (макронодулярный) и мелкобугристый (микронодулярный).

Нарушение кровообращения в портальной системе при циррозах печени проявляется синдромом портальной гипертензии. Этот синдром представляет собой комплекс расстройств, развивающихся при нарушении кровотока в портальных сосудах, печеночных венах и нижней полой вене с последующим повышением давления в сосудах системы воротной вены. В зависимости от локализации препятствий для движения крови следует также различать внутripеченочную и внепеченочную формы портальной гипертензии. Первая чаще всего развивается при циррозах и опухолях печени, когда разрастание соединительной или опухолевой ткани в печени приводит к сдавлению и запустеванию внутripеченочных сосудов. Внепеченочная форма портальной гипертензии может быть надпеченочной и подпеченочной. При надпеченочной форме нарушение кровотока локализуется в печеночных венах или в нижней полой вене (обычно при сердечной недостаточности), в то время как при подпеченочной форме имеет место сдавление, тромбоз или эмболия воротной или селезеночной вен, опухоль в области ворот печени.

С развитием портальной гипертензии связаны осложнения болезни: асцит, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, геморроидальных вен, развитие печеночной недостаточности с признаками печеночной энцефалопатии.

Асцит (накопление трансудата в брюшной полости) обусловлен венозным застоем в системе воротной вены и может превышать 5 л. Многочисленные проколы передней брюшной стенки при пункциях могут закончиться развитием асцитперитонита. Асцитперитонит может быть также связан с повышенной проницаемостью кишечной стенки.

Варикозные изменения вен нижней трети пищевода и геморроидальных вен возникают вследствие оттока крови по портокавальным анастомозам. Проявлением функционирования таких анастомозов является формирование на передней брюшной стенке головы медузы, которая возникает только в тех случаях, когда не происходит облитерации пупочной вены. Этот признак является достоверным свидетельством цирроза печени, однако появляется только в редких случаях этого заболевания.

Печеночная недостаточность – патологическое состояние, при котором происходит снижение одной или нескольких функций печени ниже уровня, необходимого для нормальной жизнедеятельности организма. *Острая печеночная недостаточность* может развиваться при молниеносном течении острого вирусного гепатита, отравлении ядом бледной поганки или четыреххлористым углеродом, острой алкогольной интоксикации, передозировке некоторых лекарственных препаратов. *Хроническая печеночная недостаточность* является исходом разнообразных заболеваний печени: цирроза, нарушений печеночного кровообращения и портальной гипертензии. Хотя ткань печени обладает высокими регенераторными возможностями, при поражении ее большей части функции печени могут нарушаться. Печеночная недостаточность приводит к тяжелым расстройствам всех видов обмена веществ в организме. Расстройства белкового обмена проявляются уменьшением синтеза белков в печени – альбуминов, α -, β -глобулинов, уровень которых в крови снижается (гипопротеинемия). В результате снижения синтеза альбуминов понижается онкотическое давление крови, что приводит к развитию отеков, в том числе способствует возникновению асцита. Снижается продукция белков свертывающей системы крови – протромбина, фибриногена, что может вызвать кровоточивость (геморрагический синдром). При функциональной недостаточности печени в гепатоцитах снижается синтез мочевины, уровень которой в крови падает, а концентрация аммиака возрастает.

Расстройства жирового обмена при печеночной недостаточности проявляются снижением утилизации жиров в гепатоцитах, в результате чего возникает жировая дистрофия печени. В крови накапливаются продукты неполного расщепления жиров – кетокислоты. Нарушается синтез и окисление холестерина, его превращение в желчные кислоты и выведение с желчью.

Расстройства углеводного обмена при печеночной недостаточности проявляются снижением синтеза и расщепления гликогена, нарушением образования глюкозы из веществ неуглеводной природы (глюконеогенеза), что приводит к падению уровня глюкозы в крови (гипогликемии), которая может осложниться гипогликемической комой.

При печеночной недостаточности нарушается барьерная функция печени, обеспечивающая процессы обезвреживания (детоксикации) ядовитых продуктов, токсинов микробов и других токсических веществ, поступающих из кишечника и тканей организма. С нарушением этой функции связано появление таких симптомов печеночной недостаточности, как лихорадка и печеночный запах изо рта, появление которого связывают с выделением в составе выдыхаемого воздуха меркаптана – продукта превращения аминокислоты метионина. Нарушение

детоксикационной функции печени вызывает накопление в крови небезвреженных продуктов распада белков (аммиака, фенолов, меркаптанов), что может привести к угнетению функций ЦНС (печеночная энцефалопатия) и даже к развитию печеночной комы. Проявлением печеночной недостаточности также является желтуха и геморрагический синдром, развивающиеся вследствие холемии и снижения свертываемости крови.

Печеночная кома – конечный этап развития прогрессирующей печеночной недостаточности, который характеризуется глубоким нарушением функций ЦНС, потерей сознания, угнетением рефлекторных реакций и расстройством жизнедеятельности организма (в первую очередь, нарушением дыхания и кровообращения). Кома часто заканчивается смертью больного. Причиной развития комы при печеночной недостаточности является выраженная интоксикация организма.

Селезенка при циррозах печени увеличена (спленомегалия) в результате гиперплазии ретикулоэндотелиальных клеток и венозного застоя в брюшной полости. Тяжелым осложнением циррозов печени является гепато-ренальный синдром, при котором развиваются признаки некротического нефроза. Циррозы печени относятся к факультативным предраковым процессам.

Гистологически различают три варианта **рака печени**: из гепатоцитов – гепатоцеллюлярный рак, из эпителия желчных ходов – холангиоцеллюлярный рак, смешанный рак (гепатохолангиоцеллюлярный). Макроскопически выделяют узловую и диффузную формы. Клетки гепатоцеллюлярного рака сохраняют способность синтезировать желчь. Метастазирует рак печени в перипортальные лимфатические узлы и гематогенно – в легкие и кости.

12.5.5. Холецистит и панкреатит

Холецистит – воспаление желчного пузыря. Бывает острым и хроническим. Часто осложняет течение желчнокаменной болезни (калькулезный холецистит).

Острый холецистит протекает в виде катарального, фибринозного или гнойного (флегмонозного) воспаления. Осложняется прободением стенки и желчным перитонитом. При закупорке пузырного протока камнем может развиваться водянка (накопление в просвете пузыря секрета слизистой оболочки с истончением стенки пузыря) или эмпиема (гнойный экссудат в просвете) желчного пузыря.

Хронический холецистит является следствием острого воспаления и проявляется лимфогистиоцитарной инфильтрацией и склерозом стенки пузыря, очаговой или диффузной атрофией слизистой оболочки.

В некоторых случаях в стенке желчного пузыря происходит отложение холестерина – холестероз желчного пузыря, вследствие чего в стенке пузыря появляется большое количество ксантомных клеток.

Панкреатит – воспаление поджелудочной железы. *Острый панкреатит* развивается при попадании желчи в выводной проток железы при отравлении алкоголем или недоброкачественными пищевыми продуктами. В ряде случаев панкреатит может развиваться при переедании, быть следствием циркуляторных нарушений. Морфологически острый панкреатит проявляется выраженным воспалительным отеком, некрозами жировой клетчатки и паренхимы, кровоизлияниями, очажками нагноения. Если преобладают кровоизлияния, говорят о геморрагическом панкреатите, в случаях преобладания гнойного воспаления – гнойном панкреатите, некротических изменений – панкреонекрозе.

Хронический панкреатит характеризуется преобладанием склеротических изменений, образованием кист, очажков обызвествления. Поджелудочная железа при этом уменьшается, становится плотной. Вследствие атрофии островков Лангерганса может развиваться сахарный диабет. При хроническом панкреатите, обусловленном злоупотреблением алкоголем, нарушается дренажная функция выводных протоков, секрет сгущается и формируются кисты протоков, иногда достигающие больших размеров. Вокруг таких протоков разрастается соединительная ткань, появляются круглоклеточные инфильтраты – формируется хронический панкреатит алкогольной этиологии. В некоторых случаях такие кисты могут разрываться и являться причиной тяжелых перитонитов.

ГЛАВА 13. БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Заболевания почек разнообразны, что обусловлено их структурно-функциональными особенностями. Они возникают в результате самых различных причин. Камни, опухоли в почечных лоханках, мочеточниках или мочевом пузыре могут нарушить отток мочи, что приводит к повышению внутрпочечного давления, атрофии почечной паренхимы и нарушению функции почек. Тяжелые поражения почек возникают при интоксикациях мышьяком, сулемой, свинцом, лекарственными препаратами (антибиотики, сульфаниламиды, рентгеноконтрастные вещества). Довольно часто расстройства деятельности почек возникают вследствие нарушения почечного кровообращения при кровопотерях, резком падении артериального давления крови, также в условиях шока и при коматозных состояниях. Гипоксия почечной ткани может вызвать некроз паренхимы почек. Весьма частой причиной повреждения почек являются биологические факторы: бактерии, вирусы и аллергены.

Повреждение базальной мембраны почечных клубочков аутоантителами, образующимися в организме при аутоиммунных заболеваниях, лежит в основе развития ряда гломерулонефритов.

Первая классификация болезней почек была предложена еще в 1827 г. английским врачом Брайтом, который описал сморщенные, сальные и пеcтрые почки у больных с изменениями в моче. В 1914 г. немецкие ученые Ф. Фольгарт и К. Фар разделили все болезни почек на три большие группы:

- нефриты – воспалительные заболевания почек, преимущественно клубочков;
- нефрозы – альтеративные (некротические либо дистрофические) изменения преимущественно канальцев почек;
- нефросклерозы – склеротические изменения почек, обычно завершающие течение нефритов и нефрозов.

В настоящее время благодаря внедрению в клиническую практику новых методов исследования почек, и в частности пункционной биопсии с выполнением иммуногистохимического и электронномикроскопического исследования нефробиоптата, широко используется структурно-функциональный принцип классификации заболеваний почек. Согласно ему выделены следующие группы заболеваний почек: гломерулопатии, тубулопатии, стромальные заболевания, аномалии развития, опухоли.

В то же время до настоящего времени среди нефрологов нет единого мнения о том, что подразумевать под термином «минимальные изменения». Одни авторы называют «минимальными изменениями» липоидный нефроз (болезнь малых отростков подоцитов), другие – относят их к группе первичного гломерулонефрита.

13.1. Гломерулопатии

Гломерулопатии – заболевания почек с преимущественным первичным поражением их клубочков.

Гломерулопатии разделяют на приобретенные и наследственные.

Приобретенные гломерулопатии представлены гломерулонефритом, мембранозной нефропатией, фокальным сегментарным гломерулосклерозом (гиалинозом), диабетическим и печеночным гломерулосклерозом, приобретенным амилоидозом почек и др.

Наследственные гломерулопатии – синдром Альпорта (нефрит с глухотой и слепотой), поражение почек при наследственном амилоидозе и минимальные изменения (липидный нефроз).

По характеру патологического процесса гломерулопатии делят на воспалительные (гломерулонефрит) и дистрофические (амилоидоз, диабетический и печеночный гломерулосклероз).

13.1.1. Гломерулонефрит

Гломерулонефрит – заболевание инфекционно-аллергической природы, характеризующееся двухсторонним негнойным воспалением клубочков почек и развитием почечных (гематурия, протеинурия, цилиндрурия) и внепочечных симптомов (симптоматическая артериальная гипертензия с развитием концентрической гипертрофии стенки левого желудочка сердца, гипопроотеинемия, отеки).

Основную этиологическую роль в развитии острого гломерулонефрита играет β -гемолитический стрептококк. В развитии других типов гломерулонефрита этиологическими факторами могут выступать бактерии и вирусы. Гломерулонефрит может развиваться после перенесенной ангины, скарлатины, ОРВИ. Бактериальный гломерулонефрит, развивающийся после инфекционных заболеваний, является аллергической реакцией организма на возбудителя. Провоцирующим фактором развития гломерулонефрита в сенсibilизированном организме является переохлаждение. Известны наследственные формы этого заболевания.

Среди небактериальных причин первичного гломерулонефрита могут быть алкоголь, лекарственные препараты.

По течению болезни различают острый, подострый и хронический гломерулонефрит; по локализации воспаления в клубочке – интракапиллярный и экстракапиллярный; по типу воспалительного процесса – экссудативный (серозный, фибринозный, геморрагический, смешанный) и продуктивный; в зависимости от распространенности процесса – диффузный и очаговый (фокальный) гломерулонефрит.

По механизму развития различают антительный и иммунокомплексный гломерулонефрит. Развитие антительного гломерулонефрита связано с действием антипочечных аутоантител. Иммунокомплексный гломерулонефрит связан с отложением на базальных мембранах клубочков иммунных комплексов, содержащих бактериальный антиген, которые вызывают развитие в клубочках иммунного воспаления. Иммунные комплексы в присутствии комплемента или антитела локализуются на базальной мембране капилляров и повреждают ее. В ответ возникает клеточная реакция, представленная пролиферацией мезангиоцитов, обладающих макрофагальными свойствами и вырабатывающих интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли. Фактор некроза опухоли дополнительно повреждает базальную мембрану и эндотелий капилляров клубочков, разрушая иммунные комплексы или антитела, и через тканевую тромбокиназу запускает механизм свертывания крови. Интерлейкин-1 вызывает хемотаксис нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов, активирует Т-лимфоциты. Макрофаги выделяют тромбоцитарный фактор роста, способствующий пролиферации фибробластоподобных мезан-

гиоцитов и тромбоцитов, а также фактор пролиферации фибробластов, способствующий дальнейшему склеротическому процессу в клубочках и строме почки. Нейтрофильные лейкоциты фагоцитируют разрушенные иммунные комплексы, антитела и поврежденные фрагменты гломерул. Таким образом, в клубочках развивается иммунное воспаление, отражающее реакцию гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. Реакция гиперчувствительности немедленного типа преобладает при остром и подостром гломерулонефрите, при хроническом – имеет место сочетание этих реакций, проявляющихся морфологически мезангиальными типами гломерулонефрита.

Особенностями поражения клубочков при антительном механизме является более глубокая деструкция базальных мембран капилляров, вплоть до их полного разрушения. Это приводит к появлению антител в просвете клубочков почек. В результате возникает пролиферация нефротелия с образованием «полулуний» (экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит). Этот механизм характерен для синдрома Гудпасчера (пневморенальный синдром), сопровождающегося одновременным поражением почек и легких. При этом в легких возникает пневмония с геморрагическим компонентом.

Клинически выделяют следующие формы гломерулонефрита: гематурическую, латентную, нефротическую (нефротический синдром), гипертоническую и смешанную.

Острый гломерулонефрит (острый постинфекционный гломерулонефрит, острый диффузный пролиферативный гломерулонефрит) нередко связан со стрептококковой инфекцией, поэтому его называют постстрептококковым. Наиболее часто встречается у детей, хотя может быть и у взрослых. Возрастной пик лежит в диапазоне от 5 до 20 лет, чаще болеют лица мужского пола (соотношение мужчины и женщины – 2–3:1).

Острый постстрептококковый гломерулонефрит начинается обычно через 1–3 недели после возникновения стрептококковой ангины или через 3–6 недель после стрептококковой пиодермии. Клинически наблюдается острый нефритический синдром, для которого характерны внезапное развитие гематурии, протеинурии (обычно менее 2,5 г/сут), олигурии, артериальной гипертензии и отеков (преимущественно век).

Острый гломерулонефрит в настоящее время не приводит к смерти. Данные макроскопического исследования при остром гломерулонефрите были описаны много лет назад. При этом отмечали некоторое увеличение почек в размерах, а при наличии эритроцитов в просвете капсулы Шумлянского – Боумена или в канальцах – появление на разрезе красного крапа.

При световой микроскопии типична картина диффузного продуктивного интракапиллярного гломерулонефрита. Для него характерна инфильтрация клубочков многочисленными нейтрофильными лейкоцитами и эндокапиллярная гиперклеточность (пролиферация мезангиоцитов, эндотелиоцитов, инфильтрация клубочка моноцитами).

Длительность заболевания колеблется от 1,5 до 12 месяцев. Через 12 месяцев говорят об остром затянувшемся гломерулонефрите.

Исход острых гломерулонефритов, как правило, благоприятный.

Подострый гломерулонефрит (диффузный гломерулонефрит с полулуниями, экстракапиллярный, быстро прогрессирующий, злокачественный), как правило, абактериальный. По механизму поражения почек – иммунокомплексный или антительный. Подострый гломерулонефрит также может быть при системной красной волчанке, синдроме Гудпасчера, узелковом периартериите.

Клинически характерно тяжелое течение со сверхвысокой активностью. Отмечается быстрое нарастание почечной недостаточности (часто необратимого характера), с развитием терминальной стадии ХПН в течение нескольких недель или месяцев.

Гистологически для подострого гломерулонефрита характерна пролиферация нефротелия капсулы клубочков в виде «полулуний» (рис. 103 на цв. вкл.), которые сдавливают клубочки почек (экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит). Базальные мембраны капилляров клубочков подвергаются очаговому некрозу, развиваются их микроперфорации. В просвете капилляров появляются фибриновые тромбы, фибрин через перфоративные отверстия попадает в просвет капсулы клубочков. Наличие фибрина в просвете капсулы клубочков способствует быстрой организации, возникают фиброэпителиальные «полулуния». Изменения клубочков сопровождаются белковой дистрофией эпителия канальцев, отеком и очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией стромы.

Макроскопически почки при подостром гломерулонефрите увеличены, дряблые, корковый слой широкий, желтовато-коричневого цвета с красным крапом, пирамиды красного цвета (большая пестрая почка), иногда корковый слой бывает резко полнокровным и по цвету сливается с красными пирамидами (большая красная почка).

Подострый гломерулонефрит обычно заканчивается развитием острой или хронической почечной недостаточности.

Хронический гломерулонефрит характеризуется длительностью заболевания более 12 месяцев. Клиническая картина весьма полиморфна – от изолированного мочевого синдрома до нефротического синдрома. Этиология его неизвестна. Основным механизмом возникновения хронического гломерулонефрита является иммунокомплексный, реже – антительный.

Хронический гломерулонефрит бывает мезангиальным и фибропластическим, отдельной формой является болезнь Берже.

Мезангиальный гломерулонефрит подразделяется на 2 типа: мезангиопролиферативный и мезангиокапиллярный.

Морфологическим субстратом мезангиопролиферативного гломерулонефрита является пролиферация мезангиоцитов, развивающаяся в ответ на отложение в мезангии IgA (болезнь Берже), IgG, IgM (не-IgA мезангиопролиферативный гломерулонефрит). При активации мезангиальных клеток увеличивается продукция ими мезангиального матрикса. Вследствие этого, а также из-за развития гиперклеточности пораженные клубочки при мезангиопролиферативном гломерулонефрите значительно увеличиваются в размерах.

Клинические проявления мезангиопролиферативного гломерулонефрита могут значительно варьировать. Наиболее характерным считается наличие гематурии (макро- или микро-), которая может быть изолированной либо сочетаться с протеинурией разной степени выраженности. Нередко мезангиопролиферативный гломерулонефрит проявляется нефротическим синдромом. В целом заболевание характеризуется относительно доброкачественным течением и прогнозом, которые в основном зависят от морфологических изменений: наличия гломерулосклероза, выраженности мезангиальной пролиферации, в меньшей степени – от ее распространенности.

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит (мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит) чаще встречается у детей старшего возраста, подростков и людей молодого возраста (в диапазоне от 7 до 30 лет). При световой микроскопии наряду с пролиферацией мезангиоцитов обнаруживаются расширение мезангия, отростки мезангиальных клеток выселяются на периферию сосудистых петель (мезангиальная интерпозиция), вызывая утолщение и расщепление базальной мембраны капилляров («рельсы», рис. 104, а, на цв. вкл.). Клубочки приобретают характерный лапчатый вид (рис. 104, б, на цв. вкл.). Различают три типа мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита. При первом типе (80–85% всех случаев) отмечается субэндотелиальное отложение иммунных комплексов (преимущественно C3 и IgG или IgM), гиперплазия мезангиоцитов и расширение матрикса. Отмечается интерпозиция мезангиального матрикса между эндотелиальными клетками и базальной мембраной, что приводит к визуальному ее расщеплению и классическому виду «рельсов». При втором типе (болезнь плотных депозитов) электронно плотные депозиты, содержащие C3, частично замещают *lamina densa* базальной мембраны, которая выглядит утолщенной (характерный вид «ленты»). Третий тип встречается редко. Для него характерно отложение иммунных депозитов субэндотелиально, субэпите-

лиально, в мезангии. Клинически у части пациентов возникает как острый нефритический синдром с последующим рецидивированием гематурии и протеинурии, так и латентный, с протеинурией, гематурией, отеками. Значительно ухудшает прогноз дебют в виде нефротического синдрома, гломерулосклероз, а также увеличение объема интерстиция при морфометрическом исследовании биоптата.

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит хуже по прогнозу, чем мезангиопролиферативный. Довольно часто и быстро он заканчивается хронической почечной недостаточностью.

Фибропластический гломерулонефрит представляет собой собирательный тип. Может развиваться как исход любого морфологического типа гломерулонефрита. Характеризуется выраженными склеротическими изменениями – склероз гломерул, интерстициальный фиброз и атрофия канальцев (рис. 105 на цв. вкл.). При фибропластическом гломерулонефрите резко выражен тубулоинтерстициальный компонент. В зависимости от распространенности фибропластических изменений различают диффузный или очаговый фибропластический гломерулонефрит. Макроскопически почки уменьшены в размерах, поверхность их с мелкими западениями, консистенция плотная (вторично-сморщенные почки). Клинически появляются и прогрессируют признаки хронической почечной недостаточности (ХПН).

Болезнь Берже (идиопатическая иммуноглобулин А нефропатия, IgA-нефропатия) является одной из ведущих причин гематурии и наиболее распространенным вариантом первичных гломерулопатий воспалительного характера. В различных странах IgA-нефропатия составляет от 5–10% до 40% в общей структуре гломерулонефритов. По исследованиям, проведенным у взрослых пациентов с болезнью Берже, хроническая почечная недостаточность развивается в 20–50% случаев в течение 20 лет с момента постановки диагноза. У детей, особенно при раннем начале, большинство авторов оценивают прогноз как более благоприятный, чем у взрослых. В целом заболевание уже не считают однозначно доброкачественным, как это было принято ранее.

Это иммунокомплексное заболевание, о чем свидетельствует обнаружение в мезангии депозитов, содержащих С3-компонент комплемента. Активация системы комплемента подтверждается повышением уровня анафилотоксина С3а, а также активированного С3-компонента комплемента (actC3) в плазме у пациентов с IgA-нефропатией.

У половины пациентов с IgA-нефропатией повышен уровень IgA в сыворотке крови. Они могут быть моноспецифичными (например, аутоантитела – ревматоидный фактор класса IgA, антинуклеарные аутоантитела класса IgA), а также полиспецифичными. В патогенезе формирования IgA-содержащих мезангиальных депозитов играют роль

различные иммунологические нарушения. Обнаружены особенности структуры молекулы IgA1 при IgA-нефропатии. Отмечено, что у больных нарушается O-галактозилирование, вероятно в связи с дефектом β 1,3-галактозилтрансферазы В-лимфоцитов. При этом дефекте может повышаться тропность IgA1 к фибронектину, ламинину и коллагену IV типа – основным компонентам мезангиального матрикса.

При световой микроскопии изменения в ткани почек при IgA-нефропатии варьируют от минимальных до выраженных. Классически характерными для IgA-нефропатии считаются фокально-сегментарные (в отдельных сегментах части клубочков) изменения в виде мезангиальной пролиферации. Однако морфологические изменения могут включать и диффузную мезангиальную пролиферацию от минимальной до выраженной (диффузный мезангиопролиферативный гломерулонефрит), формирование «полулуний» (быстро прогрессирующий гломерулонефрит), а также склеротические изменения. Установлено, что изменения при светооптическом исследовании нефробиоптатов характеризуют лишь тяжесть и активность поражения, но не являются патномоничными.

Основным признаком IgA-нефропатии является изолированное или преимущественное отложение в мезангии гломерул депозитов IgA, определяемое при иммунофлюоресцентном или иммуногистохимическом исследовании. Также могут обнаруживаться мезангиальные депозиты IgM, IgG и C3-компонента комплемента, окрашивание при этом менее интенсивное. При электронной микроскопии в мезангиальной области обнаруживают электронно-плотные депозиты, которые могут отличаться по размерам и плотности у разных пациентов. Депозиты могут также располагаться субэндотелиально и субэпителиально. Обычно они маленькие и плоские.

Под IgA-нефропатией первоначально подразумевали гематурический нефрит с рецидивами макрогематурии на фоне или сразу после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта. С ростом числа наблюдений выяснилось, что в дебюте IgA-нефропатии могут отмечаться макрогематурия, изолированный мочевого синдром в виде микрогематурии и протеинурии, острый нефритический синдром, нефротический синдром, нефротический синдром с гематурией и гипертензией. Как правило, нарушения функции почек и гипертензия не отмечаются в начале заболевания. Однако они могут развиваться в дальнейшем, коррелируя с выраженностью протеинурии и возрастом возникновения заболевания. Прогноз более благоприятен у пациентов с рецидивирующей макрогематурией, нежели с изолированным мочевым синдромом в виде постоянной микрогематурии, которая практически всегда сочетается с протеинурией. Наибо-

лее тяжелые поражения почек выявляют у пациентов, у которых в дебюте заболевания отмечались нефритический или нефротический синдромы. При высокой активности процесса и формировании «полулуний» возможно быстропрогрессирующее течение IgA-нефропатии.

Прогноз IgA-нефропатии неоднозначен. Вероятность прогрессирования заболевания и развития хронической почечной недостаточности различны. В среднем каждый год после постановки диагноза почечная недостаточность развивается у 1–2% больных. Среди неблагоприятных прогностических факторов называют позднее начало заболевания, отсутствие макрогематурии, персистирующие гипертензию и протеинурию, выраженность микрогематурии, а также снижение скорости клубочковой фильтрации. Установлено, что степень протеинурии коррелирует с тяжестью поражения клубочков, а минимальная протеинурия или ее отсутствие является благоприятным прогностическим фактором. Морфологическими факторами, которые позволяют судить о прогнозе заболевания, являются распространенность и выраженность мезангиальной пролиферации (неблагоприятный прогноз отмечается при диффузной выраженной мезангиальной пролиферации), процент клубочков со склеротическими изменениями и формированием «полулуний», а также выраженность тубулоинтерстициальных изменений.

13.1.2. Невоспалительные гломерулопатии

В эту группу относятся амилоидоз почек, липоидный нефроз (нефропатия с минимальными изменениями), мембранозная нефропатия (мембранозный гломерулонефрит) и фокальный сегментарный гломерулярный склероз (гиалиноз).

Амилоидоз почек (хронический амилоидный нефроз) развивается как проявление приобретенного (вторичного) амилоидоза при хронических нагноительных заболеваниях, ревматоидном артрите, миеломной болезни. Протекает амилоидный нефроз в виде нескольких стадий.

Первая скрытая (или латентная) стадия морфологически проявляется отложением амилоидных масс в сосочках пирамид мозгового вещества, по ходу собирательных трубочек и в стенках кровеносных сосудов. Макроскопически почки не изменены.

Во второй (протеинурической) стадии амилоид откладывается на базальных мембранах канальцев и появляется в клубочках. Почки увеличены, плотные, на разрезе корковый слой матовый, мозговое вещество салного вида (большая салная почка).

Третья (нефротическая) стадия характеризуется отложением амилоидных масс в мезангиуме капиллярных петель клубочков. Почки макроскопически увеличены, плотной консистенции, становятся восковыми («большая белая амилоидная почка»).

Четвертая (последняя, уремиическая) стадия – проявляется нарастанием склеротических изменений клубочков и атрофических изменений, вследствие чего формируются «амилоидно сморщенные почки». Почки уменьшены в размерах, плотные, с рубцовыми втяжениями (нефросклероз).

Амилоидный нефроз может сопровождаться развитием нефрогенной артериальной гипертензии. Больные умирают от ХПН, реже – ОПН, бронхопневмонии, осложнений, связанных с подъемом артериального давления.

Липоидный нефроз (нефропатия с минимальными изменениями, болезнь минимальных изменений, нефротический синдром с минимальными изменениями, болезнь малых ножек подоцитов) является морфологической основой в более чем 70% случаев нефротического синдрома у детей до 10 лет и около 50% случаев – старше 10 лет. Изредка может наблюдаться и у взрослых. Существует взаимосвязь нефропатии с минимальными изменениями с приемом некоторых медикаментов (НПВС, пенициллины, рифампицин, интерферон), вирусными инфекциями, пищевой аллергией (атопией). Макроскопически почки увеличены, дряблые, кора широкая, желтого цвета, пирамиды полнокровные (большая желтая почка). При световой микроскопии клубочки выглядят нормальными, иногда обнаруживают минимальную мезангиальную пролиферацию. Может отмечаться жировая дистрофия проксимальных, реже дистальных канальцев, пенистые макрофаги в интерстиции. При иммуногистохимическом исследовании нефробиоптатов не обнаруживают признаков иммунных депозитов. Клубочковые изменения выявляются лишь при электронной микроскопии и заключаются в исчезновении отростков ножек висцеральных эпителиоцитов (подоцитов) («болезнь малых отростков подоцитов»). Наиболее часто заболевание начинается внезапно. Появляются массивная протеинурия, чаще всего селективная, и нефротический синдром, который представляет собой симптомокомплекс, включающий массивную протеинурию (белок > 50 мг/кг·сут), гипоальбуминемию (сывороточный альбумин < 30 г/л), гиперлипидемию и гиперхолестеринемию (сывороточный холестерин > 180 мг/дл), генерализованные отеки с/без олигурии. Гипертензия отмечается редко, функция почек, как правило, не страдает. Прогноз при данной форме благоприятный, что обусловлено высокой частотой достижения лекарственно-индуцированной ремиссии и коротким протеинурическим периодом. В редких случаях при прогрессировании процесса возможно развитие фокального сегментарного гломерулярного склероза (гиалиноза) с хронической почечной недостаточностью.

При **мембранозной нефропатии**, которую иногда называют **мембранозным гломерулонефритом** (в то время как воспалительные изменения отсутствуют), почки увеличены, бледно-розовые, реже – жел-

товатые. Поверхность их гладкая. Это наиболее частая причина нефротического синдрома у взрослых. Этиология заболевания неизвестна. Заболевание связывают с засорением почечного фильтра циркулирующими иммунными комплексами с неизвестным антигеном. Отсутствие воспалительных изменений на отложение иммунных комплексов объясняют наследственным или приобретенным дефицитом рецепторов мезангиальных макрофагов.

Микроскопически отмечается равномерное утолщение базальной мембраны клубочков (рис. 106 на цв. вкл.) вследствие отложения в ней иммунных комплексов, которые образуют в сторону подоцитов так называемые шипики, выявляемые при серебрении. В дальнейшем происходит слабая пролиферация клеток мезангия и склероз клубочков.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – клинкоморфологический синдром с различными причинами и патогенетическими механизмами. ФСГС может формироваться при прогрессировании ряда первичных гломерулопатий, таких как болезнь Берже, мезангиопролиферативный гломерулонефрит. При большинстве вариантов ФСГС гломерулосклероз отмечается в отдельных клубочках, в которых поражена часть сегментов. В ряде случаев обнаруживают коллапс капиллярных петель клубочка и гипертрофию и пролиферацию висцеральных эпителиоцитов, глобальный гломерулосклероз и выраженные тубулоинтерстициальные изменения (коллабирующая гломерулопатия). Часто обнаруживают фокальные атрофию канальцев и интерстициальный фиброз. При иммуногистохимическом исследовании нефробиоптатов неизмененные клубочки могут быть слабопозитивны на мезангиальный IgM, а в склерозированных клубочках непостоянно обнаруживаются C3-, C1q-, IgM-депозиты. Электронномикроскопические признаки неспецифичны для ФСГС. Основное проявление – неселективная протеинурия, не-нефротическая (1–2 г/сут) или массивная, сопровождаемая полным или неполным симптомокомплексом нефротического синдрома. Гематурия отмечается примерно у половины пациентов с ФСГС. Часто наблюдаются повышение АД и снижение почечных функций. При ФСГС высока частота стероидрезистентности. Поэтому заболевание характеризуется длительным персистированием массивной протеинурии. Течение прогрессирующее с частым исходом в хроническую почечную недостаточность.

13.2. Тубулопатии

Тубулопатии – заболевания почек с преимущественным первичным поражением канальцев.

По этиологии тубулопатии также можно разделить на приобретенные и наследственные. По характеру процесса – на некротизирующие и обструктивные. Приобретенные некротизирующие тубулопатии представлены некротическим нефрозом, приобретенные обструктивные тубулопатии – подагрической и миеломной почкой. Наследственные тубулопатии представляют собой группу энзимопатий детского возраста. Сюда относят тубулопатию с полиурическим синдромом, тубулопатию с нефролитиазом и нефрокальцинозом, фосфат-диабет, синдром Олбрайта.

132.1. Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность (некротический нефроз) – синдром или осложнение различных заболеваний, морфологически проявляющийся некрозом эпителия канальцев почек и тяжелыми нарушениями почечного кровообращения.

Острый некротический нефроз возникает в результате отравлений (соли тяжелых металлов, сулема, этиленгликоль, яд грибов и т.д.). Является морфологическим проявлением или осложнением тяжелых инфекций (холера, брюшной тиф и др.), ДВС-синдрома, бактериального шока и других шоковых состояний. Может осложнять течение заболеваний печени (гепато-ренальный синдром), возникать при массивных травматических повреждениях (синдром длительного сдавления), обширных ожогах, массивном гемодиализе («гемолитическая» почка).

Частой причиной ОПН (особенно у маленьких детей) является гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера), который характеризуется гемолитической анемией, тромбоцитопенией, микроангиопатией и развитием ОПН. Синдром гетерогенен, существуют наследственные и приобретенные формы, возможна наследственная предрасположенность. Описаны семейные случаи. В настоящее время установлено, что в этиологии болезни наиболее важную роль играет веротоксин-продуцирующая кишечная палочка, являющаяся частой причиной геморрагического колита, предшествующего развитию синдрома.

В основе патогенеза некротического нефроза лежит нарушение почечного кровообращения, которое проявляется спазмом сосудов коры почек и сбросом основного кровотока на границе коры и мозгового вещества в вены по почечному шунту (шунт Труета).

В своем развитии некротический нефроз проходит несколько стадий.

➤ **Начальная (шоковая) стадия** проявляется выраженным полнокровием интермедиарной зоны и пирамид, ишемией коркового слоя. Макроскопически почки увеличены в размерах. Капсула напряжена, при разрезе сползает с коркового вещества. Кора набухшая, бледная, контрастирует с темно-красными пирамидами. Микроскопически

в эпителии канальцев выявляется гиалино-капельная, гидропическая или жировая дистрофия. Просветы канальцев неравномерно расширены, могут содержать цилиндры.

➤ **Олиго-анурическая стадия** характеризуется нарастанием некротических изменений эпителия канальцев. Первыми некротизируются дистальные канальцы. Нарастает отек и лейкоцитарная инфильтрация интерстиция почек, появляются кровоизлияния. Разрушение канальцев и цилиндры затрудняют отток первичной мочи из капсул клубочков. В участках, где произошло разрушение базальной мембраны канальцев, начинает образовываться соединительная ткань.

➤ **Стадия восстановления диуреза** – полнокровие клубочков. Отек и инфильтрация почек уменьшаются, очажки регенерации эпителия канальцев чередуются с очажками некроза и склероза. В канальцах с сохранившейся базальной мембраной происходит полное восстановление эпителия. Если произошло разрушение базальной мембраны, разрастается соединительная ткань.

Морфологические изменения при некротическом нефрозе различной этиологии почти однотипные. Однако имеются некоторые различия. Так, при отравлении сулемой (сулемовые почки) в очагах некроза почек происходит отложение солей кальция, при отравлении антифризом – отложения кристаллов щавелевой кислоты, при гемолитической почке – скопление в просветах канальцев гемоглобина, при травмах и сдавлении мягких тканей – миоглобина, при отравлении сульфаниламидами – сульфаниламидные кристаллы.

Смертельный исход обычно наступает в шоковой или олиго-анурической стадии и зависит от выраженности некротического процесса коркового вещества почек. Однако своевременное применение гемодиализа обычно заканчивается выздоровлением.

13.3. Стромальные заболевания почек

13.3.1. Тубулоинтерстициальный нефрит

Тубулоинтерстициальный нефрит возникает в результате поражения интерстиция и тубулярных базальных мембран иммунными комплексами, аутоантителами и иммунокомпетентными клетками.

Этиология болезни крайне разнообразна: радиационные и токсические воздействия (лекарственные препараты – антибиотики, анальгетики, соли тяжелых металлов), метаболические нарушения (гиперкальциемия, гипокалиемия), инфекционные агенты (вирусы, бактерии), иммунные и сенсибилизирующие факторы. Заболевание может развиваться при системных васкулитах, лейкозах и лимфомах, иметь наследственную природу.

В основе патогенеза лежат иммунопатологические механизмы: иммунокомплексный, антительный, клеточный иммунный цитолиз.

Различают первичный и вторичный, острый и хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Вторичная форма болезни обычно возникает при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, синдроме Гудпасчера (пневморенальный синдром), хроническом активном гепатите, некоторых формах гломерулонефрита и др.

В зависимости от клеточного состава различают несколько вариантов острого тубулоинтерстициального нефрита. Если отечная межтубулярная ткань почек инфильтрирована лимфоцитами и макрофагами, говорят о лимфогистиоцитарном варианте болезни; если преобладают плазмочиты и плазмобласты – о плазмочитарном варианте; если эозинофилы – об эозинофильном. Иногда тубулоинтерстициальный нефрит характеризуется появлением эпителиоидно-клеточных гранул (гранулематозный вариант). Клетки инфильтрата по ходу сосудов проникают в межканальцевые пространства и разрушают эпителий канальцев. На базальной мембране канальцев появляются иммунные комплексы.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит характеризуется лимфогистиоцитарной инфильтрацией стромы, периваскулярным и перидуктальным склерозом. В отдельных случаях болезни в инфильтратах обнаруживают большое количество ксантомных клеток.

Течение тубулоинтерстициального нефрита может закончиться развитием нефросклероза.

13.3.2. Пиелонефрит

Пиелонефрит – гнойное воспаление почек, вызываемое различными микробами. Наиболее частым этиологическим фактором является кишечная палочка. Бывает одно- и двусторонним, острым или хроническим, в зависимости от путей проникновения инфекции в почки – восходящим (по мочевыводящим путям) и нисходящим (с током крови).

При *остром пиелонефрите* почки увеличены, капсула напряжена. После ее снятия определяются серо-желтые участки и полосы. В некоторых случаях в корковом и мозговом веществе видны гнойнички (рис. 107, а, на цв. вкл.) различных размеров (апостематозный пиелонефрит). Слизистая лоханок и чашечек тусклая, с мелкими кровоизлияниями, иногда покрыта гнойно-фибринозными наложениями. При микроскопическом исследовании определяется очаговая или диффузная инфильтрация как коры, так и мозгового вещества нейтрофильными лейкоцитами, небольшие участки некротизированной ткани. В просветах канальцев определяется большое количество нейтрофильных лейкоцитов и гнойных телец. При нисходящем пиелонефрите в центре гнойничков могут располагаться колонии микробов.

Осложнениями острого пиелонефрита являются пионефроз, перинефрит (воспаление капсулы почек), паранефрит (воспаление околопочечной клетчатки), иногда – уриногенный сепсис. В редких случаях при остром пиелонефрите может возникать некроз сосочков пирамид мозгового вещества с развитием острой почечной недостаточности.

Хронический пиелонефрит характеризуется очаговыми изменениями в виде круглоклеточной инфильтрации почечной паренхимы и стромы с развитием так называемой «щитовидной почки», при которой эпителий канальцев резко атрофирован, просветы их значительно расширены и напоминают по строению фолликулы щитовидной железы (рис. 107, б, на цв. вкл.). Заболевание может сопровождаться нефрогенной артериальной гипертензией. В почке развиваются склеротические изменения с исходом в «пиелонефритически сморщенную почку» и ХПН.

13.4. Поликистоз почек

Поликистоз почек – наследственный ВПР, характеризующийся множеством кист в паренхиме почек. В зависимости от типов наследования различают аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный варианты, отличающиеся не только типами наследования, но и морфологией, клиническими симптомами, течением и прогнозом. Кисты могут локализоваться только в коре (гломерулокистозная почка) или в мозговом слое (медуллярная кистозная болезнь)

Аутосомно-рецессивный поликистоз почек (мелкокистозная почка, поликистоз почек «инфантильного» типа) характеризуется поражением обеих почек и билиарной системы. Различают две формы – классическую и форму поликистоза с врожденным фиброзом печени.

При классической форме обе почки значительно увеличены. На разрезе кора и мозговой слой имеют губчатый вид из-за многочисленных радиально ориентированных, веретенообразных кист диаметром 1–2 мм, которые замещают всю кору. В мозговом слое кисты более округлые. Чашечно-лоханочная система и мочеточники не изменены. Микроскопически кисты представляют собой кистозно-расширенные собирательные канальцы. В 100% случаев наблюдаются изменения в печени: портальные тракты расширены, с различной степенью фиброза и увеличенным количеством желчных протоков. Желчные протоки могут быть кистозно-расширенными и ветвящимися. При классической форме дети рождаются мертвыми или умирают в первые дни после рождения от дыхательной недостаточности вследствие вторичной гипоплазии легких.

Форма с врожденным фиброзом печени встречается у детей старшего возраста и даже у взрослых. У детей более старшего возраста имеются признаки цирроза печени.

Степень поражения почек у больных с врожденным фиброзом печени варьибельна. Кистозные изменения обычно не диффузные, поражена только часть собирательных трубочек (не более 1–20%). Кисты, как правило, больших размеров, чем при классической форме (диаметром около 2 см) и более сферические.

Аутосомно-доминантный поликистоз почек (поликистоз почек «взрослого» типа, крупнокистозная почка). Также различают две формы: классическую, или поликистоз «взрослого» типа, и форму у новорожденных и детей раннего возраста. Фиброз печени не характерен.

При обеих формах почки значительно увеличены. Вся паренхима замещена кистами разной величины и формы. Чашечно-лоханочная система не изменена или деформирована взбухающими кистами. Кисты заполнены прозрачным содержимым. Если дети с пренатально диагностированным поликистозом выживают, то заболевание в дальнейшем протекает агрессивно, с развитием почечной недостаточности и с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия часто присутствует уже с рождения или выявляется на первом году жизни. При менее выраженной экспрессивности порока почки увеличены незначительно, кисты округлой формы, диаметром от нескольких миллиметров до 3 см, расположены в коре и мозговом слое, хотя в этом возрасте значительное количество паренхимы сохранено.

Солитарные кисты почек могут быть одно- и двусторонними. Чаще локализуются в области лоханки (лоханочные) и чашечек (чашечные). Клинически проявляются у взрослых. Могут быть врожденными и приобретенными. Приобретенные солитарные кисты встречаются при нефросклерозе, длительном гемодиализе, хронической почечной недостаточности.

13.5. Хроническая почечная недостаточность

Хроническая почечная недостаточность – симптомокомплекс, вызванный необратимой постепенной гибелью нефронов при хронических прогрессирующих заболеваниях почек. Это в большинстве случаев необратимый прогрессирующий процесс, приводящий в терминальной стадии к развитию уремии.

Развитием хронической почечной недостаточности заканчиваются хронические заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит), диффузные болезни соединительной ткани, протекающие с поражением почек (системная красная волчанка, склеродермия), болезни обмена

веществ (сахарный диабет, амилоидоз, подагра), сосудистые нарушения (артериальная гипертензия, атеросклеротический стеноз почечных артерий), обструктивные нефропатии (мочекаменная болезнь, опухоли мочеполовой системы).

В начальной стадии ХПН диурез сохранен и может быть несколько усилен (полиурия), что обусловлено снижением реабсорбции воды в дистальных канальцах нефрона и концентрационной способности почек (гипоизостенурия). У больных отмечается уменьшение скорости клубочковой фильтрации, азотемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, почечный ацидоз, анемия, отеки, гипертензия. В терминальную стадию ХПН развиваются олигурия и уремия.

Уремия – клинический синдром прогрессирующей почечной недостаточности, характеризующийся нарушениями метаболизма и функций многих органов и систем. Уремия может развиваться при неблагоприятном исходе ОПН, закономерно возникает в терминальную стадию ХПН и характеризуется рядом функционально-метаболических расстройств.

Уремия нередко завершается *почечной комой*, которая проявляется потерей сознания, гипо- и арефлексией, терминальным состоянием организма.

Патологическая анатомия ХПН, клинически протекающей в виде уремии, связана с накоплением в крови мочевины и креатинина. При превышении нормального уровня их содержания в крови мочевина начинает выделяться потовыми железами кожи, затем слизистыми оболочками желудочно-кишечного тракта и органов дыхания. На коже больных (чаще в области локтевых сгибов и подмышечных впадин) появляется белый порошоквидный налет и исходит запах мочи. В желудке и кишечнике развивается уремическое катаральное или фибринозное воспаление. В трахее и бронхах возникает аналогичное воспаление; в легких – серозно-фибринозная пневмония. За несколько дней до летального исхода мочевина начинает выделяться серозными оболочками, вследствие чего у больных с ХПН развивается фибринозный уремический перикардит, клинически проявляющийся шумом трения перикарда.

13.6. Почечнокаменная болезнь

Почечнокаменная болезнь – заболевание, при котором в чашечно-лоханочной системе почек образуются камни. В этиологии имеют значение как общие факторы (нарушения минерального обмена, нарушения кислотно-основного состояния, характер питания), так и местные (воспалительные процессы и мочево́й стаз). Камни лоханок приводят к развитию гидронефроза. При этом чашечно-лоханочная система

расширена. Гистологически в ткани почки отмечается атрофия и склероз. При присоединении инфекции развивается пионефроз – почка превращается в мешок, заполненный гноем.

ГЛАВА 14. БОЛЕЗНИ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14.1. Болезни женских половых органов

Болезни женских половых органов и молочной железы делятся на дисгормональные, воспалительные и опухоли.

К дисгормональным относят железистую гиперплазию эндометрия, эндоцервикоз, аденоматоз, полипы шейки матки, цервикальную интраэпителиальную неоплазию.

14.1.1 Железистая гиперплазия эндометрия

Железистая гиперплазия эндометрия характеризуется гиперпластическими процессами в эндометрии, которые наблюдаются при гиперэстрогемии. Она возникает у женщин зрелого и пожилого возраста. Клинически проявляется маточными кровотечениями. Причинами могут быть гормональная дисфункция яичников, а также опухоли яичников.

Различают несколько вариантов гиперплазии эндометрия, риск малигнизации при которых различен. Гиперплазия эндометрия может быть низкой и высокой степени.

Низкая степень гиперплазии эндометрия включает простую и сложную. Простая гиперплазия эндометрия характеризуется образованием в слизистой оболочке матки большого количества желез различной формы и величины, выстланных многорядным эпителием, соответствующим фазе пролиферации. Строма сочная, богата клеточными элементами. Если железы образуют кисты, говорят о железисто-кистозной гиперплазии. Обычно такая форма гиперплазии регрессирует после выскабливания полости матки. При сложной гиперплазии количество желез увеличено, их выстилка многорядно-многослойная более выражена, чем при простой гиперплазии. Однако клетки имеют одинаковые размеры и форму, сохраняется их ориентация по отношению к базальной мембране. Риск развития рака составляет 3%.

Гиперплазия высокой степени называется атипической железистой гиперплазией и подразделяется на простую и сложную. Простая атипическая гиперплазия эндометрия характеризуется наличием ветвящихся

желез, выстланных двух- и многорядным эпителием, образующим сосочковые выросты. Строма плотная, местами отечная. Риск малигнизации составляет 8%.

Сложная атипическая гиперплазия имеет следующие признаки: увеличение количества желез, близкое их расположение («спинка к спинке»), их ветвление, извитость, неправильная форма, истинные сосочки в железах, криброзные структуры, многослойность и многорядность эпителия, эпителиальные клетки теряют полярность и комплексность, большое количество митозов, в том числе и патологических, строма скудная. Риск развития рака при данной форме гиперплазии составляет 30%.

14.1.2. Эндоцервикоз

Эндоцервикоз (псевдоэрозия) – появление во влагалищной части шейки матки участков, выстланных эпителием цервикального канала (призматическим). Чаще наблюдается в детородном возрасте. Возникает при относительном или абсолютном избытке прогестерона или андрогенов. Может появляться при заживлении истинных эрозий, дефектах слизистой, возникающих во время родов. Макроскопически выглядит в виде очагов ярко-красного цвета, окруженных бледно-розовой слизистой оболочкой. Бывает различных размеров, располагается вокруг наружного зева, легко кровоточит. Различают пролиферирующий, стационарный (простой) и заживающий эндоцервикоз. Для пролиферирующего эндоцервикоза характерна гиперплазия резервных клеток с образованием новых желез. При простом эндоцервикозе новые железы не образуются. Заживающий эндоцервикоз проявляется вращанием в железы плоского эпителия с краев поражения, а также дифференцировкой резервных клеток в многослойный плоский эпителий.

14.1.3. Аденоматоз и полипы шейки матки

Аденоматоз шейки матки характеризуется скоплением под покровным эпителием ее влагалищной части железистых образований, выстланных одним слоем кубического эпителия.

Полипы – это дисгормональные нарушения, которые в структуре доброкачественных заболеваний шейки матки составляют 22,8%. Встречаются в возрасте от 30 до 50 лет. Располагаются чаще в канале шейки матки и возникают в результате очаговой гиперплазии эндоцервикса. По гистологическому строению различают железистые и железисто-фиброзные полипы. В строме полипа нередко обнаруживается воспалительная инфильтрация. Малигнизация эндоцервикальных полипов крайне редкая.

14.1.4. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия характеризуется пролиферацией многослойного плоского эпителия с нарушением созревания клеток и появлением клеточной атипии. Такие изменения ранее назывались *дисплазиями* и подразделялись по степени их выраженности на легкую, умеренную и тяжелую. Согласно современной терминологии такие изменения обозначаются как цервикальная интраэпителиальная неоплазия (*cervical intraepithelial neoplasia*) – CIN: CIN1 соответствует слабой дисплазии, CIN2 – умеренной, CIN3 включает тяжелую дисплазию и рак *in situ*.

В настоящее время не вызывает сомнения связь CIN с вирусом папилломы человека. Микроскопически CIN характеризуется усилением пролиферации и нарушением дифференцировки многослойного плоского эпителия, появлением клеточной атипии, которая характеризуется повышением ядерно-цитоплазматического отношения, гиперхромностью и полиморфизмом ядер с неравномерным распределением хроматина, могут наблюдаться патологические митозы. Пролiferация начинается в базальном и парабазальном слоях с появления незрелых клеток, которые проникают в поверхностные слои. Нарушение созревания сопровождается потерей полярности и дезорганизацией клеток. Цитопатический эффект папилломавируса на многослойный плоский эпителий проявляется возникновением крупных, гиперхромных ядер с утолщенной ядерной мембраной и широким ободком просветленной цитоплазмы вокруг ядра. Такие клетки называются *койлоцитами*.

CIN1 характеризуется поражением нижней трети эпителиального пласта, CIN2 – изменения захватывают 2/3 эпителиальной выстилки, CIN3 – диспластические изменения эпителия занимают более чем 2/3 пласта либо распространяются на все его толщ, но не проникают за базальную мембрану (рак *in situ*).

Воспалительные заболевания половых органов встречаются достаточно часто и составляют 70% среди гинекологических больных. В последние годы отмечается изменение спектра возбудителей этих заболеваний. Значительно уменьшилось количество бактериальных инфекций, в то время как роль хламидий, микоплазмы и особенно вирусов возросла. Среди последних наиболее часто отмечаются вирус простого герпеса II типа, цитомегаловирус и вирус папилломы человека. На вирусные инфекции приходится до 25% всех воспалительных процессов женских половых органов. Часто наблюдаются сочетанные инфекции. Наибольшее значение имеют воспаление шейки матки (цервицит) и воспаление слизистой оболочки матки (эндометрит).

14.1.5. Цервициты

Цервициты порой протекают бессимптомно, однако последствия их могут быть весьма серьезными. В отдельных случаях они являются фоном для развития рака. В большей степени это касается вируса герпеса и вируса папилломы человека, так как они часто выявляются при дисплазии и раке шейки матки.

Острый цервицит характеризуется отеком и полнокровием шейки матки, наличием гнойных выделений. Микроскопически: выраженная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, отек, полнокровие, дистрофия и некроз эпителия с формированием истинной эрозии, которая быстро заживает и на ее месте развивается грануляционная ткань, покрытая многослойным плоским эпителием.

Хронический цервицит характеризуется лимфомакрофагальной инфильтрацией подэпителиальной ткани с примесью плазматических клеток. В эпителии могут быть признаки акантоза, гиперкератоза, клеточно-го полиморфизма. Хронический цервицит трудно поддается лечению.

14.1.6. Эндометрит

Эндометрит – воспаление эндометрия, может быть острым и хроническим.

Острый эндометрит нередко возникает после родов или абортов и вызывается различными микроорганизмами (стафилококки, стрептококки, анаэробные бактерии, кишечная палочка). Макроскопически слизистая оболочка матки серо-красного цвета, покрыта гнойным налетом. Микроскопически отмечаются выраженная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, отек, полнокровие. При переходе воспалительного процесса на сосуды развивается метрoэндометрит и тромбофлебит.

При *хроническом эндометрите* слизистая оболочка полнокровная, инфильтрирована лимфоидными, плазматическими клетками с примесью лейкоцитов. Эпителий желез – в состоянии усиленной десквамации и пролиферации. При длительном течении эндометрита возникают либо атрофия и фиброз стромы слизистой (атрофический эндометрит), либо ее гиперплазия (гипертрофический эндометрит).

14.1.7. Опухолевые заболевания

Рак матки среди злокачественных опухолей женских половых органов занимает 2-е место после рака молочной железы. Различают рак шейки и рак тела матки, которые отличаются разными фоновыми и предраковыми процессами, имеют разную клиническую картину.

Рак шейки матки наблюдается чаще, чем рак тела матки. Фоновыми заболеваниями, предшествующими раку шейки матки, являются: цервицит, эндоцервикоз, полипы, кондиломы, посттравматические изменения, лейкоплакия. Лейкоплакия возникает при ороговении многослойного плоского эпителия. Макроскопически имеет вид белого пятна. Может возникнуть при заживлении истинных эрозий и эндоцервикоза. Различают две ее формы: простая лейкоплакия и лейкоплакия с атипией. Последняя переходит в рак в 75% случаев, поэтому ее относят к предраковым заболеваниям. Предраковым заболеванием шейки матки является цервикальная интраэпителиальная неоплазия. Выделяют микроинвазивный и инвазивный плоскоклеточный рак шейки матки.

Микроинвазивный рак характеризуется появлением тяжелой анаплазированного эпителия ниже базальной мембраны на глубину не более 3 мм. Эпителий выше базальной мембраны обычно имеет признаки CIN3.

Инвазивный плоскоклеточный рак имеет две формы: ороговевающий и неороговевающий. Опухоль может расти экзофитно и эндофитно, прорастает шейку матки, окружающую клетчатку и врастает в стенки мочевого пузыря и прямой кишки, образуя влагалищно-пузырные или влагалищно-прямокишечные свищи. В шейке матки могут быть также железистые, железисто-плоскоклеточные, недифференцированные раки, а также эндометриоидная и светлоклеточная аденокарциномы.

Метастазы рака шейки матки возникают прежде всего лимфогенно в регионарные лимфоузлы (малого таза, паховые, забрюшинные). Позднее наблюдаются и гематогенные метастазы в легкие, печень, кости.

Рак тела матки (эндометрия) встречается реже (рис. 108 на цв. вкл.), чем рак шейки. Возникает у женщин старше 50 лет и составляет 20,2% всех злокачественных опухолей в гинекологии. В развитии рака тела матки имеет значение нарушение гормонального баланса – гиперэстрогемия, которая приводит к гиперпластическим процессам в эндометрии. Сахарный диабет, артериальная гипертензия и ожирение – факторы риска. Предраковым процессом является атипическая железистая гиперплазия эндометрия.

Рак эндометрия чаще возникает в верхних отделах тела матки или в области маточных труб. Растет, как правило, экзофитно в виде цветной капусты или полипа на широком основании, может изъязвляться, подвергаться некрозу. Эндофитный рост наблюдается реже. Микроскопически рак тела матки представлен аденокарциномой разной степени дифференцировки (высоко-, умеренно- и низкодифференцированной). Плоскоклеточный, железисто-плоскоклеточный и недифференцированный рак встречается реже. Метастазирует рак тела матки лимфогенно в регионарные лимфатические узлы, гематогенные метастазы относительно редки. Возможны имплантационные метастазы.

14.2. Болезни молочных желез

14.2.1. Мастопатия

Мастопатия относится к группе фиброзно-кистозных заболеваний (кистозная мастопатия, кистозная болезнь молочной железы) и встречается более чем у 10% женщин в возрасте 35–40 лет. Общим признаком является пальпируемый узел или несколько узлов в ткани органа. В основе развития лежат дисгормональные расстройства, которые проявляются повышением уровня эстрогенов (редкие функционирующие опухоли яичников) и недостаточностью прогестерона (ановуляторный цикл). В эту группу включены: простое фиброзно-кистозное изменение, протоковая и дольковая эпителиальная гиперплазия и склерозирующий аденоз.

Простое фиброзно-кистозное изменение – самая частая форма. Для нее характерно увеличение количества фиброзной стромы (рис. 109 на цв. вкл.) и расширение протоков с формированием кист разного размера. Микроскопически эпителий кист может быть кубическим, цилиндрическим или многорядно-многослойным, иногда с признаками апокринной метаплазии (крупные полигональные эпителиоциты с обильной зернистой эозинофильной цитоплазмой и мелкими круглыми, слегка гиперхромными ядрами). Строма представлена сдавленной фиброзной тканью, нередко инфильтрированная лимфоцитами.

Эпителиальная гиперплазия (дольковая гиперплазия, протоковая гиперплазия, цистаденопапиллома) характеризуется эпителиальной гиперплазией с очагами дисплазии эпителия. Макроскопически не отличается от предыдущих форм. Микроскопически в протоках и в расширенных альвеолах выявляются многослойные, иногда солидные и солидно-криброзные (решетчатые), эпителиальные структуры, которые могут облитерировать просвет протока. Если в этих структурах находят признаки клеточной атипии (дисплазии), то такие изменения обозначаются как атипическая эпителиальная гиперплазия молочной железы, которая является предраковым состоянием.

14.2.2. Склерозирующий аденоз, мастит, рак

Склерозирующий аденоз – характеризуется внутريدольковым фиброзом и пролиферацией эпителия альвеол и миоэпителия. При пальпации в молочной железе определяются узлы различной плотности. Микроскопически среди фиброзной ткани выявляются гнезда из многочисленных мелких протоков и альвеол, выстланных пролиферирующим эпителием, который сохраняет нормальные цитотипические свойства. Процесс локализуется в одной или нескольких долях, имеет четкие границы, протекает доброкачественно.

Мастит – воспаление молочной железы, может быть острым и хроническим.

Острый гнойный мастит чаще наблюдается у женщин в послеродовом периоде и связан обычно со стафилококком. Его развитию способствует застой молока в расширенных протоках и трещины соска. Заболевание может сопровождаться регионарным лимфаденитом и тяжелой интоксикацией. При вирусных инфекциях может развиваться негнойный мастит, для которого характерно лимфогистиоцитарная инфильтрация ткани молочной железы с образованием макрофагальных гранул с гигантскими клетками инородных тел.

Рак молочной железы – самая частая злокачественная опухоль у женщин, составляющая 22% всех случаев рака у женщин. Предраковыми процессами являются доброкачественная дисплазия молочной железы и папилломы протоков. Различают три макроскопические формы рака: узловую, диффузную и рак соска и соскового поля (болезнь Педжета).

Узловой рак характеризуется наличием одного или нескольких плотных, желтовато-серых или мягких, сочных, легко распадающихся узлов. Диффузный рак занимает гораздо большую поверхность железы, границы опухоли при этом нечеткие. Если опухоль прорастает кожу и распадается, то на ее поверхности образуется раковая язва. В некоторых случаях опухоль распространяется по поверхности железы, покрывая ее как бы плотным панцирем (панцирный рак).

Рак соска и соскового поля (болезнь Педжета) встречается гораздо реже и характеризуется тремя признаками: экзематозным поражением соска и ареолы; наличием крупных, светлых клеток в эпидермисе соска и ареолы и раковым поражением протока молочной железы. Вначале образуется экзема и корочки в околососковой области и на соске. Затем сосок уплотняется и исчезает, опухолевый инфильтрат распространяется на ткань молочной железы и клетчатку. Микроскопически в эпидермисе соска и выводных протоках молочной железы выявляются крупные клетки с бледно окрашенной цитоплазмой (клетки Педжета). Они никогда не внедряются в дерму. Опухоль развивается из эпителия крупных или мелких протоков и имеет строение скирра, угревидного или криброзного рака.

По гистологическому строению выделяют следующие формы рака молочной железы: 1) неинвазивный: внутридольковый и внутрипротоковый; 2) инвазивный.

Неинвазивный рак (карцинома in situ) может быть внутридольковым и внутрипротоковым. Это ранние стадии рака. Чаще всего эти формы выявляются при гистологическом исследовании ткани молочной железы, удаленной по поводу доброкачественной опухоли. Внутридольковый

рак может быть солидным или железистым. Внутрипротоковый рак (рис. 110 на цв. вкл.) представлен сосочковыми разрастаниями эпителия в просвете расширенных протоков.

Инвазивный (инфильтрирующий) рак характеризуется различной степенью тканевого и клеточного атипизма, что позволило выделить множество его вариантов. Наиболее частыми из них являются инфильтрирующий протоковый и дольковый рак, имеющий обычно строение скирра. Встречаются также слизистый, медуллярный и тубулярный рак.

Метастазирует рак молочной железы лимфогенно в регионарные лимфоузлы – подмышечные, над- и подключичные, шейные, за грудиной по ходу внутренней грудной артерии. Гематогенные метастазы находят в костях, легких, печени, почках. Для рака молочной железы характерны поздние рецидивы и метастазы.

14.3. Болезни мужских половых органов

14.3.1. Простатит, орхит

Простатит – воспаление предстательной железы, достаточно часто встречающееся у мужчин в период активной половой жизни. Классифицируют его по этиологии (инфекционный и неинфекционный), патогенезу (застойный, при первичном и вторичном инфицировании, повреждении физическими и химическими факторами), распространенности (очаговый и диффузный), характеру воспаления (экссудативный, продуктивный, смешанный), виду экссудата (слизистый, серозный, катаральный, гнойный, смешанный), клеточному составу инфильтрата (лимфоцитарный, гистиоцитарый, эпителиоидно-клеточный, гигантоклеточный, смешанный), течению (острый и хронический).

Острый простатит возникает при экзогенной или эндогенной инфекции, интоксикации, травме железы, воздействии ионизирующей радиации. Он представляет собой очаговое или диффузное гнойное воспаление в ткани предстательной железы, сопровождающееся появлением очагов некроза, отеком.

Хронический простатит может быть бактериальным и безмикробным. При этом преобладают лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы железы, разрастание грануляционной и рубцовой ткани, в ряде случаев появляются гранулемы. Атрофия желез сочетается с пролиферацией и метаплазией эпителия протоков, что ведет к образованию крибозных и папиллярных структур.

Орхит – воспаление яичка. Его классифицируют по этиологии (инфекционный и неинфекционный), морфологии (экссудативный, пролиферативный и смешанный), течению (острый и хронический).

Острый орхит является осложнением ряда инфекций (вирусы гриппа, паротита, стафилококки, хламидии и др.), травм и перекрутов яичка. Обычно развивается гнойное воспаление, при эпидемическом паротите – междуточное воспаление с преобладанием в инфильтрате лимфоцитов.

Хронический орхит может быть как исходом острого, так и проявлением хронической инфекции (туберкулез, сифилис и др.). Характеризуется атрофией и дисплазией паренхимы яичка, диффузным или гранулематозным воспалением, склерозом стромы и оболочек яичка с формированием гидроцеле (накоплением транссудата в полости серозной оболочки яичка).

Исходом, особенно при хроническом орхите, может быть бесплодие.

14.3.2. Доброкачественная нодулярная гиперплазия предстательной железы

Доброкачественная нодулярная гиперплазия предстательной железы (нодозная гиперплазия, узловая гипертрофия, дисгормональная гиперпластическая простатопатия) – увеличение размеров железы за счет гипертрофии и/или гиперплазии парауретральных (слизистых) желез и окружающей их фибромускулярной стромы. Достаточно частое заболевание, встречается после 50 лет у каждого 4-го мужчины, после 60 лет – у каждого 2-го. Причинами этого заболевания являются гормональный дисбаланс в организме (нарушение соотношения эстрогенов и андрогенов в период физиологического или патологического мужского климакса), а также хронический простатит. Нодулярная гиперплазия не считается предрakovым состоянием.

По характеру роста различают три формы: субвезикулярную – железа увеличивается в сторону прямой кишки, интравезикулярную – рост железы идет в сторону просвета мочевого пузыря и смешанную. Макроскопически железа увеличена в размерах, мягко-эластичная, иногда бугристая, на разрезе состоит из отдельных узлов, разделенных прослойками соединительной ткани. По микроскопическому строению выделяют железистую, фиброзную и смешанную гиперплазию. Для железистой гиперплазии характерно образование мелких желез, внутрижелезистых сосочков, криброзных структур, кистозной трансформации желез, для фиброзной – увеличение гладкомышечных волокон, нарушение дольчатости железы, атрофии железистых структур. При смешанной форме имеется сочетание тканевых нарушений, характерных для первых двух видов.

Осложнения: сдавление и деформация мочеиспускательного канала, застой мочи, компенсаторная гипертрофия стенки мочевого пузыря, цистит, пиелит и восходящий пиелонефрит. Если воспаление принимает гнойный характер, то может развиваться уросепсис.

14.3.3. Рак предстательной железы

Рак предстательной железы – одна из самых частых форм рака у мужчин, занимает 4-е место по частоте среди всех случаев рака у мужчин. В диагностике рака используют биохимический метод: определение в плазме крови простатического специфического антигена (PSA), который является серинпротеазой, необходимой для расщепления и разжижения коагулянта семенной жидкости, формирующегося после эякуляции. В сыворотке крови здоровых мужчин содержится, как правило, не более 4,0 нг/л PSA. Увеличение этого показателя выше 10,0 нг/л расценивают как признак инвазивного рака предстательной железы. В развитии рака предстательной железы играют роль гормональные и генетические факторы, а также вирусы (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, РНК-содержащие вирусы). Важнейшими факторами риска являются: возраст, наличие рака предстательной железы у родственников, вредные факторы окружающей среды (контакты с компонентами резинового, текстильного производства, а также кадмием, радиацией), в том числе и стиля жизни.

Предраковым процессом может быть простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН), для которой в отличие от рака нет признаков инвазии, под трансформированными и гиперплазированными эпителиоцитами располагается слой мелких базальных клеток, при этом базальная мембрана остается интактной.

Простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) – очаговый пролиферативный процесс в выстилке ацинусов, характеризующийся прогрессирующей атипией и полиморфизмом клеток секреторно-люминарного типа. Она включает две формы: ПИН низкой и высокой степени злокачественности. Низкая степень злокачественности сопровождается слабой дисплазией ацинарных элементов, высокая – умеренной, тяжелой дисплазией и карциномой *in situ*.

Макроскопически предстательная железа увеличена в размерах, плотная, бугристая, на разрезе состоит из переплетающихся тяжёлой фиброзной ткани, между которыми располагаются желто-белые плотные узлы, локализующиеся по периферии железы под капсулой. Микроскопически оцениваются следующие признаки: архитектура опухолевых ацинусов, наличие или отсутствие инвазивного роста и базального (цитокератин-позитивного) слоя в малигнизированных ацинусах, форму, размер, степень окраски ядер и ядрышек, содержимое просветов ацинусов. Согласно широко принятой системе Глисона, при аденокарциноме простаты выделяют пять степеней гистологической дифференцировки и роста паренхиматозных структур. Рак предстательной железы чаще имеет строение аденокарциномы, реже – протоковой аденокарциномы,

существует слизистый (коллоидный), перстневидно-клеточный, плоскоклеточный, переходно-клеточный, мелкоклеточный, недифференцированный и другие формы рака. Нередко рак предстательной железы прорастает в соседние органы: стенку мочевого пузыря, прямой кишки, семенные пузырьки. Лимфогенные метастазы обнаруживают в подвздошных и паховых лимфатических узлах, гематогенные – в легких, печени и особенно в костях.

ГЛАВА 15. БОЛЕЗНИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА

К патологии беременности относят: гестоз, внематочную беременность, преждевременные роды, спонтанный аборт, трофобластическую болезнь, эмболию околоплодными водами, родовую инфекцию.

15.1. Гестозы

Гестоз – синдром полиорганной недостаточности, возникающий во время беременности, обусловленный несоответствием адаптационных возможностей организма матери адекватно обеспечить потребности развивающегося плода. Заболевание встречается только во время беременности (*gestatio* – беременность). В зависимости от времени возникновения выделяют ранние и поздние гестозы.

К *ранним гестозам*, возникающим на 1–3-м месяце беременности, относят рвоту беременных, чрезмерную рвоту и пtiализм.

Поздние гестозы возникают обычно после 25-й недели беременности. В 1996 г. на Всероссийском пленуме акушеров-гинекологов был принят термин «гестоз» вместо существовавшего ранее «позднего токсикоза», а затем и «ОПГ-гестоза», а также уточнена классификация поздних гестозов, включающая следующие клинические формы: водянка беременных, нефропатия легкой, средней и тяжелой формы, преэклампсия и эклампсия.

Частота гестозов составляет 16–17% и не имеет тенденции к снижению за последние 10 лет. В структуре материнской смертности гестоз стабильно занимает 3-е место и составляет 12–15%. Перинатальная смертность при этом осложнении беременности достигает 30%. Этиология гестозов не установлена. Большое значение придают иммунным, генетическим, эндокринным и другими факторам, которые могут проявиться особенностями плацентации. Основным фактором риска развития гестоза является экстрагенитальная патология (70%), такая как ожирение, заболевания почек, артериальная гипертензия и др. Играют

роль также профессиональные вредности (33,3%) и неблагоприятные социальные факторы.

Основным звеном в патогенезе гестоза является патология спиральных артерий матки, в которых не происходит так называемых физиологических изменений, возникающих при нормальной беременности: разрушение мышечной и эластической оболочки с образованием на их месте фибриноида, а также увеличение их просвета. Просвет спиральных артерий остается узким и плацента испытывает недостаток крови, а возникающий спазм сосудов усиливает ишемию плаценты. Однако остается не выясненным, связано ли это с неполноценностью трофобласта, особенностями стромы эндометрия или с какими-то иными наследственными или приобретенными причинами. Ведущими звеньями патогенеза этого осложнения беременности являются генерализованная вазоконстрикция, гиповолемия, нарушение реологических свойств крови, повреждение эндотелия сосудов (плаценты, почек, печени, мозга и т.д.), развитие ДВС-синдрома. В результате этих изменений развивается циркуляторная и тканевая гипоксия, приводящая к структурным изменениям в органах. Снижение маточно-плацентарного кровообращения способствует развитию плацентарной недостаточности, являющейся одним из самых неблагоприятных осложнений гестозов.

Нефропатия клинически характеризуется классической триадой (отеки, протеинурия, гипертензия – ОПГ), описанной Цангеймейстером в 1913 г.

Морфология. Наиболее специфичны изменения в плаценте и в почках. В сосудах плаценты отмечается фибриноидный некроз, склероз, гиалиноз, ангиоматоз, а также гиперплазия мелких ворсин с крупными синцитиальными узелками, избыточное отложение фибриноида. В децидуальной оболочке – лимфоидноклеточные инфильтраты. Отмечается нарушение созревания ворсин (патологическая незрелость, диссоциированное созревание). Инфаркты плаценты наблюдаются у 60% больных. В почках поражаются главным образом клубочки, которые несколько увеличиваются в размерах, набухают, становятся малокровными, капилляры полностью заполняют пространство капсулы. Просветы капилляров резко сужены или вообще не определяются вследствие вакуолизации и набухания эндотелиоцитов, приобретающих вид пенистых клеток. В эпителии канальцев отмечается зернистая дистрофия с белковыми цилиндрами в их просвете, незначительная лимфоидноклеточная инфильтрация стромы. Электронно-микроскопические исследования выделяют следующие изменения в клубочках: 1) гипертрофию, набухание, вакуолизацию эндотелиоцитов с гиперплазией их ультраструктур; 2) изменения мезангия: гипертрофию или гиперплазию мезангиальных клеток с увеличением и интерпозицией мезангиума,

3) наличие депозитов – гранулярных и фибриллярных электронно-плотных масс, располагающихся субэндотелиально. Все эти изменения в почках обратимы, сроки их персистенции могут колебаться от 9 дней до 2 лет.

Для *преэклампсии* кроме отеков, протеинурии и артериальной гипертензии характерно появление сильной головной боли, апатии, бессонницы, пелены и мелькания мушек перед глазами, тошноты, рвоты, болей в эпигастрии. Иногда происходит потеря зрения.

Эклампсия – наиболее тяжелая форма гестоза, возникающая обычно на фоне нефропатии и преэклампсии, когда присоединяется судорожный синдром, длящийся всего 1–2 мин. Общее количество судорог может быть от 1–2 до 10–15. Возможны бессудорожные формы, которые наиболее трудно диагностировать клинически. Все морфологические изменения при эклампсии могут быть объединены в две группы признаков: 1) изменения МЦР; 2) последствия ишемии органов, вызванные нарушениями МЦР. Изменения в МЦР складываются из следующих последовательно развивающихся процессов: спазм сосуда – ишемия сосудистой стенки – повышение проницаемости – отек – фибриноидный некроз – микротромбоз, т.е. развитие ДВС-синдрома, для которого характерно появление в просвете МЦР гиалиновых, фибриновых эритро- и тромбоцитарных тромбов. Наиболее часто эти изменения обнаруживаются в сосудах матки, синусоидах печени, капиллярах легких, почек, головного мозга, интервиллезном пространстве плаценты. Во внутренних органах возникают дистрофические изменения, некрозы и кровоизлияния. В головном мозге наблюдаются отек, кровоизлияния, особенно в подкорковые узлы, пятнистые и петехиальные кровоизлияния в коре, субкортикальных отделах белого вещества, множественные мелкие очаги ишемического размягчения, а также крупные кровоизлияния как в белом веществе, так и в базальных ганглиях, варолиевом мосту с прорывом крови в боковые желудочки.

Макроскопически в печени наблюдаются крупные субкапсулярные кровоизлияния, нередко осложняющиеся прорывом капсулы и кровотечением в брюшную полость, а также очаговые или сливающиеся некрозы. Микроскопически – центролобулярные некрозы, окруженные лейкоцитарным валом, очаги перипортальных некрозов и геморрагий, тромбы из фибрина в синусоидах долек и капиллярах портальных трактов, плазматическое пропитывание и васкулиты в ветвях печеночных артерий. Все эти изменения носят характер шоковых и связаны с ДВС-синдромом. Возможно также развитие жирового гепатоза или острого стеатоза.

В почках обнаруживают сосудистые изменения в корковом слое в виде тромбоза капиллярной сети с развитием кортикального некроза

и ОПН. Могут встречаться изменения, характерные для мезангиально-гломерулонефрита с отложением на базальной мембране иммунных комплексов и пролиферацией мезангиальных клеток.

В легких находят тромбоз сосудов МЦР и изменения, характерные для «шокового» легкого. Описаны также острые язвы желудка и кишечника с кровотечением из них, геморрагический панкреатит, некрозы в селезенке, гипопизе, угнетение функции коры надпочечников.

Смертность составляет 5–9%. Причинами смерти могут быть кровоизлияния в головной мозг, выраженный отек мозга с вклиниванием полушарий мозжечка в большое затылочное отверстие, острая почечная или печеночно-почечная недостаточности, сердечно-легочная недостаточность.

Наряду с упомянутыми осложнениями гестозов в настоящее время выделяют также острый жировой гепатоз беременных и HELLP-синдром: гемолиз (*haemolysis – H*), повышение ферментов печени (*elevated liver enzymes – EL*), низкое число тромбоцитов (*low platelet count – LP*). Эти осложнения нередко являются причиной смерти беременной женщины и плода.

15.2. Внематочная беременность

Внематочная (эктопическая) беременность возникает при имплантации оплодотворенной яйцеклетки вне полости матки. Частота – 1 : 150 беременностей. В 99% случаев плод располагается в маточных трубах (рис. 111 на цв. вкл.), очень редко – в яичниках, брюшной полости, шейке матки. Наиболее частой причиной эктопической имплантации являются воспалительные заболевания придатков матки. Другими причинами могут быть: гипоплазия желтого тела, эндометриозная гестеротопия, пороки развития маточных труб и матки, опухоли и т.д. Эктопическая беременность прерывается, как правило, до 5–6-недельного срока, нередко сопровождаясь опасным для жизни женщины внутренним кровотечением. Прерывание беременности возможно двумя путями: в результате трубного аборта или разрыва трубы. При трубном аборте плодное яйцо отслаивается от стенки трубы и через ампулярный отдел попадает в брюшную полость. При неполном трубном аборте плодное яйцо, окруженное сгустком крови, остается в просвете трубы. Разрыв трубы с выходом плодного яйца в брюшную полость сопровождается резкой болью в животе, головокружением, развитием коллапса, что требует незамедлительного хирургического вмешательства.

Морфологическая диагностика трубной беременности основана на макро- и микроскопическом исследовании удаленной маточной трубы, которая обычно расширена на определенном участке, в ее просвете

определяется сгусток крови и плодное яйцо. Основанием для гистологического диагноза является обнаружение ворсин хориона, клеток трофобласта или элементов эмбриона, а также наличие децидуальной реакции в слизистой оболочке трубы. Очень важно исследовать стенку маточной трубы с целью установления возможной причины трубной беременности.

15.3. Самопроизвольный аборт

*Спонтанные аборт*ы среди клинически диагностированных беременностей составляют от 10 до 20%. Если беременность прерывается в первые 2–3 недели после оплодотворения, что клинически проявляется кровотечением, по времени совпадающим с менструацией, то частота спонтанных абортов увеличивается до 30–40%. Причинами спонтанных абортов могут быть генетические, иммунологические, эндокринные, психологические, физические и химические факторы, а также пороки развития матки, инфекции и другие экстрагенитальные заболевания матери. Значительная роль в этиологии спонтанных абортов отводится хромосомным aberrациям. В первые недели беременности гибнет основное число эмбрионов с aberrантным кариотипом. На сроке беременности 6–7 недель аномальный кариотип имеют 60–75% абортусов, 12–17 недель – 20–25%, а в 17–28 недель – только 2–7%. Хромосомные мутации часто сопровождаются аномалиями развития у спонтанно абортированных зародышей. Тяжелая инфекционная болезнь матери (грипп, пневмония и др.) на ранних сроках беременности может вызвать аборт. Особенно это касается таких микроорганизмов, как вирус краснухи, листерия, цитомегаловирус, токсоплазма, вирусы простого герпеса и Коксаки.

Морфологическому исследованию подвергается разнородный материал. Это может быть полностью сохраненное плодное яйцо, его фрагменты либо только децидуальная ткань. Если изучается полностью сохраненный материал, то можно оценить состояние зародыша, плаценты и пуповины, отметить наличие аномалий развития. Обычно поступают фрагменты децидуальной ткани, в которых определяются очаги некроза и воспаления, а также ворсины хориона.

15.4. Трофобластическая болезнь

Трофобластическая болезнь включает несколько заболеваний: пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хорионкарциному и трофобластическую опухоль плацентарного ложа. Источник заболевания – ткани плаценты. Это достаточно редкая патология.

Пузырный занос – поражение всего плодного яйца, главным образом хориона, включающее комплекс морфологических изменений: кистозную и отечную дегенерацию стромы ворсин, отсутствие их васкуляризации и гипертрофию трофобластического эпителия. Макроскопически удаленный из полости матки пузырьный занос напоминает гроздь винограда (рис. 112 на цв. вкл.) с пузырьками различной величины, редко превышающими в диаметре 25 мм. Микроскопически выявляется отек ворсин с образованием в их центре полостей. Плод при этом погибает.

Инвазивный пузырьный занос характеризуется прорастанием ворсин в миометрий. Макроскопически в миометрии находят кровоизлияния различных размеров. Микроскопически в миометрии (чаще в кровеносных сосудах) обнаруживаются отечные ворсины, при этом степень пролиферации трофобласта может быть различной. Однако инвазивный рост не является признаком истинной злокачественности, так как и нормальный трофобласт и ворсины нормальной плаценты могут проникать глубоко в миометрий. В редких случаях при инвазивном пузырьном заносе могут возникать метастазы в легкие и влагалище, вульву и область уретры, которые обычно самопроизвольно исчезают и лишь в редких случаях требуют проведения однократного курса химиотерапии. Измененные ворсины инвазивного пузырьного заноса проникают через нормально развитую децидуальную оболочку вглубь эндометрия, разрушая мышечные волокна и стенки кровеносных сосудов на всю толщину стенки матки вместе с брюшиной, нередко вызывая кровотечение и перитонит.

Хорионкарцинома (хорионэпителиома) – злокачественная опухоль, развивающаяся из остатков последа после родов, аборт, деструктирующего пузырьного заноса. Макроскопически имеет вид темно-красного (рис. 113, а на цв. вкл.) губчатого узла. Микроскопически состоит из цито- и синцитиотрофобласта (рис. 113, б на цв. вкл.), эпителиальных клеток Лангханса. Строма в опухоли отсутствует. Опухолевые клетки располагаются в озерах крови, местами образуя их стенки. Хорионкарцинома метастазирует гематогенно, главным образом в легкие. Опухоль гормонально активна, выделяет гонадотропин, который можно обнаружить в моче.

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа – редкая патология, которая чаще возникает после нормальной беременности и характеризуется увеличением матки, в просвете которой обнаруживают желтовато-коричневые массы в виде полипов. Микроскопически опухоль состоит из клеток трофобласта с примесью многоядерных клеток, некрозы и кровоизлияния отсутствуют. После хирургического лечения (гистерэктомии) исход чаще благоприятный.

15.5. Эмболия околоплодными водами, родовая инфекция

Эмболия околоплодными водами – проникновение околоплодных вод в материнский кровоток с последующим развитием клинической картины шока и тромбогеморрагического синдрома. Это становится возможным лишь при разрыве плодных оболочек, шейки матки и кесарево сечении. Обычно наступает или смерть от шока, или спустя несколько часов развивается маточное кровотечение вследствие гипофибриногенемии, приводящее к смерти. На вскрытии и при гистологическом исследовании наблюдаются изменения, характерные для шока, ДВС-синдрома и эмболии. В сосудах МЦР легких обнаруживаются фибриновые, тромбоцитарные, гиалиновые тромбы, а также эмболы, состоящие из эпителиальных чешуек, лануго, слизи, жира (элементы околоплодных вод), может развиваться геморрагический синдром. Смертность составляет 80%. Плод также погибает от асфиксии вследствие гипоксии матери и циркуляторного коллапса. Мертворождаемость достигает 60%.

Родовая инфекция – очень опасное осложнение послеродового периода. Наибольшее значение среди возбудителей имеют стрептококк, стафилококк, кишечная и синегнойная палочки. Инфицирование матки ведет к развитию эндометрита, который по характеру воспаления может быть гнойным, фибринозным, гнилостным или смешанным. Внутренняя поверхность матки становится грязно-серой, покрывается гнойным налетом. Возможно присоединение метрита и периметрита. Инфекция распространяется по ходу лимфатических сосудов и вен, приводя к развитию гнойных лимфаденитов, флебитов, тромбозов и маточному сепсису. На фоне маточного сепсиса развивается ДВС-синдром. Эндометрит может возникать до, во время и после родов. Возможно инфицирование плода.

ГЛАВА 16. БОЛЕЗНИ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

Нарушения функций эндокринной системы (эндокринопатии) могут возникать вследствие различных причин. В зависимости от причины и механизмов развития эндокринных расстройств различают:

- 1) нарушения центральной регуляции функций эндокринной системы (центрогенные эндокринопатии);
- 2) нарушения образования гормонов эндокринными железами (первично-железистые расстройства);
- 3) нарушения транспорта и рецепции гормонов (постжелезистые эндокринопатии).

Эндокринопатии могут сопровождаться повышением функциональной активности эндокринной железы (гиперфункцией) или ее снижением (гипофункцией).

Центрогенные эндокринопатии обусловлены нарушением механизмов нейрогуморальной регуляции эндокринных желез со стороны нейронов коры больших полушарий и гипоталамо-гипофизарной системы. Так, причиной развития *гиперфункции щитовидной железы (базедовой болезни)* в 80% случаев является психическая травма или длительное нервное напряжение. Нарушение высшей нервной деятельности в результате нервно-психических травм может привести к поражению поджелудочной железы и развитию сахарного диабета. Причиной развития эндокринопатий могут стать органические поражения коры больших полушарий и подкорковых центров при воспалительных процессах, опухолях, травмах, кровоизлияниях, тромбозах мозговых сосудов.

Вышеперечисленные патологические процессы в гипоталамо-гипофизарной системе также приводят к развитию тяжелых эндокринных нарушений. Известно, что гипоталамо-гипофизарная система является регулятором деятельности ряда эндокринных желез (щитовидной железы, надпочечников, половых желез). Аденогипофиз выделяет тропные гормоны, стимулирующие деятельность зависимых от него эндокринных желез. В то же время активность аденогипофиза находится под контролем гипоталамуса, вырабатывающего стимулирующие (либерины) и ингибирующие (статины) факторы, изменяющие продукцию гормонов аденогипофизом. Работа этой сложной системы гипоталамус – гипофиз – эндокринная железа подчиняется принципу отрицательной обратной связи, в соответствии с которым повышение (или понижение) уровня гормона периферической эндокринной железы в крови сопровождается подавлением (или усилением) выработки соответствующего тропного гормона гипофиза и угнетением (или стимуляцией) продукции гормона периферической железой. Например, при повышении концентрации в крови гормона щитовидной железы тироксина происходит снижение секреции тиреотропного гормона гипофиза и торможение гормонообразующей функции щитовидной железы. Такие функциональные нарушения при их длительном течении могут приводить к морфологическим изменениям в эндокринной системе. Так, длительный избыток гормона может привести к атрофии железы, а дефицит – к гиперплазии.

Первично-железистые эндокринопатии возникают при нарушении синтеза гормонов в самих периферических эндокринных железах. Наиболее частой причиной, вызывающей непосредственное повреждение эндокринных желез, являются сосудистые нарушения. Так, тромбоз артерий надпочечников или кровоизлияние в их ткань приводит к гипо-

функции надпочечников и развитию надпочечниковой недостаточности. Развитие сахарного диабета нередко сопровождается атеросклеротическим повреждением артерий поджелудочной железы. Деятельность периферических эндокринных желез также нарушается при развитии в них опухолей, воспалении, травмах, аутоаллергических поражениях, дефиците необходимых для выработки гормонов веществ (белков, микроэлементов, витаминов). Так, недостаток йода в пище беременной женщины приводит к недоразвитию щитовидной железы плода (гипофункции), нарушению дифференцировки тканей центральной нервной системы и кретинизму.

Нарушение деятельности эндокринных желез может быть обусловлено наследственной патологией. Например, при многих хромосомных болезнях (синдромы Шерешевского – Тернера, Клайнфелтера) имеет место гипофункция половых желез.

Постжелезистые эндокринопатии развиваются при нарушении транспорта гормонов к органам-мишеням (при уменьшении количества транспортных белков или нарушении связывания их с гормоном), инактивации циркулирующих гормонов в кровотоке (аутоантителами, ферментами), нарушении связывания гормонов с клетками-мишенями (при уменьшении числа соответствующих рецепторов или изменении их структуры). В этом случае эндокринопатии возникают при нормальной функции периферических эндокринных желез. Примером постжелезистой эндокринопатии является инсулиннезависимый сахарный диабет II типа, который развивается при снижении чувствительности тканей к инсулину.

В самой эндокринной системе преобладают две группы патологических процессов: гиперпластические, которые проявляются, как правило, гиперфункцией, и дистрофические, атрофические и склеротические, которые выражаются гипофункцией желез внутренней секреции.

16.1. Болезни гипофиза

Заболевания гипофиза могут быть связаны с воспалением, некрозами, аутоиммунными нарушениями, его опухолями и проявляются гипофизарной карликовостью, гигантизмом, акромегалией, болезнью Иценко – Кушинга, болезнью Симмондса и несхарным диабетом. В ряде случаев они развиваются вследствие поражения гипоталамуса или других отделов ЦНС.

Наиболее частой опухолью гипофиза являются *аденомы*, которые по виду опухолевых клеток делятся на ацидофильные, базофильные, хромофобные и смешанные. Современные методы патологической анатомии (ИГХ и ЭМ) позволили разделить аденомы гипофиза в зависимости от продуцируемых опухолевыми клетками гормонов на сомато-

тропные (гиперпродукция соматотропного гормона), гонадотропные, смешанные (пролактино-соматотропные) и плюригормональные.

Аденомы могут малигнизироваться и прорастать капсулу органа. Опухоли гипофиза, в том числе доброкачественные, в случае значительного увеличения оказывают давление на перекрест зрительных нервов, вызывая вначале сужение полей зрения, а затем потерю зрения. Чаще всего аденомы вырабатывают несколько гормонов одновременно, но возможна преимущественная продукция одного гормона.

Гипофизарная карликовость (гипофизарный нанизм) – является следствием врожденной недостаточности соматотропного гормона при недоразвитии гипофиза или его разрушении в раннем детском возрасте. Все органы, в том числе и конечности, недоразвиты, однако пропорциональность телосложения сохранена. Репродуктивная функция нарушена вследствие гипоплазии половых органов.

Большинство форм гипофизарного нанизма относится к генетическим заболеваниям. Приобретенный нанизм обусловлен различными видами органической патологии ЦНС, которые возникли внутриутробно или в раннем детском возрасте: гипоплазия гипофиза, дистрофические изменения, кистозная дегенерация, атрофия вследствие сдавления опухолью, травматические повреждения гипоталамо-гипофизарной области, инфекционные заболевания и токсические повреждения.

При рождении гипофизарные карлики имеют нормальные размеры и массу тела, но со 2–3-го года жизни их рост замедляется. Взрослые карлики сохраняют детские пропорции тела. У них отмечается предрасположенность к гипогликемии (преобладание инсулинового эффекта при отсутствии ингибирующего действия СТГ), есть признаки гипогонадизма (дефицит гонадотропинов), гипотиреозидизма (при подавлении секреции ТТГ), гипокортицизма (выпадение АКТГ), утомляемость, гипотония, плохая переносимость стресса, гиперхолестеринемия и т.д.

При гипофизарном нанизме щитовидная железа и половые железы гипоплазированы, в надпочечниках – гипоплазия пучковой и сетчатой зон при относительной сохранности клубочковой. У мальчиков отмечается крипторхизм, отстают в развитии наружные половые органы, не развивается половое оволосение в пубертатном периоде. У девочек не развиты матка и придатки, не развиваются молочные железы, отсутствует менструация.

Гигантизм – пропорциональное увеличение роста и конечностей вследствие повышенной секреции соматотропного гормона в детском возрасте и у подростков с незакончившимся физиологическим ростом (свыше 190 см у девушек и 200 см у юношей).

Усиленный рост ребенка сопровождается гипоплазией половых желез, снижением функции щитовидной железы, задержкой процессов окостенения. В гипофизе обнаруживают диффузную гиперплазию или аденому из эозинофильных клеток передней доли.

Акромегалия – заболевание, обусловленное гиперпродукцией соматотропного гормона у взрослых. В аденогипофизе выявляются такие же изменения, как при гигантизме. Избыток гормона стимулирует рост мезенхимальных тканей (кости, хрящи, соединительная ткань, строма органов), что приводит к непропорциональному увеличению носа, ушных раковин, губ, стоп и кистей, нижней челюсти. Рост костей сочетается с восстановлением энхондрального остеогенеза и соответственно с перестройкой костной ткани. При акромегалии также увеличиваются размеры внутренних органов (спланхномегалия) и эндокринных желез (зоб, гиперплазия тимуса). Половые железы и островки Лангерганса поджелудочной железы атрофируются.

Болезнь Иценко – Кушинга обусловлена аденомами гипофиза, преимущественно из базофильных клеток, которые избыточно секретируют АКТГ. Этот гормон стимулирует гиперплазию клеток коры надпочечников с последующей гиперсекрецией глюкокортикостероидов. У больных (чаще болеют женщины) развивается верхний тип ожирения (лицо и туловище). Лицо становится круглым и красным (лунообразное лицо). Вследствие образования большого количества жировой клетчатки на передней брюшной стенке и в области бедер появляются багровые полосы (стрии) из-за растяжения и разрывов дермы. Для болезни характерны развитие артериальной гипертензии и появление признаков чрезмерного оволосения (гирсутизм), остеопороз костей с возможностью патологических переломов. Болезнь может сопровождаться почечно-каменной болезнью с развитием хронического пиелонефрита.

Смерть больных чаще всего наступает от осложнений, связанных с артериальной гипертензией (инсульты, первично сморщенные почки).

Болезнь Симмондса (гипофизарная кахексия) развивается в связи с процессами, разрушающими аденогипофиз (туберкулез, сифилис, метастазы опухолей, некрозы вследствие эмболий). Чаще болеют женщины после родов вследствие эмболии околоплодными водами. Заболевание характеризуется снижением функции половых желез и прогрессирующей потерей массы тела, вплоть до кахексии. Сохранившаяся жировая клетчатка буро-коричневого цвета из-за накопления большого количества липохрома. Сердце и печень уменьшены в размерах, бурого вида (бурая атрофия). Остальные органы также атрофированы.

Несахарный диабет (несахарное мочеизнурение) развивается при патологических процессах в задней доле гипофиза (опухоль, воспаление, кровоизлияния). Вследствие дефицита антидиуретического гормона (вазопрессина), который продуцируется в супраоптических ядрах гипоталамуса и по аксонам клеток поступает в заднюю долю гипофиза и выделяется в кровь, почки теряют способность концентрировать мочу, что приводит к увеличению количества мочи (полиурия) и повышенной

жажде (полидипсия). В итоге развиваются потеря большого количества воды и нарушения минерального обмена. Это характерно для центрального несахарного диабета (центрогенная эндокринопатия) в отличие от периферического, при котором синтезируется достаточное количество вазопрессина, но снижена или отсутствует чувствительность к гормону рецепторов почечных канальцев (постжелезистая эндокринопатия).

Причиной центрального несахарного диабета могут быть воспалительные, дегенеративные, травматические, опухолевые и другие поражения различных участков гипоталамо-нейрогипофизарной системы.

Причиной несахарного диабета у детей может быть родовая травма. Симптоматический несахарный диабет вызывается первичными и метастатическими опухолями гипоталамуса и гипофиза. Если этиология остается неизвестной, говорят об идиопатическом несахарном диабете, который встречается в 60–70% случаев этого заболевания. Идиопатический несахарный диабет может быть связан с аутоиммунными заболеваниями и органоспецифическими антителами к вазопрессинсекретирующим и реже окситоцинсекретирующим клеткам.

Адипозогенитальная дистрофия (болезнь Бабинского – Фрелиха) – также развивается вследствие повреждения нейрогипофиза и структур гипоталамуса. Причиной болезни чаще являются перенесенные нейроинфекции или опухоли. Характеризуется прогрессирующим ожирением по нижнему типу, недоразвитием наружных половых органов и снижением половой функции. Может сочетаться с несахарным диабетом и гипотиреозом, недостаточностью функции надпочечников.

16.2. Заболевания, связанные с патологией надпочечников

В коре надпочечников синтезируются минералокортикоиды (альдостерон), глюкокортикостероиды и половые гормоны. Их секреция контролируется гормонами передней доли гипофиза.

Заболевания надпочечников сопровождаются снижением (гипокортицизм) или повышением функции (гиперкортицизм). Они представлены Аддисоновой болезнью, синдромом Иценко – Кушинга, адреногенитальным синдромом, гормонопродуцирующими опухолями.

Аддисонова (бронзовая) болезнь развивается в случаях двусторонних метастазов опухолей в надпочечники, туберкулеза, амилоидоза, некроза, кровоизлияний в надпочечники различной природы, при которых происходит разрушение коры и мозгового вещества. В настоящее время полагают, что около 60% всех случаев этой болезни обусловлено аутоиммунными механизмами, что подтверждается появлением в крови больных антиадреналовых аутоантител и сочетанием с другими аутоиммунными болезнями (идиопатическая болезнь Аддисона).

Болезнь характеризуется избыточным отложением меланина в коже, падением артериального давления (гипотония), нарастающей кахексией. Заболевание сопровождается гиперплазией клеток островков Лангерганса, лимфоидной ткани и тимуса.

При идиопатической болезни Аддисона в коре надпочечников исчезает трехслойное строение. Ее клетки сохраняются в виде островков, окруженных соединительной тканью, обильно инфильтрированной лимфоцитами.

Смерть больных может наступить от острой надпочечниковой и сердечно-сосудистой недостаточности, кахексии.

Острая надпочечниковая недостаточность (адреналиновый криз) характерна для синдрома Уотерхауза – Фридериксена, который осложняет течение септицемии, менингококцемии, бактериального шока, ДВС-синдрома и др. Морфологически при синдроме Уотерхауза – Фридериксена в надпочечниках обнаруживают массивные кровоизлияния.

Гиперфункция коркового вещества коры надпочечников сопровождается развитием трех синдромов: Кушинга, Кона, адреногенитального синдрома.

Различают два варианта **синдрома Кушинга**: АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый.

Первый вариант этого синдрома развивается при введении в организм больших доз АКТГ или в случаях гиперсекреции этого гормона гипофизом, например при аденомах. Синдром Кушинга характеризуется двусторонней гиперплазией коры надпочечников.

АКТГ-независимый вариант синдрома Кушинга развивается в случаях опухоли коры надпочечников (аденомы, реже – аденокарциномы). Чаще болеют женщины.

Клинико-морфологически оба варианта протекают как аналогичная болезнь гипофиза: ожирение по верхнему типу, появление полос (стрий) на животе, артериальная гипертензия, стероидный сахарный диабет, остеопороз, истончение кожи.

Синдром Кона (первичный альдостеронизм) развивается в случаях светлоклеточных аденом коры надпочечников. В опухолевых клетках располагаются липидные включения, что позволяет их отнести к клеткам сетчатой зоны. Опухоль продуцирует альдостерон, который вызывает задержку натрия, повышение общего объема плазмы крови, артериальную гипертензию, тормозит секрецию ренина. Отмечаются нарушения функции почек с развитием хронического пиелонефрита, мышечная слабость, реже – парезы и параличи.

Адреногенитальный синдром развивается при врожденной гиперплазии коры надпочечников. Клинически синдром проявляется в виде трех форм: простой (вирильной), сольтеряющей, гипертонической.

Вирильная форма у девочек проявляется признаками ложного гермафродитизма, чрезмерным оволосением, аменореей, у мальчиков – ранним половым созреванием.

Сольтеряющая форма проявляется тошнотой, рвотой, обезвоживанием, снижением уровня натрия, хлора, сахара и повышением уровня калия в сыворотке крови. Клинически проявляется тошнотой, рвотой, обезвоживанием организма. В почках обнаруживают гиперплазию клеток юкстамедуллярного аппарата и расширение мезангия почечных клубочков. Эта форма обусловлена дефицитом кортизола и альдостерона.

Гипертоническая форма обусловлена избытком дезоксикортикостерона. Для нее характерны симптомы вирилизации организма и подъем артериального давления, которое постепенно заканчивается морфологическими изменениями, характерными для гипертонической болезни. При этой форме надпочечники увеличены, масса их может достигать 60–80 г. Микроскопически отмечается увеличение клеток сетчатой зоны.

Феохромоцитома – гормонально-активная опухоль надпочечника, чаще односторонняя, построена из клеток хромаффинной системы (полиморфные клетки со светлой цитоплазмой), выделяющих большое количество катехоламинов, вызывающих подъем артериального давления. Микроскопически выделяют трабекулярный и альвеолярный варианты опухоли. Трабекулярный вариант опухоли представлен трабекулами из крупных полигональных клеток, цитоплазма которых содержит большое количество бурозозинофильных гранул. При альвеолярном варианте опухоль состоит из альвеол, построенных из крупных клеток с вакуолизированной цитоплазмой, в которой выявляются гранулы катехоламинов.

16.3. Болезни щитовидной железы

Наиболее частым заболеванием является **зоб (струма)** – увеличение щитовидной железы (рис. 114 на цв. вкл.). Зоб бывает диффузным, когда увеличивается вся масса щитовидной железы, узловатым и смешанным (диффузно-узловатым). Микроскопически в зависимости от гистологического строения зоб делят на коллоидный и паренхиматозный. Если коллоидный зоб представлен крупными фолликулами, содержащими густой, темноокрашивающийся секрет, его называют макрофолликулярным, если фолликулы мелкие – микрофолликулярным. Консистенция коллоидного зоба плотная. В нем могут появляться очаги некроза и обызвествления. Гистологическая картина узловатого зоба может быть разнообразной: одни узлы состоят из резко расширенных фолликулов, выстланных уплощенным эпителием, в других определяются очаги про-

лиферации тиреоцитов в виде подушкообразных разрастаний. Иногда происходит разрушение фолликулов и коллоид проникает в строму щитовидной железы. В таких случаях может развиваться гранулематозное воспаление с появлением многоядерных гигантских клеток рассасывания инородных тел или лимфоидные инфильтраты.

Паренхиматозный зоб представляет собой разрастания эпителия фолликулов в виде солидных структур, содержащих мелкие фолликулородоподобные образования.

В зависимости от этиологии и патогенеза, клинических особенностей выделяют следующие формы: эндемический зоб, спорадический зоб, диффузный тиреотоксический зоб.

Причиной развития *эндемического зоба* является недостаток йода в питьевой воде, и поэтому он встречается в определенных географических районах. Эндемический зоб обычно диффузный, микроскопически – коллоидный, реже – паренхиматозный. Функция его снижена.

Спорадический зоб чаще узловатый, коллоидный, может быть диффузным, смешанного коллоидно-паренхиматозного строения. Функция обычно не нарушена.

Диффузный тиреотоксический зоб, или *базедова болезнь (болезнь Грейвса)*, – следствие аутоиммунных нарушений и клинически проявляется диффузным увеличением щитовидной железы, тахикардией и экзофтальмом. Известно, что базедов зоб сопровождается образованием антител IgG к мембране фолликулярных клеток щитовидной железы и активацией рецепторов тиреоторпного гормона.

Микроскопически диффузный тиреотоксический зоб отличается выраженной пролиферацией эпителия фолликулов в виде сосочков или выростов, вследствие чего округлая форма фолликулов теряется (рис. 115 на цв. вкл.). В фолликулах образуются разрастания эпителия (подушки Сандерсона). Вследствие повышенной секреции и разжижения секрета содержимое фолликулов слабо окрашивается или бесцветное. В строме появляется круглоклеточная инфильтрация, нередко с образованием лимфоидных фолликулов. Выброс секрета в кровь приводит к тахикардии и развитию межуточного воспаления в сердце и печени, которое может закончиться склерозом этих органов. Экзофтальм обусловлен отеком ретробульбарной клетчатки. У больных развивается истощение. Смерть может наступить от сердечной недостаточности.

К опухолеподобным процессам щитовидной железы относят также тиреоидиты, которые подразделяют на аутоиммунные и неиммунные.

Тиреоидиты – воспаление щитовидной железы. Чаще всего встречается *тиреоидит Хасимото* – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, при котором в щитовидной железе развивается диффузная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками с образова-

нием лимфоидных фолликулов (рис. 116 на цв. вкл.). В последующем нарастает атрофический и склеротический процесс и оксифильноклеточная метаплазия тиреоидного эпителия. Появляются очаги гиалиноза и плоскоклеточной метаплазии паренхимы щитовидной железы. Болезнь сопровождается клинической картиной гипотиреоза.

Реже встречается *тиреоидит (зоб) Риделя*, характеризующийся диффузным разрастанием соединительной ткани и атрофией фолликулов. Щитовидная железа при этом зобе принимает каменистую плотность. При зобе Риделя в склеротический процесс могут вовлекаться мягкие ткани шеи. Возможен фиброз других локализаций.

Отдельной формой является *подострый тиреоидит де Кервена*, который вызывается респираторными вирусами и характеризуется развитием гранулематозного воспаления в щитовидной железе, обусловленного, возможно, разрушением фолликулов. В цитоплазме многоядерных гигантских клеток при этом заболевании обнаруживают элементы коллоида.

Любые структурные нарушения щитовидной железы, сопровождающиеся уменьшением выделения ее гормонов, приводят к гипотиреозидизму. Гипофункция щитовидной железы в раннем детском возрасте, чаще обусловленная врожденными ее нарушениями (аплазия, гипоплазия или эктопия), является причиной *кретинизма* (умственное недоразвитие, нарушение обмена гликопротеидов, отставание в физическом развитии). Гипофункция щитовидной железы у подростков и взрослых проявляется *микседемой (слизистый отек)*. У больных микседемой в соединительной ткани происходит накопление гликозамингликанов, что приводит к ослизнению тканей. Коллагеновые волокна соединительной ткани замещаются слизеподобной массой. Строма органов, жировая клетчатка, хрящ становятся слизеподобными, полупрозрачными, их клетки принимают звездчатую, отростчатую форму. В веществе головного мозга больных обнаруживают мелкие кальцификаты.

Гипотиреозидизм у подростков и взрослых является аутоиммунным в 15–60% случаев. Предполагают, что причиной заболевания служит блокирование аутоантителами рецепторов тиреотропного гормона клеток фолликулов щитовидной железы. Гипотиреозидизм также развивается после хирургического удаления значительной части щитовидной железы при лечении ее опухолей или опухолеподобных процессов.

После аварии на Чернобыльской АЭС в Республике Беларусь отмечено учащение случаев рака щитовидной железы как у взрослых, так и у детей. Наиболее частой формой рака щитовидной железы является папиллярный рак, реже – фолликулярный рак. Встречаются и другие формы (медуллярный и анапластический раки).

Опухоли щитовидной железы, согласно классификации ВОЗ, подразделяются на эпителиальные (аденомы и раки) и неэпителиальные

(ангиомы, липомы, лейомиомы), злокачественные лимфомы, смешанноклеточные опухоли (параганглиомы, тератомы и тератобластомы, вторичные и неклассифицируемые опухоли).

16.4. Болезни околощитовидных желез

При удалении паращитовидных желез у больных развиваются гипокальциемия, тетания и судороги. Заболевание опасно для жизни и может без коррекции закончиться летальным исходом.

При гиперпластических и опухолевых процессах паращитовидной железы возникает гиперкальциемия – основной признак гиперпаратиреозидизма.

Основной причиной этого симптома являются аденомы паращитовидных желез. Чаще опухоль развивается в нижней паре желез. Аденоме необходимо дифференцировать с гиперплазией желез, которая затрагивает все паращитовидные железы. Все опухоли паращитовидных желез (аденомы и раки) приводят к развитию паратиреоидной остеодистрофии (болезнь Реклингхаузена), которой чаще болеют женщины 40–50 лет. Большое количество выделяемого паратгормона приводит к вымыванию кальция и фосфора из костей. Вследствие деминерализации костей в крови больных нарастает гиперкальциемия. Преимущественно в эндостальных участках костей появляются очаги лакунарного рассасывания костной ткани, замещение ее соединительной тканью. Описанные морфологические изменения костей являются причиной множественных патологических переломов. Чаще всего переломы возникают в костях, подверженных физическим нагрузкам (конечности, позвоночник, ребра).

Наряду с этим во многих органах (легкие, миокард, почки, желудок, артерии) появляются очаги метастатического обызвествления.

16.5. Болезни поджелудочной железы

В поджелудочной железе могут развиваться опухоли из клеток островков Лангерганса, которые могут быть доброкачественными и злокачественными. Они бывают функционально активными. Среди функционирующих *аденом* выделяют: инсулинпродуцирующую, гастринпродуцирующую, випому и глюкагоному.

Инсулинпродуцирующая аденома (инсулома) развивается из β -клеток и чаще располагается в дистальных 2/3 частях поджелудочной железы. Вследствие продукции большого количества инсулина у больных развиваются гипогликемия, головокружение, слабость. Болезнь может

закончиться комой; 50% аденом имеет доброкачественный характер. Микроскопически опухоль состоит из клеток, похожих на клетки островков. Обычно в центре опухолевого узла могут развиваться дистрофические изменения, некрозы, кровоизлияния. Иногда инсулома может озлокачествляться.

Гастринпродуцирующая опухоль (гастринома) возникает как в поджелудочной железе, так и в стенке двенадцатиперстной кишки и сопровождается развитием синдрома Золлингера – Эллисона. В этом случае под воздействием гастрина происходит гиперплазия париетальных клеток желудка с гиперпродукцией соляной кислоты, количество которой увеличивается в 20 раз. Морфологические синдром Золлингера – Эллисона характеризуется образованием в желудке множественных пептических язв. Большая часть гастрином является злокачественными опухолями.

Випома – опухоль, продуцирующая вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), гиперпродукция которого опухолевыми клетками вызывает синдром водной диареи. В организме больных нарастают гипокалиемия и ахлоргидрия; 80% випом являются злокачественными.

Глюкагонома – опухоль, возникающая из α -клеток островков Лангерганса и чаще носящая злокачественный характер. У больных развивается своеобразный синдром, включающий сахарный диабет, некрозы кожи, стоматит и анемию.

16.5.1. Сахарный диабет

Уменьшение количества или снижение функции β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы проявляется **сахарным диабетом (*diabetes mellitus*)**. Основным проявлением болезни, вследствие недостатка выработки инсулина, является увеличение количества глюкозы в сыворотке крови – гипергликемия. При больших показателях гипергликемии глюкоза определяется в моче – глюкозурия. В настоящее время около 2% населения Земного шара больны сахарным диабетом, что связано с относительной или абсолютной недостаточностью инсулина. По данным ВОЗ, во всем мире сахарным диабетом страдают более 100 млн человек. В экономически развитых странах это заболевание ежегодно увеличивается на 6–10%.

Согласно этиологической классификации диабета, одобренной ВОЗ, выделяют следующие формы:

1) сахарный диабет I типа (деструкция β -клеток с абсолютным дефицитом инсулина): а) иммуноопосредованный, или аутоиммунный, диабет; б) идиопатический диабет;

2) сахарный диабет II типа: а) преимущественная резистентность к инсулину с его относительным дефицитом; б) преимущественно дефект секреции инсулина с резистентностью к нему; в) преимущественно резистентность к инсулину с относительной недостаточностью гормона; г) преимущественно дефект синтеза инсулина с резистентностью к гормону или без нее;

3) другие специфические типы диабета: а) врожденные дефекты β -клеток; б) генетические дефекты действия инсулина; в) болезни экзокринной части поджелудочной железы; г) эндокринопатии; д) диабет, индуцированный лекарствами (ятрогенный) и химическими веществами; е) инфекции и диабет; ж) необычные формы иммуноопосредованного диабета; з) другие генетические синдромы, которые сочетаются с диабетом;

4) диабет беременных.

Как нозологическую форму рассматривают лишь диабет I типа (инсулинзависимый) и II типа (инсулиннезависимый).

При иммунном диабете I типа происходит деструкция β -клеток клетками иммунной системы. При этом в крови больных определяются антитела к глутаматдекарбоксилазе, которая является маркером β -клеток непосредственно к клеткам островков или инсулину. Сахарный диабет I типа обычно развивается в детском возрасте и у молодых людей. Пик заболеваемости приходится на 10–12 лет. Заболеваний всегда связано с тканевыми антигенами HLA2RH, HLADR3 и другими аутоиммунными болезнями.

В этиологии сахарного диабета II типа может иметь значение генетически обусловленное изменение количества и функции β -клеток, ведущее к снижению синтеза инсулина, продукции аномального инсулина, нарушению превращения проинсулина в инсулин. Кроме того, могут влиять и факторы внешней среды – вирусы (эндемический паротит, краснуха, Коксаки-инфекция, герпетическая инфекция, вирусный гепатит), повышение активности адренергической нервной системы. Риск развития сахарного диабета II типа увеличивается в 2 раза при ожирении 1-й степени, в 5 – при ожирении 2-й степени и в 10 раз – при ожирении 3-й степени. Имеются данные о том, что недостаточное питание во время беременности может являться причиной неполноценного становления эндокринной функции поджелудочной железы у плода и в последующем приводить к развитию сахарного диабета.

Диабет II типа часто возникает у пожилых людей, нередко страдающих атеросклерозом. Он обусловлен снижением рецепторной активности β -клеток и инсулинзависимых клеток тканей. Для него характерно появление обменных антиинсулярных факторов.

Известно, что резистенция к инсулину является физиологическим феноменом и что чувствительность к инсулину у клеток разных тканей

существенно отличается. Только два вида клеток – миоциты и адипоциты синтезируют и выставляют на мембрану инсулинзависимые переносчики глюкозы – GLUT-4.

Недостаток инсулина вызывает нарушение синтеза гликогена, повышается содержание глюкозы в крови (гипергликемия), появляется глюкоза в моче (глюкозурия), так как максимальная концентрация глюкозы в крови, при которой она реабсорбируется почками, полностью составляет 10–11 ммоль/л. Кроме этого снижается почечный порог выведения глюкозы в результате нарушения реабсорбции и превращения в эпителии канальцев в глюкозо-6-фосфат.

В связи с усиленным распадом жиров и белков и появлением недоокисленных продуктов их распада возникают гиперлипидемия (холестеринемия), ацетонемия и кетонемия. Гиперкетонемия способствует возникновению ацидоза и вызывает интоксикацию организма.

Макроскопически поджелудочная железа часто уменьшена в размерах (атрофирована), склерозирована с участками ожирения (липоматоза). Островки гиалинизированы и склерозированы, могут быть подвергнуты кистозному перерождению.

Количество и размеры островков Лангерганса и β -клеток уменьшены. При сахарном диабете I типа в островках Лангерганса развивается воспаление (инсулит), нарастают процессы атрофии и склероза. При сахарном диабете II типа воспалительный процесс в островках не развивается, гибель β -клеток не так выражена. Атрофический и склеротический процесс носит очаговый характер, происходит отложение амилоидных масс.

В печени у больных развивается морфологическая картина жировой дистрофии, количество гликогена в гепатоцитах резко уменьшено, но в ядрах этих клеток определяется гликоген, который придает им светлый тон («дырявые ядра»). Вследствие глюкозурии происходит накопление гликогена в эпителии канальцев почек.

Для сахарного диабета характерно развитие признаков макро- и микроангиопатии. Макроангиопатия проявляется усилением атеросклеротического процесса в сосудах эластического и мышечно-эластического типа, так как дефицит инсулина способствует увеличению количества липопротеидов низкой плотности.

Микроангиопатия проявляется склерозом и гиалинозом мелких артерий и артериол, других сосудов МЦР и носит диффузный характер. При этом наблюдаются плазморагическое пропитывание стенки сосуда с повреждением базальной мембраны, эндотелия, пролиферация эндотелия и перителлия. Завершается процесс склерозом и гиалинозом стенки сосудов, появляется характерный для сахарного диабета липогиалин.

Повреждения сосудистой стенки являются «расплатой» микроциркуляторного русла за попытку вывести недоокисленные продукты за пределы сосудистой стенки. Таким образом, микроангиопатия при сахарном диабете имеет генерализованный характер: микрососуды повреждаются в почках, сетчатке глаз, скелетных мышцах, коже, слизистых оболочках, поджелудочной железе, головном мозге, периферической нервной системе.

Большое значение микроангиопатия имеет в почках и проявляется диабетическим гломерулонефритом и гломерулосклерозом. В его основе лежит пролиферация мезангиальных клеток и образование ими большого количества мембраноподобного вещества в ответ на отложение в мезангиуме мукополисахаридов. Диабетический гломерулосклероз сопровождается развитием синдрома Киммельстила – Уилсона, который клинически проявляется отеками, протеинурией, артериальной гипертензией, высокой гипергликемией с прекращением глюкозурии. Кроме пролиферативных в клубочке могут быть экссудативные изменения, которые проявляются образованием «фибриновых шапочек» на капиллярных петлях и «капсульной капли» (рис. 117 на цв. вкл.). В канальцах наибольшие изменения определяются в узком сегменте нефрона, где происходит полимеризация глюкозы в гликоген (гликогеновая инфильтрация эпителия).

Для диабетической ангиопатии характерны: липогранулемы в сосудах легких, инфильтрация липидами гистиомакрофагальной системы (селезенка, лимфатические узлы, печень) и кожи (ксантомагроз).

Диабетическая нейропатия включает следующие клинические синдромы: радикулопатию, полинейропатию, амиотрофию, вегетативную нейропатию и энцефалопатию, которые обусловлены демиелинизацией в задних корешках и канатиках спинного мозга и дегенеративными изменениями нейронов.

Наиболее частыми осложнениями сахарного диабета являются: диабетическая кома, диабетическая нефропатия, инфекции (пиодермия, фурункулез, сепсис, обострение туберкулеза). Указанные осложнения часто являются причинами смерти. Осложнением болезни может явиться слепота в результате микроангиопатии (ретинопатия).

Смерть больных сахарным диабетом может наступить от гипергликемической или гипогликемической комы, осложнений, связанных с артериальной гипертензией (инфаркт миокарда, инсульты, гангрена конечностей), почечной недостаточности, которая может быть острой при папиллонекрозе и хронической при гломерулосклерозе, гиперосмолярной комы, которая у больных сахарным диабетом чаще развивается на фоне пиелонефрита.

16.6. Множественная эндокринная неоплазия

Для желез внутренней секреции характерно развитие *множественной эндокринной неоплазии (МЭН)*, проявляющейся возникновением процессов гиперплазии или опухолей более чем в одной эндокринной железе. Чаще всего она является наследственной, обычно аутосомно-доминантной. Различают три варианта этого заболевания: МЭН 1 (синдром Вермера) – множественные аденомы паращитовидной и поджелудочной желез; МЭН 2а (синдром Сиппла) – медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитом надпочечника, аденомы паращитовидных желез; МЭН 3 (синдром МЭН 2б) – медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитом надпочечника и невромы (или ганглионевромы) полости рта, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, век (синдром слизистой невромы). Для больных характерен морфаноподобный вид и гиперплазия паращитовидных желез.

ГЛАВА 17. БОЛЕЗНИ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

17.1. Остеомиелит

Остеомиелит (от греч. *osteon* – кость, *myelos* – мозг) – воспаление костного мозга, распространяющееся на костную ткань и надкостницу. По характеру течения остеомиелит бывает острый и хронический. Инфекция может попадать в костный мозг гематогенным путем (первичный остеомиелит) или же с окружающих тканей при травмах (вторичный).

Этиология. Причиной развития остеомиелита являются гноеродные бактерии: гемолитический стафилококк, стрептококки, пневмококки, гонококки, реже – грибы. Источником гематогенного распространения инфекции может явиться любой воспалительный очаг в организме.

Патологическая анатомия. Острый гематогенный остеомиелит чаще развивается у детей, реже – у взрослых. Различают два вида: местный (очаговый) и генерализованный (септикопиемический). Воспалительный процесс в костном мозге имеет флегмонозный, реже – серозный характер. Гнойный процесс распространяется по костному мозгу и гаверсовым каналам и сопровождается некрозами костного мозга и костной ткани. В экссудате – скопления микроорганизмов. В сосудах – тромбы с большим количеством нейтрофилов. В итоге может сформироваться поднадкостничный абсцесс.

Макроскопически – надкостница отечная, пропитана гноем. Кортикальная пластинка кости тусклая, серо-красного цвета, костный мозг диффузно пропитан гноем или же в нем определяются абсцессы.

Хронический остеомиелит обычно возникает в исходе острого процесса. Для него характерно образование костных секвестров, вокруг которых развивается грануляционная ткань и соединительнотканная капсула. В ряде случаев секвестры располагаются в гнойном экссудате. В таких случаях возникают длительно не заживающие свищевые ходы. При хроническом течении болезни в периосте и костномозговом канале происходит костеобразование. Кости деформируются, становятся толстыми. Костномозговой канал может полностью облитерироваться.

Образование в кости гнойной полости с гладкими стенками носит название абсцесса Броди. Заболевание чаще развивается у детей и носит хронический характер. Стенки полости выстланы изнутри грануляциями и снаружи представлены соединительнотканной капсулой. Чаще всего процесс локализуется в метафизах длинных костей и в ключице. В грануляционной ткани располагается большое количество плазмочи- тов и эозинофилов.

О с л о ж н е н и я. Спонтанные патологические переломы костей, кровотечения из свищей, сепсис, при длительном течении болезни – вторичный амилоидоз.

17.2. Паратиреоидная остеодистрофия

Паратиреоидная остеодистрофия (болезнь Реклингхаузена, первичный гиперпаратиреоз) – заболевание, характеризующееся выраженной остеокластической резорбцией костной ткани с последующим замещением ее плотной соединительной тканью. Болезнь чаще встречается у женщин в возрасте 40–50 лет.

Этиология и патогенез. В основе заболевания лежит гиперфункция паращитовидных желез, которая в 80% случаев обусловлена их аденомой. Продукция большого количества паратгормона приводит к усиленной мобилизации кальция и фосфора из костей и развитию гиперкальциемии (основного фактора метастатического обызвествления). При этом в костной ткани активизируются остеокласты, появляются очаги лакунарного рассасывания кости, развивается распространенный остеопороз.

Патологическая анатомия. Кости становятся мягкими, легко режутся ножом, при механической нагрузке подвергаются деформации. В местах размножения остеокластов появляются опухолевидные образования в диафизах длинных костей, в ребрах, челюстях, которые на разрезе имеют пестрый вид – «бурая опухоль гиперпаратиреоза».

Эти образования микроскопически представлены многоядерными остеокластоподобными клетками, фибробластами, макрофагами, старыми и свежими кровоизлияниями с большим количеством гемосидерина.

О с л о ж н е н и я. Патологические переломы, известковые метастазы в органах, прогрессирующая кахексия. Смерть больных чаще обусловлена поражением почек в виде нефрокальциноза, калькулезного пиелонефрита с развитием уремии.

17.3. Фиброзная дисплазия

Фиброзная дисплазия (фиброзная остеодисплазия, болезнь Лихтенштейна – Брайцева) – заболевание, при котором происходит замещение костной ткани фиброзной тканью.

Этиология и патогенез. Изучены недостаточно. Не исключается роль наследственных факторов, которые регулируют развитие остеогенной мезенхимы. Болезнь обычно развивается в детском возрасте и чаще встречается у женщин. Патологический процесс может локализоваться в одной кости (монооссальная форма) или нескольких костях, обычно на одной половине тела (полиоссальная форма). Полиоссальная форма болезни может сочетаться с преждевременным половым созреванием и наличием на коже пигментных пятен типа «кофе с молоком» – синдром Олбрайта. Эта форма чаще встречается у детей, сопровождается деформацией скелета и склонностью к патологическим переломам.

Патологическая анатомия. Патологический процесс может затрагивать как небольшую часть кости, так и всю кость. При монооссальной форме чаще поражаются ребра и длинные кости, реже – лопатка и кости черепа. При полиоссальной – свыше 50% костей скелета. Макроскопически пораженная кость деформирована со вздутиями, на распиле – с очагами бело-серого цвета с красными вкраплениями. В местах вздутий кортикальная пластинка истончена. Микроскопически очаги фиброзной дисплазии представлены волокнистой фиброзной тканью, среди которой располагаются примитивные, слабо обызвествленные костные балочки. Местами могут встречаться очаги миксоматоза, кисты, скопления остеокластов и ксантомных клеток. В отдельных случаях формируются очаги, напоминающие цементомы, участки хрящевой ткани.

О с л о ж н е н и я. Деформация скелета, патологические переломы, в редких случаях озлокачествление в виде остеогенной саркомы.

17.4. Болезнь Педжета

Болезнь Педжета (деформирующий остоз) характеризуется патологической перестройкой костной ткани в результате нарушения равновесия между остеобластическим костеобразованием и резорбцией кости остеокластами, вследствие чего она утолщается и приобретает необычную мозаичную структуру. Заболевание было выделено как нозологическая форма в 1877 г. Е. Padgett под названием «деформирующий остит».

Этиология. Неясна, существует мнение, что болезнь Педжета – медленная вирусная инфекция, вызываемая дефектными парамиксовирусами. Одной из значимых вирусных инфекций является корь. Также не исключается роль наследственной предрасположенности. В некоторой степени болезнь носит семейный характер. Доминантный, рецессивный типы наследования и семейные формы выявляются с частотой от 1,1% до 30% и характеризуются более тяжелым клиническим течением.

Болезнь наиболее распространена в странах Западной Европы, Австралии и США, где поражает от 1% до 4% пожилых людей. Реже встречается в других странах. Заболевание затрагивает не только лиц зрелого и пожилого возраста, но и молодых (моложе 40 лет примерно в 10% случаев). Несколько чаще болеют мужчины.

Патогенез. В основе патогенеза болезни лежит ускоренное остеокластическое рассасывание костной ткани, сопровождающееся усиленным костеобразованием в тех же участках. Вновь образованные костные структуры хаотичны и афункциональны. В костях, пораженных при болезни Педжета, нарушается процесс «ремоделирования» (постоянное разрушение и восстановление костной ткани в нормальных условиях). Патологическое ремоделирование костной ткани характеризуется значительным увеличением таких биохимических показателей, как активность общей щелочной фосфатазы сыворотки крови и ее костного изофермента (ЩФ), экскреции дезоксипиридинолина и пиридинолина, суточной экскреции 4-гидроксипролина с мочой.

Патологическая анатомия. При болезни Педжета могут поражаться любые отделы скелета, но преимущественно страдают кости таза, позвоночник, бедренная и большеберцовая кости, а также череп и плечевая кость. Поражение черепа является типичным для этой болезни. Считается, что в патологический процесс чаще вовлечены несколько костей (полиоссальная форма). Монооссальная форма, при которой поражается одна кость, часто характеризуется скрытым течением, частота которого достигает 90%. Морфологическая картина заболевания зависит от стадии.

Клинико-анатомически выделяют три стадии болезни: 1) начальную, или стадию разрежения; 2) промежуточную, или стадию уплотнения; 3) стадию стабилизации, или груботрабекулярной перестройки.

Начальная стадия характеризуется преобладанием процессов активной резорбции костной ткани. В промежуточной стадии отмечается сочетание признаков выраженной остеокластической резорбции и активного костеобразования. Компактная костная ткань спонгиозируется. Поверхность костных трабекул содержит многочисленные лакуны резорбции с остеокластами, имеющими большое количество ядер. Межбалочные пространства заполнены хорошевоаскуляризованной, богатой клеточными элементами клеточно-волокнистой тканью. Костеобразование происходит как путем формирования новых костных балок, так и за счет аппозиционного роста на предсуществующей кости. Многочисленные беспорядочно расположенные линии склеивания формируют характерный мозаичный рисунок.

Промежуточная стадия характеризуется груботрабекулярной перестройкой костной структуры. В заключительной стадии нарастают деформации, патологические изменения костной структуры. Гетеротопические оссификаты постепенно становятся плотными и массивными.

В стадии стабилизации происходит значительное ослабление резорбции и новообразования костной ткани. Уменьшается количество сосудистых и клеточных элементов. Сохраняется характерный мозаичный рисунок. В конечной стадии ведущей становится картина выраженной груботрабекулярной перестройки, сочетающейся с хлопьевидными участками склероза и кистовидными разрежениями.

Для *длинных костей нижних конечностей* характерна саблевидно-варусная деформация. По мере распространения патологического процесса по длиннику кости (со скоростью 0,5–3 см в год) первоначально вовлеченный кортикальный слой разволокняется. Реже истончение кортикального слоя сопровождается расширением костномозгового канала и увеличением диаметра диафизарного отдела. В губчатой костной ткани формируются утолщенные, грубые трабекулы, расположенные преимущественно по ходу силовых линий. Зоны их скопления чередуются с участками крупнокистозной перестройки. В этой стадии начинают развиваться осевые деформации пораженных отделов длинных костей.

Поражение *костей свода черепа* начинается с формирования зоны изолированного остеолита диаметром несколько сантиметров, с четкими, фестончатыми контурами, который распространяется вширь, занимая значительные участки свода черепа, тогда как в ее центре формируются бесструктурные участки уплотненной кости. Свод черепа утолщается, приобретает бугристую поверхность, толщина его увеличивается до 1,5–2 см, иногда до 5 см.

Пораженные *позвонки* уплощаются, одновременно увеличиваясь в поперечнике, сглаживается их талия. Наиболее разрежена и кистовидно изменена структура внутренних отделов их тел, тогда как уплотне-

ние затрагивает периферические отделы. Кифосколиотическая деформация позвоночника формируется в случаях множественной локализации заболевания. При поражении расположенных рядом позвонков оссифицируется передняя продольная связка, по боковой поверхности тел позвонков появляются массивные остеофиты, что превращает их в единый конгломерат. Утолщение и деформация дужек и отростков позвонков, увеличение переднезадних размеров их тел во многих случаях ведет к сужению и деформациям позвоночного канала.

О с л о ж н е н и я. Наиболее часто возникают выраженные деформации пораженных костей, вторичные деформирующие артрозы смежных с ними суставов, патологические переломы. Поражение позвонков может привести к компрессионному спинальному синдрому, сосудистой миелопатии, корешковой симптоматике. Поражение костей черепа также может вести к серьезным неврологическим осложнениям из-за сдавления черепных нервов и уменьшения внутрочерепного объема.

Самым грозным осложнением является малигнизация, частота которой составляет примерно 1–10%: остеогенная саркома, реже – фибросаркома. Опухоли быстро метастазируют в легкие, другие кости.

17.5. Остеопетроз

Остеопетроз (мраморная болезнь) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся триадой клинико-морфологических признаков: повышенной плотностью и ломкостью костей, анемией.

Этиология и патогенез. Известна доминантно наследуемая форма болезни Альберс – Шенберга (поздняя) и рецессивная – злокачественная (ранняя форма). Заболевание характеризуется усиленной продукцией неполноценной костной ткани, которая полностью вытесняет костномозговые пространства. Злокачественная форма обычно развивается в раннем детском возрасте и часто заканчивается летальным исходом. Поздняя форма протекает более доброкачественно.

П а т о л о г и ч е с к а я а н а т о м и я. При ранней форме болезни имеют место множественные поражения костей с характерными изменениями лица (широкое лицо, вдавленный корень носа, губы толстые, ноздри развернуты). Больные обычно маленького роста. Кроме того, развиваются гидроцефалия, геморрагический диатез, чрезмерное оволосение. При поздней форме поражение ограничено несколькими костями и в ряде случаев может протекать бессимптомно.

Кости становятся тяжелыми, распиливаются с трудом. Костномозговой канал резко сужен или полностью облитерирован. На месте губчатой костной ткани появляется плотная однородная костная ткань, напо-

минающая мрамор. Разрастания костной ткани приводят к сужению существующих костных каналов и сдавлению нервов.

Микроскопически отмечаются беспорядочные, плотно расположенные нагромождения костной ткани, в которой остеоны отсутствуют. Кость теряет свое функциональное значение и прочность при механических нагрузках. Разрастания на месте костномозговых пространств имеют пластинчатый характер и чередуются с участками эмбриональной грубоволокнистой кости. В участках продолжающегося костеобразования обнаруживаются скопления остеобластов. Остеокласты практически отсутствуют.

Осложнения. Патологические переломы. В местах переломов возможно развитие остеомиелита. При злокачественной форме возможен летальный исход от анемии, пневмонии, сепсиса.

17.6. Остеоартроз

Остеоартроз – заболевание суставов, в основе которого лежат дистрофические процессы суставного хряща. Наиболее часто поражаются суставы нижних конечностей: коленные, тазобедренные, голеностопные. Реже поражаются суставы верхних конечностей. Различают первичный (идиопатический) и вторичный (приобретенный) остеоартроз.

Этиология и патогенез. В развитии первичного остеоартроза особое значение имеют генетически детерминированные нарушения метаболизма матрикса суставного хряща. Приобретенный остеоартроз обычно развивается в результате механических травм.

Патологическая анатомия. В развитии болезни различают три клинико-анатомических стадии. В 1-й стадии отмечается сужение суставной щели, однако суставной хрящ сохраняет свою структуру. В его поверхностных отделах уменьшается количество гликозаминогликанов. Во 2-й стадии сужение суставной щели увеличивается, в поверхностных отделах суставных хрящей появляются узурсы и бугры, формируются костные разрастания – остеофиты. Содержание гликозаминогликанов уменьшается на всем протяжении хряща. По краям узур скапливаются хондроциты с пикнотичными ядрами. Процесс постепенно переходит на подлежащую костную ткань. В 3-й стадии поверхностная зона и часть промежуточной зоны разрушаются, узурсы становятся глубокими, развивается субхондриальный склероз. Повреждения хрящей сопровождаются формированием синовита разной степени выраженности с последующим развитием склероза. Итогом болезни являются постоянные суставные боли и недостаточность суставов.

17.7. Миопатии

Миопатии (от греч. *mys* – мышца, *pathos* – страдание, болезнь) – нервно-мышечные заболевания, характеризующиеся прогрессирующим развитием первичного дистрофического или вторичного (денервационного) атрофического процесса в скелетной мускулатуре, сопровождающиеся мышечной слабостью и двигательными нарушениями. К миопатиям относят как наследственные нервно-мышечные заболевания, так и разнообразные нервно-мышечные синдромы (вторичные) при ряде соматических и неврологических болезней.

Воспалительные миопатии представлены миозитами, в основе которых лежат разнообразные причины: аутоиммунные процессы (например, при ревматических болезнях), инфекции (вирусы, бактерии), паразиты и др. Основой морфологической диагностики является воспалительный инфильтрат.

Наследственные миопатии подразделяют на мышечные дистрофии, характеризующиеся первичным поражением мышц, и амиотрофии (нейрогенные), вызванные денервацией мышц вследствие поражения центральной (мотонейронов спинного мозга) или периферической нервной системы.

Вторичные миопатии развиваются вследствие денервации мышечной ткани при различных заболеваниях и интоксикациях. Среди них различают лекарственные, алкогольные миопатии, миопатии при эндокринных и ревматических заболеваниях и нарушениях обмена веществ. Существует большое количество миопатий, отличающихся возрастом дебюта заболевания, тяжестью течения и преимущественным поражением тех или иных групп мышц.

Для миопатий характерны общие морфологические признаки в виде некрозов и регенерации отдельных мышечных волокон, их атрофии и гипертрофии, увеличения количества центрально расположенных ядер, расщепления волокон, фиброза эндомизия и замещения мышечных волокон жировой клетчаткой.

Мышечные дистрофии представлены различными первичными наследственными заболеваниями. Их называют первичными потому, что нет морфологических изменений в спинном мозге и в периферических нервах. Наиболее важными из них являются миодистрофии Дюшенна, Беккера, Эрба и Лейдена.

Миодистрофия Дюшенна – одно из самых частых мышечных заболеваний. Передается по X-сцепленному рецессивному типу и наблюдается только у мальчиков, которые наследуют патологический ген от матери. Проявляется в возрасте 3–5 лет отставанием в моторном развитии, нарастающей слабостью мышц тазового пояса и бедер, в дальней-

шем – мышц плечевого пояса и спины, дыхательных мышц. Часто отмечаются усиление поясничного лордоза, мышечные контрактуры, уплотнение и псевдогипертрофия икроножных мышц.

Морфологические изменения зависят от длительности болезни. Кроме общих морфологических изменений характерным признаком заболевания является гиалиноз мышечных волокон. Мышечные волокна увеличены, имеют округлую форму. На гистологических препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином, они имеют стекловидный однородный вид. Важным морфологическим признаком также являются группы мелких регенерирующих волокон с характерной базофилией саркоплазмы. К 10-летнему возрасту большинство больных утрачивают способность к самостоятельному передвижению.

Практически у всех больных выявляются признаки кардиомиопатии, снижение интеллекта, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта. Больные погибают к 20–30 годам от легочной инфекции, дыхательной или сердечной недостаточности.

Миодистрофия Беккера также передается по X-сцепленному рецессивному типу, но протекает более доброкачественно, чем болезнь Дюшенна. Способность к самостоятельному передвижению утрачивается к 20–50 годам. Возможны псевдогипертрофии и контрактуры, но интеллект остается нормальным, поражение сердца выражено в меньшей степени.

Миодистрофия Эрба развивается в период полового созревания (юношеская форма), имеет аутосомно-доминантный тип наследования и характеризуется поражением мышц груди и плечевого пояса, реже – мышц лица. В отдельных случаях процесс распространяется на мышцы спины и конечностей.

Миодистрофия Лейдена начинается с поражения мышц тазового пояса и бедер и распространяется на мышцы туловища и конечностей. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Обычно начинается в детском возрасте, течение быстрое, но более благоприятное, чем при миодистрофии Дюшенна.

Смерть больных при тяжелом течении миодистрофий обычно наступает от бронхопневмоний различной этиологии.

17.8. Миастения

Миастения (*myasthenia gravis*, от греч. *myos* – мышца и *asthenia* – бессилие, слабость) – органоспецифическое аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся патологической быстрой утомляемостью поперечно-полосатых мышц. Впервые было описано Т. Уиллисом в 1672 г. В 1960 г. при миастении были выделены антитела,

которые чаще обнаруживаются в мышечной ткани и вилочковой железе. Окончательно аутоиммунное происхождение болезни было доказано в эксперименте (Патрик и Линдстром). В последние годы отмечается рост заболеваемости миастенией (распространенность составляет приблизительно 5–10 человек на 100 000 населения).

Этиология и патогенез. Миастения является классическим аутоиммунным заболеванием человека, бывает как врожденной, так и приобретенной. Причиной врожденной миастении являются мутации в генах различных белков, отвечающих за построение и работу нервно-мышечных синапсов. В синапсах (в частности, в концевых пластинках нервно-мышечных синапсов) ацетилхолинэстераза присутствует в виде тетрамера изоформы Т, присоединенного к коллагеноподобному белку, который кодируется отдельным геном COLQ. Мутация этого гена является одной из наиболее распространенных причин наследственной миастении. Другой распространенной причиной миастении являются различные мутации субъединиц никотинового рецептора ацетилхолина. Провоцирующим фактором может являться стресс, перенесенная ОРВИ. Нарушение функции иммунной системы организма ведет к образованию антител против собственных клеток организма – против ацетилхолиновых рецепторов постсинаптической мембраны нервно-мышечных соединений (синапсов). По наследству аутоиммунная миастения не передается. Вилочковая железа играет большое значение в патогенезе миастении. У 40% больных генерализованной миастенией имеет место тимомегалия, у 10–15% больных – опухоли вилочковой железы, хирургическое удаление которых имеет лечебный эффект.

Патологическая анатомия. Заболевание может начинаться в любом возрасте, однако наибольший пик заболеваемости встречается среди молодых женщин 20–40 лет. Часто поражаются мышцы век, появляется птоз, который варьирует по степени выраженности в течение дня; поражаются жевательные мышцы, нарушается глотание, изменяется походка. При распространении слабости на мышцы конечностей (генерализованная форма миастении), как правило, больше страдают мышцы проксимальных отделов конечностей, нередко поражаются мышцы шеи. Один из наиболее тяжелых симптомов миастении – слабость дыхательных мышц. При миастении может наблюдаться острое ухудшение состояния – миастенический криз, проявляющийся генерализованной мышечной слабостью, выраженной дисфагией, дисфонией, дизартрией, дыхательными нарушениями.

Микроскопическое исследование мышечных биоптатов выявляет атрофию мышечных волокон II типа, между которыми можно обнаружить небольшие группы лимфоцитов; ЭМ-исследование выявляет

нарушение большинства двигательных концевых пластинок. Эти нарушения представлены расширенными пролиферирующими окончаниями либо удлинненными окончаниями с уменьшением количества ветвей по их сторонам. Часто отмечается повышенное количество коллатеральных веточек терминального дерева концевой пластинки.

Смерть больных может наступить от дыхательной недостаточности, особенно во время миастенического криза. Мелкоклеточный рак легкого и другие злокачественные опухоли могут сопровождаться развитием миастенического синдрома, получившего название синдрома Ламберта – Итона.

ГЛАВА 18. БОЛЕЗНИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Болезни нервной системы чрезвычайно разнообразны и могут являться как самостоятельными нозологическими формами, так и проявлениями различных заболеваний. Их можно условно разделить на воспалительные (обусловленные инфекционными агентами), демиелинизирующие, при которых происходит разрушение миелиновых оболочек, дистрофические (дегенеративные) болезни, обусловленные нарушениями обмена белков, жиров и углеводов, при которых основными клиническими проявлениями являются деменция, прионные болезни, опухоли.

18.1. Воспалительные заболевания ЦНС

В эту группу заболеваний входят абсцессы, менингиты, менингоэнцефалиты и энцефалиты, вызванные различными инфекционными агентами, такими как простейшие, грибы, бактерии и вирусы.

Абсцесс головного мозга (см. рис. 33) возникает вследствие микробной или паразитарной эмболии (например, амёб) при различных инфекциях.

Менингит – воспаление мозговых оболочек (пахименингит – воспаление твердой мозговой оболочки, лептоменингит – мягкой мозговой оболочки), *энцефалит* – воспаление вещества головного мозга, *миелит* – воспаление спинного мозга. По течению они бывают острыми и хроническими, по характеру воспаления острые менингиты бывают серозными, гнойными (рис. 118 на цв. вкл.), фибринозно-гнойными.

Как и другие поражения ЦНС, болезни этой группы могут являться самостоятельными нозологическими формами (менингококковый менингит, весенне-летний клещевой энцефалит, герпетический менингоэнцефалит) и быть проявлениями и осложнениями различных инфекционных заболеваний (сыпной тиф, сепсис, генерализованные инфекции).

Менингококковый гнойный лептоменингит является одной из форм менингококковой инфекции наряду с менингококковым назофарингитом и менингококкциемией. Возбудитель заболевания – менингококк. Морфологически заболевание характеризуется выраженным гнойным воспалением, при котором гнойный экссудат в виде шапочки покрывает полушария головного мозга. Осложнением болезни является развитие обструктивной внутренней гидроцефалии.

18.1.1. Клещевой энцефалит

Весенне-летний клещевой энцефалит вызывается РНК-содержащими вирусами, которые относятся к арбовирусам.

Заражение трансмиссивное (через иксодовых клещей, которые являются основным резервуаром вируса), реже заражение происходит алиментарно при употреблении сырого молока. Заболевание эндемичное, носит природно-очаговый характер. Очаги болезни отмечаются в ряде европейских (западный клещевой энцефалит) и азиатских (восточный клещевой энцефалит) стран, особенно на лесных территориях. Западный вариант клещевого энцефалита, который встречается на территории Беларуси, практически никогда не заканчивается летальным исходом. Восточный клещевой энцефалит протекает более тяжело, так как воспалительный процесс в ЦНС сопровождается выраженным альтеративным компонентом. При заболевании, вызванном западными штаммами вируса, преобладает продуктивная реакция.

Клинически клещевой энцефалит проявляется лихорадкой, нарушениями сознания, стойкими менингеальными симптомами, вялыми параличами или парезами верхних конечностей. По течению выделяют острые и хронические формы.

Макроскопически отмечают полнокровие головного мозга, его отек и набухание, мелкие кровоизлияния и очажки некроза.

При гистологическом исследовании выявляется диффузный менингоэнцефалит с поражением преимущественно серого и в меньшей степени белого вещества. В мягкой мозговой оболочке и вокруг сосудов определяются инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, моноцитов, гистиоцитов и плазмоцитов. Также отмечаются пролиферация клеток глии, дистрофические и некротические изменения нейронов.

18.1.2. Герпетический менингоэнцефалит

Герпетический менингоэнцефалит вызывается ДНК-содержащими вирусами простого герпеса (ВПГ) I и II типов.

Первичное заражение в большинстве случаев происходит воздушно-капельным путем или прямым контактом в раннем детстве, а также трансплацентарно либо во время родов. Сероэпидемиологические исследования показали, что 70–85% детей инфицировано ВПГ, а среди взрослого населения инфицированность ВПГ превышает 90%.

Латентный вирус локализуется в нейронах спинномозговых узлов и в ганглии тройничного нерва, возможно, в нейронах различных отделов головного мозга. Воздействия на организм неблагоприятных факторов, таких как травмы, хирургические операции, различные физические и химические факторы, тяжелые и длительно протекающие инфекции, ведут к изменению иммунной реактивности организма и активации инфекции.

Герпетический менингоэнцефалит может быть как самостоятельным заболеванием, так и протекать в рамках генерализованной вирусной инфекции.

У новорожденных и детей раннего возраста чаще наблюдается генерализованная герпетическая инфекция, а у взрослых – герпетический менингоэнцефалит.

Герпетический менингоэнцефалит может протекать как остро, так и хронически, иногда длительное время с почти полным отсутствием клинических проявлений болезни.

При вскрытии умерших от острого герпетического менингоэнцефалита выявляются признаки неравномерного полнокровия и отека мягкой мозговой оболочки. Иногда встречаются небольшие субарахноидальные кровоизлияния по ходу борозд, отек и набухание мозговой ткани. В отдельных случаях могут обнаруживаться очаги некроза в различных отделах головного мозга (рис. 119 на цв. вкл.).

Микроскопические очаги некроза при остром процессе обнаруживаются практически всегда. Кроме того, выявляются периваскулярные лимфоидные инфильтраты, имеющие вид массивных периваскулярных муфт, иногда – периваскулярные кровоизлияния. Мягкая мозговая оболочка инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими клетками.

Важнейшим морфологическим маркером герпетической инфекции, имеющим основное значение в диагностике болезни, являются внутриядерные герпетические включения I типа (увеличенное в несколько раз гиперхромное ядро) и II типа (увеличенное ядро в виде пакета мелких вакуолей – рис. 120 на цв. вкл.). Наряду с внутриядерными герпетическими включениями при этом заболевании определяются феномены «тутовой ягоды» (вакуолизированное ядро, вокруг которого цитоплазма отсутствует) и «пустого ядра» (ядро клетки увеличено в размерах, ядерная мембрана контурирована на фоне пустого ядра, сморщена). Изменения ядер пораженных клеток обуславливают важнейший диагностический признак герпетической инфекции – их полиморфизм.

При хроническом герпетическом менингоэнцефалите микроскопически обнаруживаются склероз и лимфоидная инфильтрация мягкой мозговой оболочки, периваскулярные инфильтраты и кровоизлияния.

В коре больших полушарий происходит гибель нейронов. В ядрах сохранившихся нейронов и клеток глии – внутриядерные герпетические включения. Преобладают включения II типа. Часто определяется феномен «тутовой ягоды». Могут определяться пролиферация глиальных клеток, признаки очагового или диффузного волокнисто-клеточного глиоза.

Очаги некроза и волокнисто-клеточного глиоза достаточно часто при КТ- и МРТ-исследованиях имитируют опухоль головного мозга (псевдотуморозные формы герпетических менингоэнцефалитов).

Больные умирают от поражения жизненно важных структур головного мозга, отека мозга с вклинением мозжечка и продолговатого мозга в большое затылочное отверстие или генерализации герпетической инфекции с изменениями во всех внутренних органах, полиорганной недостаточностью и ДВС-синдромом.

18.2. Цереброваскулярные болезни

Цереброваскулярные болезни – условно выделенная в связи с социальной значимостью группа заболеваний ЦНС, характеризующаяся острыми нарушениями мозгового кровообращения. Фоном таких нарушений в большинстве случаев является атеросклероз сосудов головного мозга и гипертоническая болезнь, реже – симптоматическая гипертензия и ангиовенозные мальформации.

Выделяют транзиторную ишемию головного мозга и инсульт.

Патологическая анатомия. Морфология транзиторной ишемии представлена обратимыми изменениями: спазм артериол, плазматическое пропитывание их стенок, периваскулярный отек, признаки отека-набухания отдельных групп нервных клеток, незначительные периваскулярные кровоизлияния, на месте которых в дальнейшем появляются небольшие группки гемосидерофагов.

Инсульт (от лат. *insultare* – скакать, англ. *stroke* – удар) – острое местное расстройство мозгового кровообращения с повреждением вещества головного мозга и нарушением его функции. Различают геморрагический и ишемический инсульты.

Геморрагический инсульт в 85% случаев проявляется развитием гематомы мозга, при которой в месте кровоизлияния нервная ткань разрушается, вследствие чего образуется полость, заполненная сгустками крови и размягченной нервной тканью – *красное размягчение головного мозга*. Чаще всего такой очаг локализуется в области подкорковых ядер головного мозга. Размеры его могут значительно варьировать. В ряде

случаев кровоизлияние захватывает все подкорковые ядра и может прорываться в боковые желудочки и заполнять всю вентрикулярную систему. Если больной не умирает, то на месте красного размягчения образуется полость с ржавыми стенками, вследствие образования большого количества гемосидерофагов – киста после красного размягчения.

Реже геморрагический инсульт представлен *геморрагическим пропитыванием нервной ткани*. В этом случае кровь пропитывает участок головного мозга, в котором среди эритроцитов располагаются некробиотически измененные нервные клетки.

При *геморрагическом инфаркте* кровоизлиянию обычно предшествует ишемия участка нервной ткани с последующим кровоизлиянием в ишемизированную ткань. Наиболее частая локализация геморрагического инфаркта – кора больших полушарий.

Ишемический инсульт представлен обычно *ишемическим инфарктом головного мозга*, который может локализоваться в любом отделе головного мозга. Он представлен очагом серого размягчения (рис. 121 на цв. вкл.) – очаг распада нервной ткани, в области которого происходит активация клеток микроглии, которые выполняют роль макрофагов и трансформируются в зернистые шары. В дальнейшем на месте серого размягчения образуется полость с гладкой стенкой – киста после серого размягчения.

Ишемический и геморрагический инсульты – наиболее частая причина смерти больных атеросклерозом и гипертонической болезнью.

18.3. Демиелинизирующие болезни

Заболевания ЦНС, при которых в первую очередь поражаются миелиновые оболочки белого вещества, подразделяются на две большие группы: миелинопатии и демиелинизирующие болезни.

Миелинопатии – это наследственные болезни, обусловленные генетически детерминированными дефектами закладки и развития миелиновых структур. Представлены, в основном, различными видами лейкодистрофий.

Демиелинизирующие болезни – это заболевания, при которых под воздействием повреждающего агента происходит распад правильно сформированного миелина с последующими изменениями защитно-компенсаторного характера.

18.3.1. Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС) среди демиелинизирующих заболеваний занимает одно из первых мест как по распространенности, так и по тяжести поражений и степени инвалидизации. Рассеянный склероз – хро-

ническое демиелинизирующее заболевание ЦНС, характеризующееся появлением очагов распада миелина в различных отделах головного и спинного мозга. Протекает с обострениями и ремиссиями и относится к 1-й группе аутоиммунных заболеваний человека.

Болезнь чаще развивается у молодых людей, обычно в возрасте 25–35 лет, чаще болеют женщины. Рассеянный склероз имеет определенную географическую зависимость, встречаясь обычно в странах с умеренным климатом, в том числе и в Республике Беларусь с частотой 46,7 случаев на 100 000 населения.

Этиология и патогенез. Остаются неясными. Известно, что это мультифакториальное заболевание обусловлено взаимодействием инфекционного агента и генетической предрасположенностью и реализуется особенностями иммунной системы и типом метаболизма организма.

Если характер иммунных реакций и генетические маркеры болезни изучены достаточно подробно, то роль инфекционного агента лишь предполагается. Чаще всего предпочтение отдается вирусам (ветряная оспа, простой герпес, эпидемический паротит, краснуха, корь). Так, у 1/3 больных рассеянным склерозом в крови и в цереброспинальной жидкости обнаруживается повышенное количество специфических антител к вирусам простого герпеса I, II и VI типов и цитомегаловирусу. Также уделяется внимание папова-вирусу, вызывающему прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию, так как этот вирус вызывает селективную демиелинизацию в ЦНС, репродуцируясь в олигодендроглиоцитах и влияя на метаболизм миелина.

Первоначальным этапом в развитии аутоиммунного процесса является активация Т-лимфоцитов, которые, проникая через гематоэнцефалический барьер, взаимодействуют с антигенпредставляющими клетками, вызывая каскад иммунологических реакций с включением в патогенез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Механизм и последовательное вовлечение различных аутоантигенов в иммунологический процесс остаются неясными. Возможно, он обусловлен особенностью обменных взаимоотношений в глиейнейрональных, миелиннейрональных, нейрональных комплексах в определенных критических зонах головного и спинного мозга. Не исключается роль структурно-функциональной неполноценности регуляторных систем организма в пусковом механизме заболевания. В пользу этого предположения свидетельствуют факты развития заболевания после черепно-мозговой травмы, церебрального арахноидита, переохлаждения, ОРВИ, стресса или заболеваний эндокринных желез (аутоиммунный тиреоидит, диабет и др.).

Морфологическим маркером болезни является наличие бляшек рассеянного склероза – очагов демиелинизации, которые в зависимости от

стадии морфогенеза бывают трех типов: 1) острые активные бляшки; 2) хронические неактивные бляшки; 3) хронические активные бляшки.

Острые активные бляшки имеют четко очерченную границу демиелинизации, так как аксон, входя в бляшку, теряет миелиновую оболочку. О гибели миелина в этой области свидетельствует наличие макрофагов с пенистой цитоплазмой, содержащей продукты распада миелина. В области краев бляшки появляется интенсивная зона инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками. Аналогичные инфильтраты могут образовываться и в центре бляшек при условии, если там располагаются кровеносные сосуды. Обычно вокруг кровеносных сосудов скапливаются Т-лимфоциты-супрессоры, а по периферии бляшек демиелинизации – Т-лимфоциты-хелперы. По периферии бляшки и в перифокальной зоне скапливается большое количество тучных астроцитов с утолщенными отростками. Олигодендроглиоциты в очаге демиелинизации практически отсутствуют.

Хроническая неактивная бляшка рассеянного склероза также имеет четкую зону демиелинизации. Проходящие через нее аксоны полностью лишены миелиновой оболочки и плотно окружаются отростками фибриллярных астроцитов и глиальными волокнами. Таким образом, в области хронической неактивной бляшки формируется волокнисто-клеточный глиоз, который чаще всего имеет изоморфный характер. Лимфоплазмоцитарные инфильтраты исчезают, появляются признаки периваскулярного склероза. Олигодендроглиоциты в такой бляшке не определяются. Тем не менее в отдельных случаях в области бляшки могут развиваться процессы ремиелинизации, вследствие чего проходимость некоторых аксонов может восстанавливаться.

Хронические активные бляшки появляются в стадии обострения болезни и характеризуются появлением макрофагов по периферии хронической неактивной бляшки вследствие прогрессирующего распада миелина, а также Т-лимфоцитов и реактивных астроцитов. В таких бляшках отмечаются признаки повреждения аксонов в виде набухания и фрагментации осевых цилиндров.

Таким образом, при рассеянном склерозе имеют место альтеративные (демиелинизация, повреждение осевых цилиндров), пролиферативные воспалительные (лимфоплазмоцитарные инфильтраты) изменения, а также репаративные процессы (ремиелинизация, волокнисто-клеточный глиоз), соотношение которых зависит от особенностей течения болезни. Такое соотношение морфологических изменений в ЦНС определяет первично-прогрессирующее течение рассеянного склероза, при котором на первый план выступает повреждение олигодендроглиоцитов и распад миелиновых оболочек, а воспалительные изменения

представлены слабо. При вторично-прогрессирующем течении болезни аксональные изменения выражены более значительно, а процессы ремиелинизации практически отсутствуют.

Гибель нейронов и аксональная дегенерация присоединяются на последующей стадии развития болезни, в некоторых случаях не раньше 5–10 лет от дебюта заболевания.

В зависимости от локализации бляшек в ЦНС клинико-морфологически выделяют спинальную, церебральную и спиноцеребральную формы болезни.

Макроскопически обращает на себя внимание очаговый или диффузный отек и помутнение мягкой мозговой оболочки, иногда с мелкими субарахноидальными кровоизлияниями. Довольно часто эта оболочка плотно связана с подлежащим веществом головного мозга. Масса головного мозга может быть уменьшена. В веществе головного и спинного мозга выявляются видимые невооруженным глазом очажки (бляшки) серого или серо-розового цвета различных размеров, чаще округлой или овальной формы, с четкими границами. Чаще всего такие бляшки обнаруживаются в веществе спинного мозга, несколько реже – в головном мозге и крайне редко – в мозжечке. Как правило, бляшки располагаются в белом веществе. Реже они могут распространяться на серое вещество, включая кору и подкорковые ядра. В спинном и продолговатом мозге бляшки обычно локализуются по периферии и могут иметь клиновидную форму.

Наиболее частая локализация бляшек в головном мозге – перивентрикулярное белое вещество. В области варолиева моста бляшки рассеянного склероза располагаются, как правило, по периферии или вблизи эпендимы 4-го желудочка, в мозжечке – в глубине белого вещества, вблизи зубчатых ядер. Также они могут выявляться в мозолистом теле, вблизи субэпендимальной зоны, реже – в области подкорковых ядер, в зрительных нервах, особенно на уровне зрительного перекреста, нередко – в коре больших полушарий.

Консистенция бляшек зависит от их морфологического вида и стадии болезни. Острые активные бляшки обычно мягкой консистенции и могут напоминать очаги серого размягчения. Хронические неактивные бляшки, как правило, плотные, твердые. При этом в зависимости от длительности болезни при макроскопическом исследовании ЦНС можно в одном и том же наблюдении найти и мягкие, и плотные бляшки.

При микроскопическом исследовании кроме процессов демиелинизации, которые, как полагают, ограничиваются территорией бляшек, почти постоянно обнаруживаются лимфоплазмозитарные инфильтраты и склероз мягкой мозговой оболочки с очаговой облитерацией субарахноидального пространства, особенно в тех ее участках, которые

прилежат к зонам демиелинизации. Постоянным морфологическим признаком рассеянного склероза также является отек нервной ткани. Он проявляется ситообразным разрежением, создавая феномен крибозности, вплоть до образования лакун.

Особенность болезни – одновременное поражение нескольких различных отделов ЦНС, что проявляется разнообразной клинической симптоматикой. У больных РС могут возникать парезы, атаксия, расстройства зрения, нистагм, нарушения чувствительности и функций тазовых органов, а также нейропсихологические нарушения: астенические и депрессивные состояния, снижение интеллекта и памяти.

Продолжительность болезни колеблется от 2 до 14 лет, иногда до 35 лет. Считается, что в большинстве случаев летальный исход наступает от интеркуррентных заболеваний и осложнений: бронхопневмонии, сепсиса, который осложняет течение пролежней и восходящих пиелонефритов. В ряде случаев рассеянный склероз рассматривается как сопутствующее заболевание у больных, погибших от осложнений ИБС и других заболеваний. В редких случаях летальный исход обусловлен непосредственно рассеянным склерозом, что наблюдается при бульбарных формах болезни, при остро прогрессирующем течении, в случаях тяжелого поражения спинного мозга с гибелью мотонейронов.

К особым вариантам рассеянного склероза в настоящее время относят: оптиконевромиелит, диффузный периаксиальный энцефалит (миелинокластический диффузный склероз) и концентрический склероз Бало.

18.3.2. Боковой амиотрофический склероз

Боковой амиотрофический склероз можно отнести как к демиелинизирующим болезням, так и в группу болезней моторного нейрона. Это хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС с преимущественным поражением спинного мозга, при котором происходит дегенерация и гибель его моторных нейронов и избирательная демиелинизация пирамидных путей.

Заболевание чаще начинается в среднем возрасте с появления двигательных расстройств и нарушений глотания, чаще болеют мужчины. Этиология и патогенез болезни остаются неизвестными. В литературе обсуждается роль вирусов.

При аутопсии умерших обращает на себя внимание выраженная мышечная атрофия. При микроскопическом исследовании отмечается значительное уменьшение количества мотонейронов передних рогов спинного мозга и ядер дна 4-го желудочка. При быстром течении болезни уменьшение количества нейронов можно обнаружить в коре передней центральной извилины (поле 4).

Демиелинизация происходит только по пирамидным пучкам. В спинном мозге демиелинизации подвергаются передний и боковой пирамидные пучки. В стволе и внутренней капсуле – пирамидные пути. В ряде случаев в спинном мозге обнаруживаются периваскулярные круглоклеточные инфильтраты.

Заболевание всегда заканчивается летально. Смерть наступает от нарушений дыхания спинального типа, реже – от аспирационных пневмоний.

18.4. Дегенеративные болезни ЦНС

Дегенеративные заболевания характеризуются развитием приобретенного слабоумия (деменции), обусловленного уменьшением количества нервных клеток коры больших полушарий головного мозга.

Деменция представляет собой симптомокомплекс (синдром), который может являться ведущим в клинической картине целого ряда заболеваний. Деменция может развиваться после ЧМТ, в случаях вирусных менингоэнцефалитов и прионовых болезней, при хронических интоксикациях, заболеваниях внутренних органов и т.д.

В качестве самостоятельного заболевания деменция выступает в виде пресенильного и сенильного слабоумия. Условно в эту группу можно отнести и атеросклеротическое слабоумие, хотя формально нозологической единицей в этих случаях остается атеросклероз сосудов головного мозга.

Атеросклеротическая (сосудистая) деменция занимает по частоте 1-е место среди всех деменций и служит проявлением генерализованного атеросклероза либо изолированного атеросклероза сосудов головного мозга. Атрофии при этом подвергаются все отделы головного мозга. Также могут наблюдаться последствия острых нарушений мозгового кровообращения в виде мелких множественных или относительно крупных ремалияционных кист, а также свежих очагов размягчения в области подкорковых ядер или белого вещества.

Второе место по частоте занимает *сенильное (старческое) слабоумие*. Атрофический процесс при этом заболевании носит диффузный характер и более значителен, чем при атеросклеротическом слабоумии. После снятия с поверхности мозга мягкой мозговой оболочки истонченные извилины больших полушарий перелистываются подобно страницам книги. Микроскопически заболевание характеризуется диффузным уменьшением количества нейронов коры, вследствие чего ширина коры с 3 мм в норме уменьшается до 1 мм. В коре появляется большое количество аргирофильных сенильных бляшек (патологические скопления β-амилоида неправильной сферической формы), до 20–30 в поле зрения, в центре которых происходит отложение амилоида.

Группу пресенильных деменций составляют два заболевания – болезнь Альцгеймера и болезнь Пика.

18.4.1. Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) в аутопсийном материале составляет 4% всех видов приобретенного слабоумия. Причины заболевания точно не установлены. Семейные случаи БА с установленной наследственностью составляют 5–10%. При этом генные дефекты идентифицированы в хромосомах 21, 19, 14, 12 и 1. Обычно в таких случаях болезнь развивается достаточно рано – в 30–40 лет; 1% подобных наблюдений связан с хромосомой 21, что объясняет развитие БА у пациентов с болезнью Дауна, доживших до этого возраста. Более типичными являются случаи БА, возникшие у людей в возрасте 60 лет. Наиболее часто первым признаком заболевания является снижение запоминания, фиксации и сохранения нового опыта. Наряду с этим появляются расстройства внимания и чувственного познания. Затем развиваются нарушения речи, праксиса, зрительного восприятия. Характерно перерастание компонентов синдрома деменции в неврологические расстройства. Так, утрата привычных навыков переходит в апраксию, недостаточность зрительного внимания – в агнозию. Течение БА – неуклонно прогрессирующее. На заключительной стадии отмечается тотальное слабоумие, повышение мышечного тонуса с выраженной эмбриональной позой, кахексией.

При аутопсии обращает на себя внимание избирательная атрофия лобно-височных или лобно-теменных долей. Морфологически заболевание напоминает сенильное слабоумие, однако развивается раньше (в 40–60 лет). Течение может быть быстрым или медленным. В литературе делаются попытки объединить оба заболевания под названием «сенильная деменция альцгеймеровского типа». Морфологические изменения при БА выражены более резко. В поле зрения насчитывается до 60 бляшек. Атрофический процесс в коре часто носит ламинарный характер, особенно поражая III слой коры. Плотность нейронов коры уменьшается до 60%.

Относительно типичным морфологическим признаком этого заболевания являются альцгеймеровские изменения нейрофибрилл в сохранившихся нейронах коры – появление парных скрученных фибрилл в виде нейрофибриллярных клубков. Природа этого признака еще не ясна. Нейроны с изменениями нейрофибрилл при окраске гематоксилином-эозином и крезилвиолетом, по Нисслию, имеют измененную, часто грушевидную форму. Ядро в них оттеснено на периферию, в цитоплазме – явления тигролиза и гомогенизации.

Течение болезни составляет около 5–7 лет. Непосредственной причиной смерти больных являются бронхопневмонии на фоне кахексии, особенно их аспирационные формы.

18.4.2. Болезнь Пика

Болезнь Пика (БП) – деменция неясного генеза, встречается редко и составляет около 3% всех видов приобретенного слабоумия. В ряде наблюдений имеются указания на аутосомно-доминантную природу болезни. Клинически БП напоминает болезнь Альцгеймера. Однако наиболее частыми симптомами являются расстройства личности и дефицит памяти. Морфологически заболевание характеризуется избирательной атрофией лобных долей, в некоторых случаях имеет место комбинация лобно-височной и лобно-теменной атрофии. Атрофия может быть асимметричной. При болезни Пика атрофический процесс в лобных долях выражен более значительно по сравнению с деменциями другого типа. Микроскопически: атрофический процесс избирательно затрагивает верхние этажи коры, главным образом II и III слои. Границы между слоями коры при этой болезни не определяются. Старческих бляшек и альцгеймеровских изменений нейрофибрилл при БП не наблюдается, что при наличии избирательного атрофического процесса в головном мозге значительно облегчает морфологический диагноз. Атрофический процесс в коре обычно сопровождается атрофией подкорковых ядер и стволовых отделов, пролиферацией астроцитарной глии.

Характерным морфологическим признаком БП являются изменения формы нейронов и появление в цитоплазме аргентофильных включений, представляющих собой скопления пучков нейрофиламентов. Болезнь заканчивается церебральным истощением и двусторонней бронхопневмонией.

18.4.3. Хронический алкоголизм

Понятие «хронический алкоголизм» впервые было предложено в 1849 г. известным шведским врачом Magnus Huss и также рассматривается как следствие нарушенного обмена веществ, и в частности дефицита витаминов группы В. Оно отличается от общего определения «алкоголизм», «алкогольная болезнь», так как на первый план выступает повреждение ЦНС. В определении ВОЗ **хронический алкоголизм (синдром зависимости от алкоголя)** представляет собой одну из форм наркоманической зависимости у лиц, постоянно принимающих алкоголь, с постепенным повышением толерантности, которая характеризуется развитием психических и соматоневрологических нарушений.

Истинная частота хронического алкоголизма остается неизвестной. Патологические механизмы хронического алкоголизма обусловлены следующими факторами: прямое токсическое воздействие алкоголя на нервные клетки и клетки макроглии; развитие общего авитаминоза

и особенно дефицита тиамина и пиридоксина; развитие у ряда больных признаков печеночной энцефалопатии; сосудистые нарушения, нередко связанные с алкогольной кардиомиопатией.

Заболевание осложняется алкогольным делирием, развитием алкогольной деменции и эпилепсии, корсаковским психозом, цереbellлярной дегенерацией, энцефалопатией Гайе – Вернике, периферической нейропатией.

Морфологически алкогольный делирий характеризуется выраженным отеком мягкой мозговой оболочки и вещества головного мозга, набуханием мозгового вещества, циркуляторными нарушениями как в сером, так и в белом веществе. Точечные кровоизлияния обнаруживаются не только в области стволовых отделов и мозжечка, но и в больших полушариях головного мозга. При гистологическом исследовании на первый план выступают острые и хронические изменения нервных клеток коры, подкорки, ствола и мозжечка, сочетание которых колеблется в зависимости от длительности болезни, количества принятого алкоголя и индивидуальных особенностей организма. В коре различных полей, в ядрах ствола, мозжечке заметно уменьшение числа нейронов, что проявляется их очаговыми выпадениями преимущественно в III слое. Сохранившиеся нейроны гиперхромные, с длинными извитыми апикальными дендритами. Тела таких нейронов уплощены. Подобные изменения нейронов чаще всего обнаруживаются в коре затылочных долей, что в определенной мере может объяснить развитие у больных зрительных галлюцинаций. Наряду с хроническими изменениями нервных клеток встречаются и острые – острое набухание, появление клеток-теней, признаки нейронофагии.

В белом веществе больших полушарий определяются дистрофически измененные астроциты, среди которых преобладают амебоидные формы. Заметной пролиферации клеток макро- и микроглии нет, однако всегда отмечается субпиальный и субэпендимальный волокнистый глиоз. Миелиновые волокна проводящих путей баллонообразно вздуты, фрагментированы, однако явных очагов демиелинизации нет.

Алкогольная деменция может быть обратимой и необратимой. В последнем случае отмечается снижение массы головного мозга, заместительная наружно-внутренняя гидроцефалия. Уменьшение количества нейронов коры сопровождается волокнистым глиозом пограничных отделов головного мозга. При КТ отмечается расширение желудочков и борозд больших полушарий. Атрофический процесс может достигать 30–50% по сравнению с нормой.

При корсаковском психозе дистрофические изменения нейронов обнаруживаются преимущественно в дорсомедиальных отделах зрительных бугров.

Церебеллярная дегенерация характеризуется очаговым уменьшением количества нейронов, главным образом в черве и прилежащих к нему частей полушарий мозжечка.

Хронический алкоголизм в 9% случаев осложняется развитием энцефалопатии Гайе – Вернике, при которой морфологические изменения локализуются в стволовых отделах головного мозга. Летальность при этом осложнении достигает 85%. Клинически энцефалопатия Гайе – Вернике может быть с острым или подострым началом: расстройства сознания, офтальмоплегия, нистагм, атаксия. Если у больных поражаются только мамиллярные тела, то развивается персистирующий корсаковский психоз. Диагноз этого осложнения можно поставить у секционного стола на основании множественных мелкоочечных субэпендимальных кровоизлияний в области 3-го и 4-го желудочков, вокруг силвиева водопровода в ножках мозга. Микроскопически кровоизлияния носят периваскулярный характер.

Хронический алкоголизм в 30–50% случаев сопровождается развитием полиневропатии. Морфологически обнаруживаются изменения дистальных отделов аксона. В периферических и черепных нервах микроскопически отмечаются очаги демиелинизации, гемосидероза, круглоклеточные инфильтраты, свежие периваскулярные кровоизлияния, набухание и фрагментация осевых цилиндров.

При хроническом алкоголизме могут развиваться необычные осложнения: центральный понтийный миелинолиз, болезнь Маркиафава – Биньями, табако-алкогольная амблиопия, фетальный алкогольный синдром, болезнь Мореля.

Центральный понтийный миелинолиз является редким осложнением хронического алкоголизма и характеризуется демиелинизацией в центральных отделах моста при относительной сохранности осевых цилиндров и нервных клеток. Клинический дебют, как правило, острый. Заболевание неуклонно прогрессирует и заканчивается летальным исходом через несколько недель. Макроскопически на вскрытии отмечается некоторое увеличение моста, стертость рисунка его базиса на поперечных срезах. Микроскопически выявляется очаг демиелинизации с полной деструкцией миелина и появлением зернистых шаров. Демиелинизация может распространяться на вещество ножек мозга.

Болезнь Маркиафава – Биньями (впервые описана в 1903 г. E. Marchiafava и A. Bignami) обычно развивается у хронических алкоголиков, пьющих дешевое красное вино и алкогольные напитки с примесью суррогатов. Заболевают преимущественно мужчины.

Морфологически осложнение характеризуется избирательной гибелью мозолистого тела. Очаги демиелинизации и некроза появляются в средних отделах мозолистого тела и впоследствии распространяются

во все стороны. Такие очаги можно также обнаружить в средних ножках мозжечка и симметрично в больших полушариях. Морфологически кроме некроза мозолистого тела в белом веществе больших полушарий обнаруживается гибель аксонов проводящих путей и пролиферция сосудов микроциркуляторного русла. В зонах распада появляются зернистые и миелиновые шары. Воспалительные изменения и пролиферация клеток макроглии, как правило, отсутствуют. Патогенетически это осложнение хронического алкоголизма, как и понтийного миелинолиза, связывают с недостатком натрия. Смерть больных наступает в состоянии комы.

Болезнь Мореля (корковый ламинарный склероз) впервые была описана у хронических алкоголиков в 1939 г. Заболевание начинается в виде тяжелого делирия, напоминающего энцефалопатию Гайе – Вернике. Морфологической особенностью этой болезни является пролиферация клеток макроглии в III слое коры, преимущественно в области лобных и теменных долей. Смерть больных наступает в состоянии маразма.

Иногда у больных, страдающих хроническим алкоголизмом, развивается алкогольная пеллагра (Джозиффа алкогольная энцефалопатия), возникающая в результате недостаточности витаминов РР и группы В. Частота ее, по данным различных авторов, колеблется от 8,2 до 71%. На коже кистей, стоп, лица и шеи появляются красно-бурые или серо-коричневые, обычно симметрично расположенные пятна с признаками шелушения. Изменения кожи сочетаются с головной болью, неврастеническими симптомами, парестезиями. Затем появляются признаки поражения желудочно-кишечного тракта: стоматит, гастрит, энтерит, сопровождаемые поносами.

18.5. Прионные болезни

Этиологическим фактором этих болезней являются прионы (инфекционные белки, не содержащие нуклеиновых кислот), открытые в 1982 г. С. Приозинером. Морфологически они представлены спонгиозными энцефалопатиями.

Эти заболевания диагностируются, главным образом, микроскопически. Для них характерны следующие морфологические признаки: спонгиозные (губчатые) изменения мозговой ткани, прогрессирующая гибель нервных клеток, выражающаяся в уменьшении их количества в тех или иных отделах ЦНС, и пролиферация клеток макроглии. Указанные морфологические изменения не сопровождаются заметными воспалительными изменениями.

Спонгиозные изменения представляют собой гидropическую дистрофию, т.е. характеризуются появлением вакуолей в цитоплазме и отростках нейронов, астроцитов, в толще миелиновых оболочек и по ходу аксонов белого вещества.

В настоящее время известно шесть прионовых заболеваний, сопровождающихся описанными морфологическими изменениями: куру, болезнь Крейтцфельда – Якоба, синдром Герстмана – Штрауслера – Шейнкера, фатальная семейная бессонница, хроническая прогрессирующая энцефалопатия детского возраста, амиотрофический лейкоспонгиоз.

Болезнь Крейтцфельда – Якоба (БКЯ), или спонгиозная энцефалопатия человека, представлена тремя классическими формами: спорадическая форма, которая составляет 85–90% всех случаев болезни, семейная форма – 10–15%, ятрогенная форма, связанная с медицинскими манипуляциями или же лечением препаратами, приготовленными из трупного материала.

Длительность болезни от момента первых клинических проявлений до наступления летального исхода колеблется от 3 месяцев до 1,5 лет.

Клиническая картина БКЯ характеризуется быстро прогрессирующим слабоумием, развитием миоклонуса и быстро нарастающими двигательными нарушениями. На ранних стадиях болезни могут наблюдаться парестезии, боли в конечностях, снижение зрения, возникают конвульсивные движения, доходящие до судорог. В дальнейшем появляются мучительные миоклонические судороги, атаксия. Часто наблюдаются бульбарные симптомы в виде афонии и дисфагии.

Клиническая диагностика БКЯ достаточно трудна. Лабораторные исследования крови, мочи и СМЖ не информативны. КТ и ЯМР, выявляя только умеренный атрофический процесс головного мозга, являются ориентировочными. Диагноз основывается на особенностях клинической картины, в которой доминирует быстро прогрессирующая деменция. Дополнительным методом может явиться ЭЭГ.

Заболевание встречается повсеместно, в том числе и в Республике Беларусь. Частота этой болезни составляет 2–3 случая на 1 млн жителей.

Основу морфологической диагностики БКЯ составляет триада признаков: спонгиоз нейропиля серого вещества (нейропиль – межклеточное вещество коры и ядерных групп, представленное переплетением аксонов, дендритов и отростков клеток макроглии), прогрессирующая гибель нейронов, пролиферация астроцитов. Патологический процесс при БКЯ, начинаясь с коры больших полушарий головного мозга, носит нисходящий характер, захватывая подкорковые ядерные группы, ядра ствола, мозжечок.

Морфологические изменения коры больших полушарий определяют основной клинический симптом болезни – прогрессирующее слабоумие. Вакуолизация начинается с цитоплазмы наиболее чувствительных нейронов III и V слоев коры и быстро распространяется на аксоны и дендриты нервных клеток. Кора принимает губчатый вид (рис. 122 на цв. вкл.) и четко контурируется с подлежащим белым веществом.

Смерть больных БКЯ возникает вследствие тяжелого поражения головного мозга и интеркуррентных заболеваний, чаще всего в виде бронхопневмонии, которая рассматривается как осложнение основной болезни. В некоторых случаях может развиваться церебральная кахексия.

В 1996 г. в Великобритании были описаны наблюдения атипичной формы БКЯ, которые чаще встречались у людей молодого возраста (до 30 лет), связанные с употреблением в пищу зараженного коровьего мяса. Морфологически они характеризовались не только спонгиозом, гибелью нейронов и глиозом, но и появлением большого количества в коре прионовых амилоидных бляшек. Случаев атипичной формы БКЯ на территории Республики Беларусь не отмечено.

Фатальная семейная бессонница – аутосомно-доминантное прионное заболевание, описанное в 1986 г. Болеют как мужчины, так и женщины. Патогенез болезни связан с мутацией аспарагиновой кислоты на аспарат в кодоне 178 прион-протеина.

Морфологические изменения развиваются, главным образом, в зрительном бугре, который является коммуникатором связей между корой больших полушарий и телом. В таламусе выявляется выраженное уменьшение количества нейронов (до 60–90% в различных ядрах), спонгиоз нейропиля, выраженный астроглиоз, отложения амилоидных масс. Признаки воспалительного процесса не определяются.

В клинической картине болезни различают 4 стадии. Первая стадия длится примерно 4 месяца и проявляется прогрессирующей бессонницей, паническим страхом и различными фобиями. Вторая стадия (около 5 месяцев) – галлюцинации, тревожное состояние и потливость. Третья стадия (3 месяца) – полная бессонница, признаки старения организма. Четвертая стадия (6 месяцев) – деменция, полная бессонница.

Амиотрофический лейкоспонгиоз – заболевание, описанное на территории Республики Беларусь и протекающие с прогрессирующим развитием атрофических парезов мышц конечностей и туловища. Заболевание заканчивается развитием спинального типа расстройств дыхания и неизбежным летальным исходом.

Морфологически характеризуется преимущественным поражением спинного мозга и представляет собой спонгиоформную миелопатию. В грудном и шейном отделах спинного мозга выявляется гибель мотонейронов, спонгиоз белого вещества и астроглиоз серого вещества. Спонгиозные изменения белого вещества спинного мозга обусловлены гидропической дистрофией аксонов, по ходу которых появляются вакуоли различных размеров. Воспалительные изменения не определяются, миелиновые волокна канатиков спинного мозга сохранены, что позволяет отличить эту болезнь от бокового амиотрофического склероза. Из головного мозга выделен прионный белок массой 27–32 кД.

Все случаи летальных исходов больных с быстро прогрессирующей деменцией и быстрым нарастанием парезов конечностей подозрительны на спонгиозные энцефало- и миелопатии прионовой либо вирусной этиологии. При проведении аутопсии и микроскопических исследований в таких случаях необходимо соблюдать особую осторожность.

ГЛАВА 19. АВИТАМИНОЗЫ

Витамины входят в состав пищевых продуктов и очень важны для нормальной жизнедеятельности организма. Недостаток или отсутствие витаминов экзогенной или эндогенной природы может привести к ряду патологических процессов и болезней. Такие состояния обозначаются как *гиповитаминозы* или *авитаминозы*.

Наибольшее значение имеют следующие болезни, возникающие в результате недостатка или отсутствия витаминов: скорбут (авитаминоз С), рахит (авитаминоз D), ксерофтальмия (авитаминоз А), пеллагра (авитаминоз В).

19.1 Скорбут

Скорбут (цинга, болезнь Меллера – Барлоу) – заболевание, возникающее при отсутствии витамина С в пище или недостаточном его усвоении.

Этиология. Хорошо изучена этиология заболевания. Заболевание легко воспроизводится в эксперименте на животных с помощью рациона, лишенного витамина С.

Патогенез. Недостаток витамина С нарушает систему окислительно-восстановительных ферментов и вызывает значительные изменения в углеводном и белковом обмене. С расстройством окисления ароматических аминокислот (тирозина и фенилаланина) связано повышенное образование меланина и повышенная пигментация кожи. При недостатке витамина С нарушается состояние основного вещества соединительной ткани, синтез коллагена, фибриллогенез, созревание соединительной ткани, с чем связано повышение тканево-сосудистой проницаемости. Особенно резко тканево-сосудистая проницаемость усиливается при сочетании скорбута с недостатком витамина Р. В таких случаях проявления геморрагического синдрома представлены особенно ярко.

Нарушения и замедления коллагенообразования объясняют и изменения костной ткани при скорбуте, которые представлены угнетением пролиферативных процессов в участках наиболее интенсивного роста и перестройки кости.

Патологическая анатомия. Изменения складываются из проявлений геморрагического диатеза, изменений костей и осложнений, вызванных вторичной инфекцией.

Геморрагический диатез проявляется одинаково как у детей, так и у взрослых. Кровоизлияния возникают на коже, слизистых оболочках, во внутренних органах, костном мозге, под надкостницей, в полости суставов (гемартроз). На коже и слизистых появляются изъязвления.

Изменения костей у детей и взрослых выражены неодинаково. У детей они становятся ведущими в клинической картине болезни и выражаются в угнетении костеобразования. В ростковой зоне трубчатых костей замедляется замещение хрящевых структур костными, компактный слой диафизов истончается, легко возникают переломы. Кровоизлияния в области ростковой зоны ведут к отслойке эпифиза от диафиза (эпифизеолизис). Костный мозг замещается фиброзно-волокнутой тканью. У взрослых изменения костей проявляются преимущественно на границе с хрящевой частью ребер, где хондропластический рост кости продолжается до 40–45 лет. Здесь костные балки истончаются, костный мозг замещается фиброзной тканью, происходит накопление фибрина и свободно излившейся крови и хрящевая часть ребра может отделиться от костной, грудина в таких случаях западает.

Кожа при скорбуте становится темной вследствие накопления в ней меланина.

О с л о ж н е н и я. Связаны главным образом с присоединением вторичной инфекции, которая развивается в участках кровоизлияний. Развиваются стоматит, гингивит, зубы расшатываются и легко выпадают. На языке и миндалинах возникают язвенные и некротические процессы (язвенный глоссит, флегмонозная или гангренозная ангина). В результате возможной аспирации развиваются пневмония, абсцессы и гангрена легких; иногда присоединяется туберкулез. Реже наблюдается энтерит и колит. Смерть при скорбуте наступает обычно от осложнений.

При инфекционных заболеваниях, ревматизме могут наблюдаться случаи нарушения усвоения витамина С или усиленной в нем потребности. В таких случаях появляются признаки С-витаминной недостаточности.

19.2. Рахит

Rachim (от греч. *rhachis* – позвоночник, английская болезнь) – гиповитаминоз D.

К л а с с и ф и к а ц и я. Различают несколько форм рахита:

1) классическая форма у детей разного возраста (от 3 месяцев до 1 года – ранний рахит, от 3 до 6 лет – поздний рахит);

2) витамин-D-зависимый рахит – наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом передачи;

3) витамин-D-резистентный рахит – наследственное сцепленное с полом (X-хромосомой) заболевание;

4) рахит у взрослых, или остеомаляция.

Наибольшего внимания заслуживает классическая форма рахита у детей и рахит у взрослых.

Э т и о л о г и я. Причина рахита сводится к недостаточности витамина D. Она может быть обусловлена:

1) наследственностью;

2) дефицитом ультрафиолетового облучения, которое необходимо для образования в организме витамина D₃;

3) малым поступлением витамина D с пищей;

4) нарушением всасывания витамина D в кишечнике;

5) повышенной потребностью витамина при нормальном его поступлении в организм;

6) хроническими заболеваниями печени и почек, при которых нарушается образование активного витамина D₃ – 1,25 (ОН) D₃.

При D-авитаминозе у взрослых наибольшее значение имеет нарушение всасывания витамина в связи с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и избыточная потребность в витамине D, например при беременности, гипертиреозе, ренальном ацидозе и т.д.

П а т о г е н е з. В основе рахита лежат глубокие нарушения обмена кальция и фосфора, что приводит к нарушению обызвествления остеоидной ткани, которая теряет способность накапливать фосфат кальция. Это в известной мере объясняется тем, что при рахите снижается содержание в крови неорганического фосфора (гипофосфатемия), понижается интенсивность окислительных процессов в тканях, развивается ацидоз. При рахите нарушается белковый и липидный обмен, причем жирные кислоты обладают рахитостимулирующим действием.

П а т о л о г и ч е с к а я а н а т о м и я. При *раннем рахите* изменения наиболее выражены в костях черепа, на стыке хрящевого и костного отделов ребер и в метаэпифизарных отделах длинных трубчатых костей, т.е. в наиболее интенсивно растущих отделах скелета. В костях черепа, прежде всего в затылочно-теменных отделах, появляются округлые размягчения (*краниотабес*), а в области лобных и теменных бугров – периостальные разрастания (*остеофиты*). Голова ребенка приобретает четырехугольную форму (*caput quadratum*). Резко увеличиваются роднички, закрываются они поздно. На стыке хрящевого и костного отделов ребер возникают утолщения, называемые *рахитическими четками*. Они особенно заметны с внутренней поверхности 6, 7, 8-го ребер

(рис. 123 на цв. вкл.). Эпифизы длинных трубчатых костей становятся утолщенными – «рахитические браслетки». Морфологические изменения скелета при рахите связаны с нарушением энхондрального костеобразования с избыточным образованием остеоида и нарушением обызвествления в растущей кости.

В области энхондрального окостенения резко расширяется ростковая зона. Ростковая зона хряща превращается в «рахитическую зону», ширина которой пропорциональна тяжести рахита. В области энхондрального окостенения возникает избыток хрящевой и остеоидной ткани; причем последняя не подвергается обызвествлению. Хрящевые клетки располагаются беспорядочно. Остеоидная ткань накапливается не только энхондрально, но и эндо- и периостально, что ведет к образованию остеофитов. Корковый слой диафизов истончается за счет лакунарного рассасывания кости. Она становится менее упругой и легко искривляется. В связи с избыточным образованием остеоидной ткани, не способной к обызвествлению, формирование полноценной кости замедляется. Иногда образуются микропереломы отдельных костных балок, которые вместе с костной мозолью выявляются на рентгенограмме в виде зон просветления (лоозеровские зоны).

При позднем рахите у детей преобладают нарушения эндостально-го костеобразования. Кости, особенно нижних конечностей и таза, подвергаются деформации (X- и O-образная деформация нижних конечностей), изменяется форма грудной клетки («куриная, или килеобразная, грудь», «грудь сапожника»), позвоночника.

При раннем и позднем рахите наблюдается анемия, увеличение селезенки и лимфатических узлов, атония мышц, особенно брюшной стенки («лягушачий живот») и кишечника.

При остеомаляции (D-авитаминозе у взрослых) изменения костей связаны с отсутствием обызвествления новых костных структур в результате избыточного образования остеоидной ткани.

Осложнения. У больных рахитом детей легко возникают пневмонии, расстройства питания, присоединяется гнойная инфекция. Эти осложнения могут стать причиной смерти.

19.3. Ксерофтальмия

Ксерофтальмия (от греч. *xeros* – сухой, *ophthalmos* – глаз) – заболевание, характеризующее авитаминоз А.

Этиология и патогенез. Они известны с тех пор, когда был открыт витамин А и установлено его отношение к жизнедеятельности эпителия и синтезу зрительного пурпура (родопсина). При недостатке

витамина А происходит метаплазия призматического и переходного эпителия в ороговевающий многослойный плоский. При нарушении синтеза зрительного пурпура появляется *гемералопия* (*куриная слепота*). Возможен как экзогенный, так и эндогенный авитаминоз А. Проявления эндогенной недостаточности витамина А могут наблюдаться при кори, гриппе (возникает метаплазия призматического эпителия дыхательных путей, в особенности трахеи и бронхов), туберкулезе и других инфекционных заболеваниях.

Патологическая анатомия. Изменения при ксерофтальмии характеризуются *метаплазией* эпителия и *вторичным воспалением* слизистых оболочек. Особенно ярко метаплазия эпителия в ороговевающий многослойный плоский проявляется в конъюнктиве глаза и роговице. Одновременно происходит атрофия слезных желез и снижение их секреции. Наблюдается сухость роговицы и конъюнктивы, они становятся белесоватыми. Прозрачность роговицы резко снижается, в ее ткани возникают дистрофические и некротические изменения (*кератомалиция*). Метаплазия эпителия наблюдается также в слизистой оболочке дыхательных (носовые ходы, трахея, бронхи) и мочевыводящих путей, во влагалище, матке, предстательной и поджелудочной железах. Вторично в измененной слизистой легко развиваются воспалительные и язвенные процессы. Заживление язв и ран при недостатке витамина А значительно задерживается.

19.4. Пеллагра

Пеллагра (от лат. *pellis* – кожа, греч. *agra* – схватываю) – хроническое заболевание, возникающее при недостатке в организме никотиновой кислоты (витамина РР) и других витаминов группы В.

Этиология и патогенез. Пеллагра – полиавитаминоз. Она развивается в результате недостатка в организме никотиновой кислоты (витамина РР) и других витаминов группы В, а также аминокислоты триптофана. Недостаток никотиновой кислоты приводит к нарушению окислительно-восстановительных процессов, что сопровождается развитием в организме дистрофических и атрофических изменений. Значительная потеря организмом никотиновой кислоты наблюдается при недостаточном белковом питании, с чем связано понижение секреции пищеварительных соков и синтеза гемоглобина.

Патологическая анатомия. Наиболее ярко изменения представлены в коже, нервной системе и кишечнике.

Изменения *кожи* сводятся к появлению на открытых частях тела ярко-красной эритемы с отеком. Позднее возникает гиперкератоз и атрофия кожи, она становится шероховатой и приобретает буроватую

окраску. При гистологическом исследовании помимо атрофии и гиперкератоза отмечают инфильтраты вокруг сосудов дермы, дистрофические изменения потовых желез и нервных стволиков кожи. В базальном слое находят повышенное отложение меланина.

В *нервной системе* возникают дистрофические изменения. Они охватывают различные области головного мозга (моторную зону коры, промежуточный мозг, мозжечок), спинной мозг, периферические нервы. Для затяжных форм пеллагры характерна дистрофия проводящей системы спинного мозга.

В *кишечнике* на всем его протяжении обнаруживают атрофию слизистой оболочки, кистозное расширение желез, изъязвления на месте фолликулов с последующей эпителизацией язв. Атрофические изменения развиваются также в желудке, печени, поджелудочной железе.

ГЛАВА 20. ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

20.1. Общие сведения об инфекционном процессе

Инфекция (от лат. *infectio* – загрязнение, заражение) представляет собой широкое общебиологическое понятие, характеризующее проникновение патогенного возбудителя в другой более высокоорганизованный растительный или животный организм и последующее их антагонистическое взаимоотношение с развитием инфекционного процесса. В настоящее время известно более 1200 инфекций.

Инфекционный процесс – это комплекс реакций, возникающих в макроорганизме в результате внедрения и размножения в нем патогенных микроорганизмов и направленных на обеспечение гомеостаза и равновесия с окружающей средой. Проявления инфекционного процесса могут варьировать от носительства возбудителей до клинически выраженного заболевания.

Инфекционные болезни – это обширная группа заболеваний, вызванных патогенным возбудителем. Инфекционные болезни могут передаваться от зараженного человека или животного здоровому (контагиозность) и способны к эпидемическому распространению. Для инфекционных болезней характерны специфичность этиологического агента, цикличность течения и формирование иммунитета. В общей структуре заболеваний человека на инфекционные болезни приходится от 20 до 40%.

Для того чтобы патогенный микроб вызвал инфекционное заболевание, он должен обладать вирулетностью, т.е. способностью преодолевать сопротивляемость организма и проявлять токсическое действие.

Одни патогенные агенты вызывают отравление организма выделяемыми ими в процессе жизнедеятельности экзотоксинами (столбняк, дифтерия), другие – освобождают токсины (эндотоксины) при разрушении своих тел (холера, брюшной тиф). К инфекционным болезням традиционно относят также заболевания, вызываемые не живым возбудителем, а продуктами его жизнедеятельности, накопленными вне макроорганизма (например, в пищевых продуктах). При этом инфекционный процесс, как правило, не развивается, а наблюдается лишь интоксикация. В то же время наличие этиологического агента, формирование иммунитета (антитоксического) и возможность развития инфекционного процесса позволяют относить эти заболевания к инфекционным (ботулизм и др.). Возбудитель определяет не только возникновение инфекционного процесса, но и его специфичность. Так, возбудитель чумы вызывает чуму, холеры – холеру и т.д. В то же время специфичность не является абсолютной. Например, одно инфекционное заболевание могут вызвать разные возбудители (сепсис) и, напротив, один возбудитель (стрептококк) может вызывать разные болезни (скарлатина, рожа, ангина).

Место проникновения микроорганизмов в организм называют *входными воротами инфекции*. Для каждого вида заболевания имеются свои входные ворота (холерный вибрион проникает в организм через рот и не способен проникать через кожу). В месте внедрения возбудителя развивается первичный аффект, который вместе с присоединяющимися лимфангитом и регионарным лимфаденитом составляет первичный инфекционный комплекс, который является одним из ранних морфологических проявлений инфекционного процесса.

При любом способе воздействия патогенного возбудителя на организм в ответных реакциях в той или иной степени участвуют все физиологические системы макроорганизма. Взаимодействие инфекционного агента и макроорганизма происходит в течение определенного временного промежутка и характеризуется цикличностью, т.е. закономерной сменой фаз развития, нарастания и убывания проявлений инфекционного процесса. В этой связи при развитии инфекционной болезни принято различать несколько последовательных периодов: инкубационный (латентный), начальный, разгара и выздоровления.

Существует большое количество классификаций инфекционных болезней. По этиологическому принципу выделяют болезни, вызванные прionoнами; вирусные инфекции; микоплазмозы; хламидиозы; риккетсиозы; бактериальные инфекции (бактериозы); микозы; протозойные инфекции (протозоозы); гельминтозы; инфестации – болезни, вызванные членистоногими. Гельминтозы и инфестации многими авторами не относятся к инфекционным болезням.

Прионные болезни – генетически-инфекционные прогрессирующие заболевания с неизбежным летальным исходом, вызванные различными патологическими формами прионов. Прионы были открыты в 1982 г. американским молекулярным биологом С. Прюзинером. Прион – это инфекционная белковая молекула, появившаяся в результате генетической мутации, не имеющая собственной информационной РНК. Прион способен к трансмиссии и размножению в другом организме за счет нового хозяина. Прион кодируется геномом хозяина, поэтому он не вызывает иммунных реакций организма. Прионовые болезни встречаются как у людей, так и у животных (коровы, овцы, козы, норки и др.).

Известны две группы таких болезней: прионные спонгиозные энцефало- и миелопатии; прионассоциированные миопатии.

В настоящее время наиболее изучена патологическая анатомия спонгиозных энцефало- и миелопатий (см. в гл. «Болезни ЦНС»).

Важным является число видов возбудителей, вызвавших инфекционный процесс. Инфекционные болезни, вызванные одним видом микроорганизмов, называются моноинфекцией, одновременно несколькими видами, – смешанными или микст-инфекциями.

Среди инфекций выделяют экзогенные и эндогенные (аутоинфекция). Большинство инфекционных болезней являются экзогенными, т.е. вызываемыми вследствие проникновения возбудителя извне. Под эндогенной понимается инфекция, вызываемая собственной условно-патогенной флорой и приобретающая значение самостоятельной формы заболевания. Аутоинфекция чаще всего развивается вследствие снижения защитных сил организма, вызванного неблагоприятным воздействием факторов окружающей среды, длительной антибиотикотерапией и др.

С эпидемиологических позиций можно выделить неконтагиозные или незаразные (ботулизм, малярия); малоконтагиозные (инфекционный мононуклеоз, орнитоз, бруцеллез); контагиозные (дизентерия, грипп, брюшной тиф и др.); высоконтагиозные (натуральная оспа, холера).

Для предупреждения возникновения инфекционных болезней, представляющих особую опасность для здоровья населения и склонных к быстрому распространению, разработаны международные правила (конвенция) по получению информации об их появлении и мерам профилактики. В настоящее время группа конвенционных, или карантинных, инфекций включает чуму, желтую лихорадку, сибирскую язву и холеру.

Экзогенные инфекции можно классифицировать по месту внедрения в организм возбудителя (входные ворота). Входными воротами для одних возбудителей является кожа (малярия, сыпной тиф, кожный лейшманиоз), для других – слизистые оболочки дыхательных путей (грипп, корь, краснуха), пищеварительного тракта (дизентерия, брюшной тиф) или половых органов (гонорея, сифилис). Однако при некото-

рых инфекционных болезнях возбудитель может проникать в организм различными путями, что сказывается и на клинической картине (дифтерия зева и раневая; чума – кожно-бубонная и легочная формы; туляремия бубонная, глазо-бубонная, ангинозно-бубонная, кишечная, легочная и генерализованная).

К этой классификации близко деление инфекционных болезней по преимущественной локализации возбудителя в организме человека, путям передачи и способам его выделения во внешнюю среду, в соответствии с чем выделяют:

- кишечные инфекции (фекально-оральный путь распространения, заражение через рот);
- инфекции дыхательных путей (воздушно-капельный – аэрозольный путь распространения, заражение через дыхательные пути);
- кровяные инфекции трансмиссивные (передача возбудителя через переносчиков – комаров, блох, клещей и др.);
- кровяные инфекции нетрансмиссивные (заражение при инъекциях, переливании крови, плазмы и т.п.);
- инфекции наружных покровов (контактный путь распространения, заражение через кожу или слизистые оболочки).

По распространенности в организме их делят на генерализованные инфекции; инфекции с преобладающей локализацией процесса в определенных органах и системах, но с выраженными общими реакциями; местные (топические) инфекции без выраженной общей реакции.

По среде обитания возбудителя инфекции могут подразделяться на антропонозы (полиомиелит, менингококковая инфекция, вирусный гепатит и др.) и антропозоонозы (бешенство, бруцеллез, лептоспироз, сибирская язва, туляремия, ящур и др.), среди которых выделяют также природно-очаговые инфекции (клещевой энцефалит).

По степени тяжести инфекционные болезни подразделяют на легкие, средней тяжести, тяжелые, крайне тяжелые.

По течению выделяют типичные и атипичные инфекционные заболевания; циклические и ациклические; молниеносные, острые, подострые (затяжные), хронические.

Среди инфекций выделяют: *абортивные инфекции*, которые возникают при видовой или внутривидовой, естественной либо искусственной невосприимчивости (поэтому человек не болеет многими болезнями других животных). При этом возбудитель не размножается в организме, инфекционный цикл возбудителя прерывается, он погибает и удаляется из макроорганизма.

Латентные, или скрытые, инфекции – ограниченный процесс с длительной и циклической циркуляцией возбудителя, аналогичной наблюдаемой при явных формах инфекционного процесса. Возбудитель раз-

множается в организме; вызывает развитие защитных реакций, выводится из организма, но никаких клинических проявлений не наблюдается. Подобные состояния также известны как *инаппарантные инфекции*. В латентной форме могут протекать вирусные гепатиты, полиомиелит, герпетические инфекции и т.д. Лица с латентными инфекционными поражениями представляют эпидемическую опасность для окружающих.

Дремлющие (персистирующие) инфекции могут быть разновидностью латентных инфекций или состояниями после перенесенного и клинически выраженного заболевания. Обычно при этом устанавливается клинически не проявляемый баланс между возбудителем и защитными системами организма. Однако под влиянием различных факторов, понижающих резистентность (стрессы, переохлаждения, нарушения питания и т.д.), микроорганизмы начинают оказывать патогенное действие.

Микробоносительство возникает как следствие латентной инфекции или после перенесенного заболевания возбудитель «задерживается» в организме, но подвергается такому «сдерживающему давлению», что не проявляет патогенных свойств и не вызывает развития клинических проявлений. Подобные субъекты выделяют патогенные микроорганизмы в окружающую среду и представляют большую опасность для окружающих лиц.

20.2. Вирусные болезни

20.2.1. ОРВИ

К этой группе заболеваний относят грипп, парагрипп, аденовирусную и респираторно-синтициальную инфекции. Грипп и другие ОРВИ различаются по локализации поражения дыхательных путей и ряду клинических проявлений. При гриппе страдают все отделы респираторного тракта, но преобладает трахеит, проявляющийся сухим кашлем и болями по ходу трахеи. При парагриппе поражается преимущественно гортань и возникает ларингит в виде осиплости голоса и грубого сильного кашля. Аденовирусная инфекция проявляется поражением слизистых оболочек глаз, носа, глотки, миндалин с наиболее выраженными изменениями со стороны глотки.

Грипп (influenza, grippus) – острое респираторное заболевание вирусной этиологии, протекающее с явлениями общей интоксикации и поражением респираторного тракта. Относится к воздушно-капельным антропонозам. В настоящее время по решению экспертов ВОЗ в международной терминологии инфекционных болезней принято название «грипп».

Вирусная природа гриппа была достоверно установлена в 1933 г. в Англии Смитом, Эндрюсом и Лейдлоу, выделившими специфический пневмотропный вирус из легких хомячков, зараженных смывами из носоглотки больных гриппом, и обозначившими его как вирус гриппа типа А. В 1940 г. Френсис и Мэджил открыли вирус гриппа типа В, а в 1947 г. Тейлор выделил вирус гриппа С. Вирусы гриппа типов В и С практически не изменяют своей антигенной структуры, тогда как вирус гриппа типа А быстро изменяется, образуя новые подтипы и антигенные варианты. Вирусы гриппа относятся к группе РНК-содержащих ортомиксовирусов с размерами частиц 80–120 нм. В составе вирусов гриппа присутствуют различные антигены: S-антиген, или внутренний нуклеокапсид, включающий рибонуклеиновую кислоту и вирусный белок, составляя 40% массы вириона. В наружной оболочке вириона содержится поверхностный V-антиген. В его составе – гемагглютинин и нейраминидаза. Изменение гемагглютинина или нейраминидазы обуславливает появление новых подтипов вируса внутри типа А. Новые антигенные варианты вируса вызывают более тяжелые по течению и более массовые по характеру распространения эпидемии гриппа.

У вирусов гриппа А, выделенных от человека, установлено наличие 3 подтипов антигена Н (Н1, Н2, Н3) и 2 подтипов антигена N (N1 и N2). В соответствии с данной номенклатурой вирусы гриппа, циркулирующие среди населения до 1957 г., имеют общую антигенную формулу А (Н1N1), с 1957 г. по 1968 г. – А (Н2N2), а с 1968 г. – А (Н3N2).

П а т о г е н е з. Инкубационный период болезни составляет 12–48 ч. Заболевание проявляется синдромом общего токсикоза и признаками поражения респираторного тракта. Вирус гриппа избирательно поражает эпителий респираторного тракта (преимущественно трахеи). Размножаясь в клетках цилиндрического эпителия, вызывает их дегенеративные изменения, используя содержимое эпителиальных клеток для построения новых вирусных частиц. Массированный выход зрелых вирусных частиц нередко сопровождается гибелью эпителиальных клеток, а некроз эпителия и связанное с этим разрушение естественного защитного барьера приводит к вирусемии. Токсины вируса гриппа вместе с продуктами распада эпителиальных клеток оказывают токсическое действие на сердечно-сосудистую, нервную (центральную и вегетативную) и другие системы организма. Гриппозная инфекция приводит к подавлению иммунитета, и проникновение вторичной бактериальной флоры через некротизированную поверхность слизистой оболочки дыхательных путей может вызывать различные осложнения.

П а т о л о г и ч е с к а я а н а т о м и я. В основе поражения различных органов и систем при гриппе ведущую роль играют циркуляторные расстройства, причиной которых являются нарушения тонуса, эластич-

ности и проницаемости сосудистой стенки, прежде всего капилляров. Повышение проницаемости сосудистой стенки приводит к нарушению микроциркуляции и возникновению геморрагического синдрома (носовые кровотечения, кровохарканья, а при тяжелом течении – кровоизлияния в вещество и оболочки головного мозга, альвеолы, что проявляется синдромом инфекционно-токсической энцефалопатии или геморрагическим токсическим отеком легких).

Воспалительный процесс в легких может быть обусловлен присоединением различной бактериальной флоры (чаще пневмококками), но в последние годы все большее значение приобретает золотистый стафилококк.

В зависимости от уровня интоксикации и выраженности катарального синдрома грипп может протекать в легкой, среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой форме.

Легкая форма гриппа характеризуется катаральным воспалением слизистой носа (ринит), глотки (фарингит), гортани (ларингит). Слизистая гиперемирована, ярко-красного цвета со своеобразной зернистостью слизистой оболочки зева. В цитоплазме эпителиальных клеток появляются базофильные и оксифильные включения, которые представляют собой соответственно микроколонии вирусных частиц и последствия гибели оргanelл клетки.

Наличие цитоплазматических включений в эпителиальных клетках и антигена гриппа в мазках-отпечатках со слизистой носа может использоваться для диагностики болезни. Также в диагностике заболевания используется метод иммунофлюоресцирующих антител.

При *гриппе средней тяжести* в патологический процесс вовлекаются не только верхние дыхательные пути, но и трахея, бронхи и даже отдельные альвеолы. В трахее и бронхах развивается серозно-геморрагическое воспаление, иногда с очагами некроза слизистой оболочки. Слизистая становится ярко-красного цвета – «пылает». Эпителиальные клетки слизистой десквамируются и нередко в виде пластов заполняют просвет бронхов. Вокруг бронхов появляются очаги гриппозной пневмонии. В просветах альвеол появляется серозный экссудат, в котором располагаются слущенные клетки альвеолярного эпителия, эритроциты, единичные нейтрофилы. Альвеолоциты в просветах альвеол округлой или овальной формы, с обильной цитоплазмой, в которой можно обнаружить оксифильные включения – «гриппозные клетки». Длительной этой формы – около 3–4 недель.

Тяжелая форма гриппа характеризуется острейшим началом, высокой (более 40 °С) и более длительной лихорадкой с резко выраженными симптомами интоксикации. На первый план при этой форме выступает цито- и вазопаралитическое действие вируса. В трахее и бронхах

на фоне серозно-геморрагического воспаления нарастают некротические процессы. В легких появляются мелкие (ацинарные, дольковые) серозно-геморрагические пневмонии, чередующиеся с очагами эмфиземы и ателектазов. Макроскопически легкие увеличены в объеме, на разрезе имеют пестрый вид – «большое пестрое гриппозное легкое». Микроскопически для этой формы гриппа характерно появление на стенках альвеол гиалиновых мембран (рис. 124 на цв. вкл.), в межальвеолярных перегородках – круглоклеточных инфильтратов. В головном мозге циркуляторные нарушения сопровождаются нарастающим отеком-набуханием нервной ткани с признаками дислокации стволовых структур.

Очень тяжелые формы гриппа встречаются редко, характеризуются молниеносным течением с бурно развивающимися симптомами интоксикации, без катаральных явлений и заканчиваются в большинстве случаев летально. Вариантом этой формы может быть стремительное развитие геморрагического токсического отека легких и летальный исход от дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

В межэпидемическое время обычно наблюдаются легкие и атипичные формы гриппа, которые морфологически проявляются ринитом и фарингитом.

Грипп у детей отличается более тяжелым течением, частым развитием осложнений (легочных и внелегочных). Преобладают признаки интоксикации с поражением нервной системы. На слизистых оболочках и во внутренних органах появляются мелкоточечные кровоизлияния, в слизистой гортани и трахеи – выраженный отек с клинической картиной ложного крупа.

Лица 60 лет и старше болеют гриппом тяжелее, чем лица молодого возраста. Особенности гриппа в этом возрасте являются более длительно растянутые во времени все периоды течения болезни, тяжелое течение с частыми осложнениями. На первый план у них выступают нарушения сердечно-сосудистой системы. Продолжительность заболевания неосложненным гриппом в целом у лиц пожилого возраста больше в 1,5 раза и осложняется пневмонией в 2 раза чаще по сравнению с лицами молодого и среднего возраста.

О с л о ж н е н и я. Грипп обуславливает снижение иммунологической реактивности. Это приводит к обострению различных хронических заболеваний, а также к возникновению вторичных бактериальных осложнений. Наиболее частое и серьезное осложнение гриппа – острая пневмония. В настоящее время общепризнано, что пневмония при гриппе носит смешанный вирусно-бактериальный характер вне зависимости от сроков ее возникновения. Пневмония, осложняющая течение гриппа, может развиваться в любом периоде заболевания. Однако у лиц молодого возраста в 60% случаев преобладают ранние пневмонии, возника-

ющие на 1–5-й день от начала заболевания, обычно при выраженном катаральном синдроме и общей интоксикации, что значительно затрудняет своевременную диагностику этих осложнений.

Второе место занимает осложнения со стороны лор-органов (гаймориты, отиты, фронтиты, синуситы); реже – пиелонефриты, пиелоститы, холангиты и др.

Осложнением тяжелой формы гриппа может явиться серьезный менингит или менингоэнцефалит, характеризующийся появлением периваскулярных круглоклеточных инфильтратов, микроглиальных узелков, мелких периваскулярных кровоизлияний, дистрофическими изменениями нейронов и клеток макроглии. Аналогичные изменения могут обнаруживаться в черепных и периферических нервах.

Парагрипп (paragrip, paragrippe) – острое респираторное вирусное заболевание, характеризующееся умеренно выраженной общей интоксикацией, поражением верхних дыхательных путей, преимущественно гортани.

Вирусы парагриппа относятся к группе РНК-содержащих парамиксовирусов размерами 100–300 нм. В настоящее время известно 4 типа вирусов парагриппа, выделенных от человека. Им не свойственна, как вирусам гриппа, вариабельность антигенной структуры.

Резервуаром и источником инфекции является человек, больной клинически выраженной или стертой формой парагриппа. Инфекция передается воздушно-капельным путем. Наряду с гриппом и аденовирусными заболеваниями парагрипп имеет широкое распространение. Часто заболевают дети. Вирусы типов I, II и III распространены повсеместно и вызывают заболеваемость в любое время года. Тип IV выделен только в США. Парагриппозные вирусы обуславливают до 20% острых респираторных заболеваний у взрослых и до 30% – у детей.

Патогенез. Воротами инфекции являются слизистые оболочки респираторного тракта, особенно носа и гортани, где возникают выраженные воспалительные изменения. Инкубационный период колеблется от 2 до 7 дней. Глотка и трахея вовлекаются в процесс реже и в меньшей степени. Парагриппозные вирусы репродуцируются в клетках эпителия дыхательных путей, разрушая при этом сами клетки. У детей из-за отека слизистой оболочки гортани и ее воспалительной инфильтрации может возникнуть синдром ложного крупа. В возникновении пневмоний, как и при гриппе, существенную роль играет наслоившаяся бактериальная флора.

Патологическая анатомия. Морфологические изменения при парагриппе похожи на таковые при гриппе, однако выражены в меньшей степени. Характерным морфологическим признаком болезни

является очаговая пролиферация эпителия трахеи бронхов с образованием подушкообразных разрастаний в их просвете. Пролиферирующие клетки несколько полиморфные с мелкими пузырьковидными ядрами.

Частым проявлением болезни является увеличение и умеренная болезненность периферических лимфатических узлов – углочелюстных, заднешейных, реже – подмышечных.

О с л о ж н е н и я. Наиболее частым осложнением как у детей, так и у взрослых является пневмония, при которой в воспалительный процесс вовлекается от одного до нескольких сегментов, а иногда и целая доля. Такие изменения в легких обусловлены вторичной бактериальной флорой и удерживаются до 3–4 недель и более. Осложнениями парагриппа могут являться ангины, синуситы, отит, евстахеит. У детей может наблюдаться генерализация инфекции.

Летальный исход может наступить от асфиксии, обусловленной ложным крупом, или от вирусной пневмонии с присоединением вторичной инфекции.

Аденовирусная инфекция – в настоящее время используется понятие *аденовирусные заболевания (pharyngoconjunctival fever-PCP)* – острые вирусные болезни, протекающие с преимущественным поражением органов дыхания, глаз и лимфатических узлов.

Аденовирусы впервые были выделены американскими учеными во главе с Хюбнером в 1954 г. из ткани миндалин и лимфатических узлов, полученных от детей во время операций, а также обнаружены у лиц с заболеваниями верхних дыхательных путей, сопровождающихся конъюнктивитами. С 1956 г. в практику вошел термин «аденовирусы», предложенный Эндерсом, Френсисом, а болезни, вызываемые данной группой вирусов, получили название аденовирусных заболеваний. Аденовирусы относятся к ДНК-вирусам диаметром 70–90 нм.

В настоящее время известны 32 типа аденовирусов, выделенных от человека и различающихся в антигенном отношении. Вспышки заболеваний чаще обусловлены типами III, IV, VII, XIV и XXI. Тип VIII вызывает эпидемический кератоконъюнктивит.

Источником инфекции являются больные с клинически выраженными или стертыми формами заболевания. Заражение происходит воздушно-капельным путем. Однако не исключена возможность и алиментарного пути передачи инфекции. Заболеваемость повышается в холодное время года. Чаще болеют дети.

П а т о г е н е з. Воротами инфекции являются преимущественно слизистые оболочки верхних дыхательных путей, реже – конъюнктивы. Аденовирусы размножаются в слизистой оболочке с характерным постепенным, последовательным вовлечением в патологический процесс нисходящих отделов дыхательного тракта. Репродукция аденовирусов

может происходить в ткани кишечника, лимфатических узлах. Размножение вируса в лимфоидной ткани сопровождается множественным увеличением лимфатических узлов. Помимо местных изменений аденовирусы оказывают общее токсическое воздействие на организм в виде лихорадки и симптомов общей интоксикации. Способность аденовирусов к размножению в эпителиальных клетках дыхательного тракта, конъюнктивы, кишечника с возникновением в отдельных случаях гематогенной диссеминации создает широкий диапазон клинических проявлений этой инфекции, включая появление генерализованной лимфаденопатии и распространенной экзантемы. Инкубационный период колеблется от 4 до 14 дней.

Патологическая анатомия. Основными проявлениями аденовирусных заболеваний являются ринофарингиты, ринофаринготонзиллиты, конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты, аденовирусная пневмония. У детей младшего возраста наблюдается острый ларинготрахеобронхит. Нередко возникают явления ложного крупа. Поражение дыхательных путей может сочетаться с воспалением конъюнктивы. Катаральные двусторонние конъюнктивиты возникают у 1/3 больных.

Выраженность морфологических изменений при аденовирусной инфекции зависит от тяжести течения заболевания. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей отечная, гиперемированная, с мелкоточечными кровоизлияниями. Микроскопически отмечается лимфогистиоцитарная инфильтрация и десквамация эпителиальных клеток. Ядра таких клеток заметно увеличены, гиперхромные – аденовирусные клетки, которые являются морфологическим маркером болезни.

При тяжелой форме заболевания развиваются аденовирусные пневмонии. Экссудат в альвеолах представлен белковыми массами с небольшим количеством макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов, среди которых обнаруживаются аденовирусные клетки. Эти клетки могут встречаться в межальвеолярных перегородках, а при генерализации процесса – в других органах. В отдельных случаях болезни в легких могут образовываться гиалиновые мембраны.

У многих больных умеренно увеличены периферические лимфатические узлы. Лица пожилого возраста болеют аденовирусной инфекцией редко. Аденовирусная инфекция протекает более тяжело у детей раннего возраста с наличием повторных волн заболевания, часто присоединяется пневмония.

Осложнения. Они могут возникнуть на любом сроке аденовирусного заболевания и зависят от присоединения бактериальной флоры. Наиболее часто встречаются пневмонии, ангины, реже – гаймориты,

фронтиты. Присоединению вторичной бактериальной флоры способствует угнетение иммунной системы.

Летальный исход может быть обусловлен аденовирусной пневмонией или генерализацией инфекции.

Респираторно-синцициальная инфекция (РС-инфекция) – острое вирусное заболевание, характеризующееся явлениями умеренной интоксикации и поражением преимущественно нижних отделов органов дыхания с частым развитием бронхитов, бронхиолитов, пневмоний.

РС-вирус относится к РНК-содержащим парамиксовирусам, диаметр вириона 90–120 нм. Характерным свойством этого вируса является способность обуславливать образование синцития или псевдогигантских клеток в культуре ткани.

РС-инфекция распространена повсеместно, регистрируется круглый год, наибольший подъем заболеваемости наблюдается зимой и весной. Источником инфекции является больной человек в остром периоде болезни. Передается воздушно-капельным путем. Чаще наблюдается у детей раннего возраста, однако отмечается высокая восприимчивость и взрослых.

Патогенез. Сходен с патогенезом гриппа и парагриппа. Инкубационный период составляет 3–6 дней.

Патологическая анатомия. Воспалительные изменения развиваются в начальном периоде на слизистой оболочке носа и глотки. У взрослых процесс может ограничиться поражением этих отделов. Морфологической особенностью заболевания является пролиферация эпителия трахеи, бронхов, бронхиол, альвеол, приводящая к образованию пластов (симпластов) клеток, которые совместно с комочками слизи приводят к закупорке бронхов. У детей в возрасте до года обычно поражаются бронхиолы и паренхима легких с наличием некроза трахеобронхиального эпителия и некротического обтурационного бронхиолита. Возникающий спазм приводит к образованию ателектазов и эмфиземе, что способствует возникновению вирусно-бактериальных пневмоний. Гуморальный иммунитет после перенесенной болезни сохраняется всю жизнь.

Осложнения. Болезнь осложняется пневмониями с присоединением вторичной инфекции и генерализацией вирусной инфекции, при которой в органах появляются воспалительные инфильтраты с наличием эпителиальных симпластов. При этом в головном мозге отмечается пролиферация клеток эпендимы. Наиболее тяжелые формы болезни, обуславливающие в 0,5% случаев летальные исходы, свойственны детям до одного года.

20.2.2. Герпетическая инфекция

Герпетическая инфекция – группа заболеваний, обусловленных вирусом простого герпеса, которые характеризуются поражением кожи, слизистых оболочек, ЦНС, иногда других органов.

Этиология и патогенез. Возбудитель относится к семейству герпеса (*Herpes viridae*). В это семейство входят также вирусы ветряной оспы, опоясывающего лишая, цитомегаловирусы и возбудитель инфекционного мононуклеоза. Содержит ДНК, размеры вириона 100–160 нм. Вирусный геном упакован в капсид правильной формы, состоящий из 162 капсомеров. Вирус покрыт липидсодержащей оболочкой. Размножается внутриклеточно, образуя внутриядерные включения. Проникновение вируса в некоторые клетки (например, в нейроны) не сопровождается репликацией вируса и гибелью клетки. Наоборот, клетка оказывает угнетающее влияние, и вирус переходит в состояние латенции. Через некоторое время может происходить реактивация, что обуславливает переход латентных форм инфекции в манифестные. По антигенной структуре вирусы простого герпеса подразделяются на два типа. Геномы вирусов I и II типа на 50% гомологичны.

Источник инфекции – человек. Возбудитель передается воздушно-капельным путем, при контакте, а генитальный – половым путем. При врожденной инфекции возможна трансплацентарная передача вируса. Герпетическая инфекция широко распространена. У 80–90% взрослых обнаруживают антитела к вирусу простого герпеса.

Патогенез. Воротами инфекции является кожа или слизистые оболочки. После инфицирования репликация вируса начинается в клетках эпидермиса и собственно кожи. Независимо от наличия местных клинических проявлений заболевания репликация вируса происходит в объеме, достаточном для внедрения вируса в чувствительные или вегетативные нервные окончания. Считается, что вирус или его нуклеокапсид распространяется по аксону к телу нервной клетки в ганглии. Время, необходимое для распространения инфекции от ворот до нервных узлов, у человека неизвестно. Во время первой фазы инфекционного процесса размножение вирусов происходит в ганглии и окружающих его тканях. Затем по эфферентным путям, представленным периферическими чувствительными нервными окончаниями, активный вирус мигрирует, приводя к диссеминированной кожной инфекции. Распространение вирусов к коже по периферическим чувствительным нервам объясняет факт обширного вовлечения новых поверхностей и высокую частоту новых высыпаний, находящихся на значительном удалении от участков первичной локализации везикул. Это явление характерно как для лиц с первичным генитальным герпесом, так и для больных оральнолабиальным герпесом. У подобных больных вирус можно

выделить из нервной ткани, находящейся далеко от нейронов, иннервирующих место внедрения вируса. Внедрение вируса в окружающие ткани обуславливает его распространение по слизистым оболочкам.

После завершения первичного заболевания из нервной ганглия не удается выделить ни активный вирус, ни поверхностные вирусные белки. Механизм латентной вирусной инфекции, а также механизмы, лежащие в основе реактивации вируса простого герпеса, неизвестны. Факторами реактивации являются ультрафиолетовое облучение, травма кожи или ганглия, а также иммуносупрессия. При исследовании штаммов вируса герпеса, выделенных у больного из различных мест поражения, установлена их идентичность. Однако у больных с иммунодефицитами выделенные из разных мест штаммы существенно различались, что свидетельствует о роли дополнительной инфекции (суперинфекции). В формировании иммунитета против вируса герпеса играют роль факторы как клеточного, так и гуморального иммунитета. У лиц с ослабленным иммунитетом латентная инфекция переходит в манифестную, а манифестные формы протекают значительно тяжелее, чем у лиц с нормальной деятельностью иммунной системы. Инкубационный период продолжается от 2 до 12 дней (чаще 4 дня).

Выделяют следующие клинико-морфологические формы герпетической инфекции:

- герпетические поражения кожи (локализованные и распространенные);
- герпетические поражения слизистых оболочек полости рта;
- острые респираторные заболевания;
- генитальный герпес;
- герпетические поражения глаз (поверхностные и глубокие);
- энцефалиты и менингоэнцефалиты;
- висцеральные формы герпетической инфекции (гепатит, пневмония, эзофагит и др.);
- герпес новорожденных;
- генерализованный герпес;
- герпес у ВИЧ-инфицированных.

Патологическая анатомия. *Герпетические поражения кожи* – на умеренно инфильтрированной коже обычно вокруг рта, на губах, на крыльях носа (*herpes labialis*, *herpes nasalis*) появляются мелкие везикулы, которые иногда сливаются в сплошной многокамерный элемент. Содержимое пузырьков вначале прозрачное, затем мутнеет. Пузырьки в дальнейшем вскрываются, образуя мелкие эрозии, или подсыхают и превращаются в корочки. При расчесах возможно наложение вторичной бактериальной инфекции.

Герпетические поражения слизистых оболочек полости рта проявляются в виде острого герпетического стоматита или рецидивирующего афтозного стоматита. На слизистых оболочках щек, нёба, десны появляются группы мелких пузырьков. Содержимое пузырьков вначале прозрачное, затем мутнеет. На месте лопнувших пузырьков образуются поверхностные эрозии. Через 1–2 недели слизистые оболочки нормализуются.

Генитальный герпес представляет особую опасность у беременных, так как обуславливает тяжелую генерализованную инфекцию новорожденных. Может способствовать также возникновению рака шейки матки. Первичная инфекция иногда протекает в виде острого некротического цервицита. Шейка матки и уретра вовлекаются в процесс у большинства женщин (80%) с первичной инфекцией. У мужчин генитальный герпес протекает в виде высыпаний на половом члене, уретрита, а иногда простатита. Описаны ректальные и перианальные герпетические высыпания, обусловленные вирусами герпеса I и II типа, в частности у мужчин-гомосексуалистов.

Герпетическое поражение глаз наблюдается чаще у мужчин в возрасте 20–40 лет. Различают поверхностные и глубокие поражения. Они могут быть первичными и рецидивирующими. К поверхностным относят первичный герпетический кератоконъюнктивит, поздний древовидный кератит, эпителиоз и герпетическую краевую язву роговицы, к глубоким – дисковидный кератит, глубокий кератоирит, паренхиматозный увеит, паренхиматозный кератит, глубокую язву с гипопионом. Заболевание склонно к рецидивирующему течению. Может обусловить стойкое помутнение роговицы. Офтальмогерпес иногда сочетается с поражением тройничного нерва.

Герпетический энцефалит описан в заболеваниях ЦНС.

Висцеральные формы герпетической инфекции чаще проявляются в виде острых пневмоний, гепатита, миокардита, панкреатита, может поражаться слизистая оболочка пищевода. Висцеральные формы являются следствием вирусемии. Герпетический эзофагит может возникать при распространении вируса из ротоглотки или при его проникновении в слизистую оболочку по блуждающему нерву (при реактивации инфекции). При эндоскопии выявляют воспаление слизистой оболочки с образованием поверхностных эрозий преимущественно в дистальном отделе пищевода. Однако такие же изменения могут наблюдаться при поражениях пищевода химическими веществами, при ожоге, при кандидозе и др.

Герпетическая пневмония является результатом распространения вируса из трахеи и бронхов на легочную ткань.

Герпетический гепатит также чаще развивается у лиц с ослабленной иммунной системой.

Из других органов, которые могут поражаться при вирусемии, notable поражение поджелудочной железы, почек, надпочечников, тонкого и толстого кишечника. Морфологическим маркером герпетической инфекции являются внутриядерные герпетические включения I и II типа, феномены «тутовой ягоды» и «пустых ядер», которые создают впечатление полиморфизма ядер пораженных клеток. Герпетические включения могут при активации инфекции появляться во всех видах клеток организма.

20.2.3. ВИЧ-инфекция

ВИЧ-инфекция – это длительно текущее инфекционное заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, с развитием в разгаре болезни синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Первые случаи заболевания появились в США в 1979 г. и распространились по всему миру в виде пандемии.

Источником заражения является больной человек и вирусоноситель. Пути передачи вируса: 1) половой; 2) парентеральный; 3) трансплацентарный.

Вирус иммунодефицита человека принадлежит к семейству Т-лимфотропных ретровирусов, впервые был выделен в 1983 г. Р. Галло (США) и Л. Монтанье (Франция). Существует большое количество штаммов вируса благодаря его склонности к мутациям.

Патогенез. Попадая в кровь, ВИЧ связывается с клетками, несущими на своей мембране антиген CD4: Т4-лимфоциты – хелперы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, микроглия, нейроны. ВИЧ способен также инфицировать клетки, не имеющие рецептора CD4: астроциты, олигодендроглиоциты, эндотелий сосудов, кишечный эпителий и др. При взаимодействии вируса с клеткой-мишенью его оболочка сливается с клеточной мембраной и содержимое вирусной частицы, включая генетический материал, оказывается внутри клетки. В клетке происходит высвобождение нуклеоида и геномной РНК вируса, с которой снимается ДНК-копия (провирус) и встраивается в хромосомную ДНК клетки-мишени (интеграция генома вируса в геном клетки).

В Т4-хелперах ВИЧ может находиться в латентном состоянии долгое время, скрытый от иммунной системы организма (этим объясняется возможность длительного латентного вирусоносительства при ВИЧ-инфекции). Латентная стадия инфекции – это период времени, в течение которого ДНК провируса интегрирована в геном, но транскрипции и трансляции с генов вируса нет, иммунологическими методами эта стадия инфекции не распознается. Активация Т4-лимфоцитов вызывает

репликацию вируса, в результате которой образуется множество вирионов, отпочковывающихся от клеточной мембраны, при этом происходит массовая гибель клеток (цитопатический эффект вируса).

В моноцитах и макрофагах репликация происходит постоянно, но очень медленно, вирионы формируются в цитоплазме, не оказывая выраженного цитопатического действия. Эти клетки выполняют роль переносчика ВИЧ в различные органы и ткани.

Первичным проявлением ВИЧ-инфекции является нарастающий иммунодефицит, который объясняется вовлечением в процесс всех звеньев иммунной системы. Ведущее звено в развитии иммунодефицита – поражение Т4-лимфоцитов (хелперов), которое подтверждается у больных ВИЧ-инфекцией прогрессирующей лимфопенией (в основном за счет Т-хелперов) и снижением Т4/Т8 (хелперно-супрессорного) соотношения. Однако механизм лимфопении не сводится только к цитопатическому действию вируса, поскольку только одна из 1000 клеток содержит вирус. Большое значение имеет образование нежизнеспособных многоядерных симпластов при связывании зараженной клетки с нормальными. Часто экспрессируемые на поверхности инфицированных клеток вирусные антигены стимулируют иммунный ответ в виде продукции анти-ВИЧ-антител и цитотоксических лимфоцитов, которые обуславливают цитолиз поврежденных клеток.

ВИЧ не только приводит к лимфопении, но и к потере сохранившимися клетками способности узнавать антигены. Изменения Т4-лимфоцитов (хелперов), которые являются регуляторами иммунного процесса, а также повреждение вирусом макрофагов приводят к грубому нарушению как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Считается, что у всех инфицированных ВИЧ рано или поздно возникает СПИД. ВИЧ-инфекция развивается в течение длительного срока (от 1 года до 15 лет).

В течении болезни различают несколько периодов (стадий).

➤ Инкубационный период может длиться от нескольких недель до 15 лет (в среднем 7–8 месяцев). В этот период можно установить факт инфицирования человека путем определения в крови антигенов или с 6–8-й недели заболевания – антител к ВИЧ. В этот период могут отмечаться повышение температуры тела, слабость, головная боль, боль в горле, некоторое увеличение лимфатических узлов, которые могут продолжаться несколько недель.

➤ Генерализованная лимфаденопатия – стойкое увеличение различных групп лимфатических узлов. Наблюдается фолликулярная гиперплазия – увеличение лимфоидных фолликулов за счет выраженного увеличения светлых центров. Длительность этой стадии составляет 3–5 лет.

➤ Пре-СПИД (СПИД-ассоциированный комплекс). Эта стадия возникает на фоне умеренного иммунодефицита. Для нее характерны лимфаденопатия, лихорадка, диарея, потеря массы тела. Она длится несколько лет.

➤ СПИД-стадия – развитие развернутой клинической картины болезни. Продолжительность – до 2 лет.

Патологическая анатомия. Складывается из комплекса изменений, обусловленных непосредственно ретровирусом (ВИЧ), признаков активизации оппортунистических инфекций и появления различных опухолей.

➤ Морфологические изменения, обусловленные непосредственно возбудителем болезни, развиваются в первую очередь в лимфатических узлах и представлены лимфаденопатией, протекающей в несколько стадий.

- фолликулярная гиперплазия;
- гипervasкулярный фолликулярный тип;
- смешанный фолликулярный тип;
- фолликулярная инволюция с лимфоидным истощением.

При фолликулярной гиперплазии отмечается увеличение лимфатических узлов: фолликулы крупные, неправильной формы, иногда распространяются почти на весь узел. Внутри герминативных центров увеличивается количество центробластов, видны многочисленные митозы. В парафолликулярных синусах много моноцитoidных клеток со слабоэозинофильной цитоплазмой. Дендритические клетки и Т4-лимфоциты в герминативных центрах инфицированы ВИЧ, в них обнаружена активация вирусной РНК. Паракортикальная зона гиперплазирована. В ней располагаются лимфоциты, иммунобласты, плазмциты, макрофаги, встречаются нейтрофильные лейкоциты и многоядерные гигантские клетки. Кровеносные сосуды лимфоузлов расширены.

Гипervasкулярный фолликулярный тип лимфаденопатии у больных СПИДом часто напоминает ангиофолликулярную гиперплазию: много мелких кровеносных сосудов; количество плазматических клеток увеличено, фолликулы с гиперплазированными герминативными центрами, отдельные – гиалинизированы.

Смешанный фолликулярный тип лимфаденопатии характеризуется наличием как гиперплазированных, так и инволютивных фолликулов с редукцией Т4-лимфоцитов и заселением паракортикальной зоны плазматическими клетками. Эти изменения часто встречаются при присоединении оппортунистических инфекций.

Фолликулярная инволюция с лимфоидным истощением характеризуется полным отсутствием фолликулов и герминативных центров. Отмечается обилие гемофагоцитирующих макрофагов.

Кроме того, лимфатические узлы в стадии СПИДа могут поражаться различными оппортунистическими инфекциями, саркомой Капоши, злокачественными лимфомами.

ВИЧ способен также первично поражать нервную систему, что клинически обуславливает развитие СПИД-деменции. Различают несколько морфологических вариантов изменений ЦНС: гигантоклеточный энцефалит, вакуолярная энцефалопатия и вакуолярная миелопатия.

Известна ВИЧ-ассоциированная нефропатия в виде фокального сегментарного гломерулосклероза с депозитами иммунных комплексов в клубочках, микрокистозом канальцев, лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией стромы, ВИЧ-ассоциированный гепатит.

➤ Оппортунистические инфекции при СПИДе могут вызываться простейшими (пневмоцистами, токсоплазмами, криптоспоридиями); грибами (рода *Candida*, криптококками), бактериями (*Mycobacterium avium intracellulare*, легионеллой, сальмонеллой), вирусами (цитомегаловирусами, герпетическими вирусами, некоторыми медленными вирусами).

Одна из наиболее часто встречающихся оппортунистических инфекций – пневмоцистная пневмония. *Pneumocystis carinii* – одноклеточный микроорганизм, который может существовать в стадии цисты или вегетативной форме, локализуется в просвете легочных альвеол. Пневмоцистоз у лиц с нарушениями клеточного иммунитета может развиваться вследствие предшествующего наличия пневмоцист в очагах латентной инфекции в легких или в результате свежего инфицирования. При активации возбудителя и усиленном его размножении происходят отек и десквамация клеток альвеолярного эпителия и заполнение альвеол пенистой жидкостью. Микроскопически пневмоцистная пневмония характеризуется пенистым эозинофильным экссудатом в альвеолах, количество альвеолярных макрофагов обычно невелико, при длительном течении развивается интерстициальный пневмосклероз.

Токсоплазменная инфекция преимущественно поражает ЦНС (возникает токсоплазменный энцефалит, для которого характерны очаги некроза).

При криптоспориidioзе поражается кишечник, развиваются колиты и энтериты, проявляющиеся длительной диареей.

Среди грибковых поражений часто встречаются кандидоз и криптококкоз, которые вызывают массивное поражение головного мозга с развитием очагов некроза, макроскопически напоминающих желе.

Из вирусных инфекций наиболее типична цитомегаловирусная и ВПГ-инфекция с развитием эзофагита, гастрита, колита, ретинита, поражением легких, печени, развитием энцефалита. Маркерами этих инфекций являются крупные клетки с типичными внутриядерными включениями.

Среди бактериальных инфекций чаще встречается микобактериальная инфекция, которая приводит к развитию диссеминированного процесса с поражением лимфатических узлов и внутренних органов.

Злокачественные опухоли встречаются при ВИЧ-инфекции достаточно часто. Наиболее характерными являются саркома Капоши и злокачественные лимфомы. У больных ВИЧ-инфекцией саркома Капоши имеет злокачественный характер и отличается от классического варианта генерализацией процесса с поражением лимфатических узлов, желудочно-кишечного тракта, легких и других внутренних органов.

Злокачественные лимфомы при ВИЧ-инфекции преимущественно В-клеточные. Наиболее типичной является первичная лимфома головного мозга.

Оппортунистические инфекции и злокачественные опухоли очень типичны для ВИЧ-инфекции, поэтому они получили название индикаторных болезней. К СПИД-индикаторным состояниям также относят гигантоклеточный энцефалит и вакуолярную энцефало- и миелопатию. Наличие двух и более СПИД-индикаторных процессов позволяет не только заподозрить, но может помочь в диагностике ВИЧ-инфекции.

20.2.4. Бешенство

Бешенство (от лат. *rabere* – бесноватый, *hydros* – вода, греч. *phobos* – боязнь) – острое вирусное заболевание, протекающее с тяжелым поражением нервной системы и заканчивающееся, как правило, смертельным исходом.

Бешенство впервые было описано К. Цельсом в I в. н.э. В 1885 г. Л. Пастер получил и с успехом использовал вакцину для спасения людей, укушенных бешеными животными. Возбудитель (вирус бешенства *Neurorhynchus rabid*) относится к группе миксовирусов рода *Lyssavirus* размерами от 90–170 до 110–200 нм, содержит однонитевую РНК. Вирус патогенен для большинства теплокровных животных и птиц. Различают уличный (циркулирующий в природе) и фиксированный (поддерживаемый в лабораториях) вирус бешенства. Механизм вирусной персистенции в клеточных культурах связывается с образованием и накоплением ди-частиц. Проникновение вируса в клетки происходит путем адсорбционного эндоцитоза – вирионы выявляются в виде включений, окруженных мембраной, адсорбированных на микротрубочках и в составе лизосом.

Источником заражения являются инфицированные животные (лисы, волки, собаки, кошки, летучие мыши, грызуны, лошади, мелкий и крупный рогатый скот). Заражение человека происходит при укусе или

ослужении животным поврежденной кожи или слизистой оболочки. Вирус выделяется во внешнюю среду со слюной инфицированного животного или человека. Кроме контактного возможны аэрогенный, алиментарный и трансплацентарный пути передачи вируса. Инкубационный период в среднем составляет от 1 до 3 месяцев. Длительность его зависит от локализации укуса. Наиболее короткая инкубация наблюдается при укусах лица, головы, затем верхних конечностей и наиболее длинная – при укусе нижних конечностей.

П а т о г е н е з. После внедрения через поврежденную кожу вирус бешенства распространяется по нервным стволам центростремительно, достигает ЦНС, и затем по ходу нервных стволов центробежно направляется на периферию, поражая практически всю нервную систему. Перинеуральным путем вирус попадает в слюнные железы, выделяясь со слюной больного. Скорость распространения вируса по нервным стволам составляет около 3 мм/ч. Возможны гематогенный и лимфогенный пути распространения вируса в организме.

П а т о л о г и ч е с к а я а н а т о м и я. Размножаясь в нервной ткани (головной и спинной мозг, симпатические ганглии, нервные узлы надпочечников и слюнных желез), вирус вызывает в ней характерные изменения (отек, кровоизлияния, дегенеративные и некротические изменения нервных клеток). Гибель нейронов наблюдается в коре большого мозга и мозжечка, в зрительном бугре, подбугорной области, в черном веществе, ядрах черепных нервов, в среднем мозге, базальных ганглиях и в мосту мозга. Особо выраженные изменения развиваются в продолговатом мозге, особенно в области дна IV желудочка. Вокруг измененных нервных клеток появляются лимфоцитарные инфильтраты (рабические узелки). В цитоплазме клеток (чаще в нейронах аммонова рога) образуются оксифильные включения (тельца Бабеша – Негри), представляющие собой места продукции и накопления вирионов бешенства.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. Наиболее яркий симптом бешенства – водобоязнь (гидрофобия) появляется во 2-й стадии болезни. При попытках пить возникают болезненные спастические сокращения глотательных мышц и вспомогательной дыхательной мускулатуры. Дыхание становится шумным в виде коротких судорожных вдохов. Появляются судороги. На высоте приступа возникает бурное психомоторное возбуждение (приступы буйства, бешенства) с яростными и агрессивными действиями. Больные могут ударить, кусить окружающих, плюются, рвут на себе одежду. Сознание помрачается, развиваются слуховые и зрительные галлюцинации устрашающего характера. Возможна остановка сердца и дыхания. Через 2–3 дня возбуждение, если не наступила смерть на высоте одного из приступов, сменяется параличами мышц

конечностей, языка, лица. Период параличей связан с выпадением деятельности коры большого мозга и подкорковых образований, отличается выраженным снижением двигательной и чувствительной функций. Смерть наступает через 12–20 ч от паралича сердца или дыхательного центра. Общая продолжительность болезни – 5–8 дней, редко несколько больше.

20.3. Болезни, вызываемые бактериями

20.3.1. Брюшной тиф

Брюшной тиф (от англ. *typhoid fever*, нем. – *abdominaltyphus*, фр. – *abdominale fièvre*) – острая инфекционная болезнь, вызываемая сальмонеллой (*Salmonella typhi*). Характеризуется лихорадкой, симптомами общей интоксикации, бактериемией, увеличением печени и селезенки, энтеритом и своеобразными морфологическими изменениями лимфатического аппарата кишечника.

Этиология и патогенез. Возбудитель брюшного тифа (*S. typhi*) относится к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Salmonella*.

Заболевание встречается во всех климатических зонах и частях света. Однако в большей степени оно распространено в странах с жарким климатом и низким уровнем санитарно-коммунального обустройства населения. Брюшной тиф относится к кишечным антропонозам. Единственным источником и резервуаром инфекции является человек, обычно хронический бактерионоситель, который, оставаясь практически здоровым, выделяет сальмонеллы в течение продолжительного времени (годы и даже десятки лет), а также лица с легкими и атипичными формами болезни. Путь заражения – фекально-оральный, при употреблении инфицированной воды или пищи. Восприимчивость людей к брюшному тифу различная. Невосприимчивость обычно обусловлена наличием специфического иммунитета в результате перенесенного заболевания, бытовой иммунизации или вакцинации. При массовом заражении в эпидемических очагах может заболеть до 40–50% людей. Инкубационный период длится чаще всего 9–14 дней.

В 1924–1934 гг. Ш. Ашаром и В. Лаверне была разработана фазовая теория патогенеза брюшного тифа, которая сохранилась до настоящего времени. Для возникновения заболевания необходимо попадание в желудочно-кишечный тракт определенной инфицирующей дозы микробов (фаза внедрения). Внедрение возбудителя происходит в тонкой кишке, из просвета которой сальмонеллы проникают в солитарные фолликулы и пейеровы бляшки, вызывая лимфангит. Затем микробы попадают в мезентериальные лимфатические узлы (фаза лимфангита и лимфаденита), где они размножаются, и прорвав лимфатический

барьер, через грудной проток попадают в кровь (фаза прорыва бактерий в кровоток и бактериемия). Возникает бактериемия, которая совпадает с первыми клиническими признаками брюшного тифа. В результате бактерицидного действия крови часть микробов гибнет с выделением эндотоксина. Такой же процесс происходит и в лимфатических узлах. Циркулирующий в крови эндотоксин вызывает интоксикацию организма различной интенсивности. Эндотоксин оказывает выраженное нейротропное действие с токсическим поражением нервных центров и развитием в них процессов торможения. Клинически это характеризуется инфекционно-токсической энцефалопатией, которая проявляется в своеобразной заторможенности больных, затуманенности сознания. При тяжелом течении болезни она наиболее выражена и получила название тифозного состояния (*status typhosus*). Эндотоксин действует также на симпатические нервные окончания чревного нерва (в месте выделения) и на вегетативные ганглии, что приводит к трофическим и сосудистым нарушениям в слизистой оболочке и лимфатических образованиях тонкой кишки. В результате возникают кишечные язвы, появляются метеоризм, иногда понос.

Следовательно, в патогенезе брюшного тифа ведущую роль играет интоксикация эндотоксином. Однако большое значение имеет и сам возбудитель. Сальмонеллы тифа разносятся током крови по всему организму и фиксируются в различных органах (паренхиматозная диффузия микробами), где они захватываются элементами мононуклеарно-фагоцитарной системы (МФС). В зависимости от функционального состояния МФС микробы в органах либо погибают, либо обуславливают различные очаговые поражения (менингиты, остеомиелиты, пиелиты, пневмонии, абсцессы).

Одновременно с диссеминацией сальмонелл начинается очищение организма путем выведения возбудителя (фаза выведения возбудителя из организма) различными органами выделения (почки, пищеварительные железы кишечника, слюнные, потовые железы, печень).

Наиболее интенсивно бактерии выводятся через печень, где основная масса их погибает, а остальные выделяются с желчью в просвет кишечника. Часть их выводится с испражнениями во внешнюю среду, а часть снова внедряется в лимфоидные образования тонкой кишки. Связанная с этим фактом гипотеза об аллергическом генезе формирования язв тонкой кишки сейчас представляется маловероятной. Изменения кишечника можно объяснить токсическим действием эндотоксина как на периферические вегетативные узлы и окончания, так и непосредственно на лимфатические образования кишечника.

Фаза формирования иммунитета выделена искусственно. Защитные реакции организма при брюшном тифе развиваются с начала возникновения инфекционного процесса. Уже на 4–5-й день болезни в крови

можно обнаружить специфические антитела, относящиеся к IgM. Ко 2–3-й неделе заболевания специфический иммуногенез достигает наивысшего развития (преобладают О-антитела IgM). В это же время появляются IgG-антитела, титр которых в последующем нарастает, а антител IgM – снижается. Формирование клеточного иммунитета индуцируется антигенами сальмонелл тифа в меньшей степени, нежели гуморального, что является следствием глубокого дефицита общего пула Т-клеток и Т-хелперов, а также умеренного снижения Т-супрессоров.

Патологическая анатомия. Циклическое течение брюшного тифа может проявляться пятью периодами патогенетических изменений в тонкой кишке, иногда поражается и толстая кишка.

Первый период (1-я неделя болезни) характеризуется значительным увеличением групповых лимфатических фолликулов – *стадия мозговидного набухания*. Фолликулы выступают над поверхностью слизистой оболочки (рис. 125 на цв. вкл), на их поверхности появляются извилины и борозды. В фолликулах происходит пролиферация моноцитов, гистиоцитов, ретикулярных клеток, которые вытесняют лимфоциты. Появляются крупные светлые клетки, фагоцитирующие брюшно-тифозные палочки (брюшно-тифозные клетки), которые образуются из моноцитов и формируют клеточные скопления – брюшно-тифозные гранулемы.

Второй период (2-я неделя) сопровождается некрозом этих образований – *стадия некроза*. Некроз начинается с поверхностных отделов фолликулов и, прогрессируя, может достигать мышечного слоя.

Во время третьего периода происходит *отторжение некротических масс и формирование язв*.

Четвертый период (3–4-я неделя) называют периодом *чистых язв*. В этом периоде происходит полное очищение язвенных дефектов от некротических масс. Очертания язв становятся ровными. Дно чистое, образовано мышечным слоем, иногда серозной оболочкой.

В пятом периоде (5–6-я неделя) происходит *заживление язв*.

Аналогичные морфологические изменения происходят в регионарных лимфатических узлах, чаще в области илеоцекального угла.

Общие изменения болезни представлены розеолезной сыпью на коже. Элементов сыпи обычно немного, они локализуются на коже верхних отделов живота и нижних отделов грудной клетки. Розеола мноморфные с четкими границами, несколько возвышаются над уровнем кожи (*roseola elevata*). Элементы существуют от нескольких часов до 3–5 дней. На месте розеола остается едва заметная пигментация. Примерно у 1/3 больных развивается миокардиодистрофия, а в некоторых случаях может возникнуть специфический инфекционно-токсический миокардит. В этот период на фоне бронхита может развиваться

пневмония. Она бывает обусловлена как самим возбудителем, так и присоединившейся вторичной флорой, чаще кокковой. Изменения со стороны органов пищеварения становятся еще более выраженными. Язык сухой, потрескавшийся, с отпечатками зубов, покрыт плотным грязно-бурым или коричневым налетом (фулгинозный язык), края и кончик языка свободны от налета. Печень и селезенка в этом периоде всегда увеличены. Могут наблюдаться атипичные формы брюшного тифа. К ним относятся abortивные и стертые клинические формы.

О с л о ж н е н и я. Различают кишечные и внекишечные осложнения. На 3-й неделе болезни возможно развитие внутрикишечного кровотечения. На 4-й неделе может произойти перфорация кишечной язвы с развитием перитонита. Причиной перитонита могут также явиться некротические процессы в регионарных лимфатических узлах.

Внекишечные изменения представлены пневмониями, миокардитами, воспалением хрящей гортани, восковидным (ценкеровским) некрозом прямых мышц живота, остеомиелитом. Поражение эндотоксином миокарда вызывает его дистрофические изменения, а в более тяжелых случаях – токсический миокардит. В отдельных случаях заболевание может осложниться брюшно-тифозным сепсисом.

Смерть больных наступает от осложнений: кишечное кровотечение, перитонит, сепсис.

20.3.2. Сальмонеллезы

Сальмонеллез – это полиэтиологическая инфекционная болезнь, вызываемая различными серотипами бактерий рода *Salmonella*. Характеризуется разнообразными клиническими проявлениями от бессимптомного носительства до тяжелых септических форм. В большинстве случаев протекает с преимущественным поражением органов пищеварительного тракта (гастроэнтериты, колиты).

Этиология. Возбудитель – большая группа сальмонелл, большинство из которых патогенны как для человека, так и для животных и птиц. В эпидемиологическом отношении наиболее значимы для человека лишь несколько серотипов, которые обуславливают 85–91% сальмонеллезов человека на всех континентах мира: *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. panama*, *S. infantis*, *S. newport*, *S. agona*, *S. derby*, *S. london* и др. Клинические проявления, вызванные различными серотипами сальмонелл, существенно не отличаются друг от друга. Основными факторами патогенности сальмонелл являются холероподобный энтеротоксин и эндотоксин липополисахаридной природы. Некоторые штаммы обладают способностью инвазии в эпителий толстой кишки (*S. enteritidis*).

Сальмонеллез встречается во всех регионах мира. В настоящее время это один из наиболее распространенных зоонозов в развитых странах. Заболеваемость сальмонеллезами повсеместно имеет тенденцию к росту, особенно это касается крупных городов с централизованной системой продовольственного снабжения. Источниками инфекции являются в основном домашние животные и птицы, однако определенное значение играет и человек (больной, носитель) как дополнительный источник. Основной путь заражения – алиментарный, обусловленный употреблением в пищу продуктов, в которых содержится большое количество сальмонелл.

Патогенез. Воротами инфекции является тонкая кишка, где происходит колонизация возбудителя и внедрение сальмонелл в ее стенку. До сих пор остается неясным, почему в большинстве случаев инфекционный процесс при сальмонеллезе ограничивается только этапом колонизации и инвазии в близлежащие ткани, что приводит к развитию гастроинтестинальной формы заболевания. Захват сальмонелл макрофагами не приводит к их фагоцитозу. Они обладают способностью не только сохраняться, но и размножаться в макрофагах, преодолевать внутри них барьер кишечного эпителия, проникать в лимфатические узлы и кровь. Бактериemia у больных сальмонеллезом встречается часто, но обычно бывает кратковременной. В собственном слое слизистой оболочки тонкой кишки наблюдается интенсивное разрушение бактерий с высвобождением энтеротоксина и эндотоксина. Эндотоксин оказывает многообразное действие на различные органы и системы организма. Наиболее важными из них являются индукция лихорадки и нарушения микроциркуляции вплоть до развития инфекционно-токсического шока. Инкубационный период при пищевом пути заражения колеблется от 6 ч до 3 суток (чаще 12–24 ч). При внутрибольничных вспышках, когда преобладает контактно-бытовой путь передачи инфекции, инкубация удлиняется до 3–8 дней.

Патологическая анатомия. Выделяют три формы болезни: гастроинтестинальная (локализованная), тифоподобная, септическая.

Гастроинтестинальная форма – одна из самых распространенных форм сальмонеллеза (96–98% случаев). Характеризуется острым гастритом, острейшим гастроэнтеритом, иногда гастроэнтероколитом. Протекает с выраженным обезвоживанием организма и напоминает холеру – *домашняя холера (cholera nostras)*. Потери жидкости достигают 7–10% массы тела. Отмечается увеличение печени и селезенки. Возможны изменения со стороны почек и острая почечная недостаточность.

Тифоподобная форма по течению и морфологии напоминает брюшной тиф. С 6–7-го дня на коже живота появляется розеолезная сыпь. К концу 1-й недели болезни – увеличение печени и селезенки. В ки-

шечнике, лимфатических узлах, селезенке появляются изменения, сходные с брюшным тифом, но менее выраженные.

Септическая форма – наиболее тяжелый вариант генерализованной формы сальмонеллеза. Кроме изменений тонкой кишки характеризуется появлением во внутренних органах и в головном мозге метастатических гнойников. Гнойные очаги часто развиваются в опорно-двигательном аппарате: остеомиелиты, артриты. Иногда наблюдаются септический эндокардит, аортит с последующим развитием аневризмы аорты. Относительно часто возникают холецистохолангиты, тонзиллиты, шейный гнойный лимфаденит, менингиты (последние обычно у детей). Реже наблюдаются гнойные очаги других локализаций, например абсцесс печени, инфицирование кисты яичника, сальмонеллезный струмит, мастоидит, абсцесс ягодичной области. Септический вариант сальмонеллеза характеризуется длительным течением и может закончиться летально.

О с л о ж н е н и я. Выраженное обезвоживание, токсико-инфекционный шок, гнойные осложнения.

20.3.3. Дизентерия

Дизентерия (шигеллез) – инфекционное кишечное заболевание с преимущественным поражением толстой кишки и синдромом общей инфекционной интоксикации.

Этиология и патогенез. Дизентерию вызывают бактерии рода *Shigella*, включающие более 40 серологически и биохимически дифференцируемых вариантов. При разрушении микробных клеток выделяется эндотоксин, который играет большую роль в патогенезе болезни и обуславливает клинические проявления. Кроме того, шигеллы продуцируют несколько видов экзотоксина: цитотоксин, повреждающий мембраны эпителиальных клеток; энтеротоксины, усиливающие секрецию жидкости и солей в просвет кишки; нейротоксин, обнаруживаемый в основном у бактерий Григорьева – Шига. В современных условиях наибольшее распространение имеют шигеллы Флекснера и Зонне.

Дизентерия относится к антропонозам с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, реализующимся пищевым, водным и контактно-бытовым путями. В условиях организованных коллективов наибольшее значение имеют пищевой и водный пути. Для развития заболевания достаточно инфицирование менее чем 100 микробными клетками шигелл. Источником возбудителя инфекции при дизентерии являются больные острой и хронической формой, а также бактерионосители, лица с субклинической формой инфекции.

Ведущим фактором в патогенезе болезни является токсемия за счет поступления шигеллезных токсинов, а также экзо- и эндотоксинов других кишечных бактерий, продуктов воспаления и некроза из пораженных отделов толстой кишки. В первую очередь в процесс вовлекается центральная и периферическая нервная система, а также сердечно-сосудистая система, надпочечники и органы пищеварения. У лиц с иммунодефицитом и трофической недостаточностью характерно распространенное и длительное поражение кишечника.

В тонкой кишке они прикрепляются к энтероцитам и выделяют энтеротоксический экзотоксин, который вызывает повышенную секрецию жидкости и солей в просвет кишки. Часть бактерий проникает в энтероциты преимущественно подвздошной кишки и размножается в них. Под действием гемолизина разрушаются фагоцитарные вакуоли и развиваются цитопатические изменения в энтероцитах. Эндотоксин, образующийся в результате разрушения шигелл в очагах начальной инвазии в эпителии тонкой кишки, попадает в кровь и обуславливает развитие интоксикации. При тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания может развиваться бактериемия. Инкубационный период составляет 1–7 (в среднем 2–3) дней, но может сокращаться до 2–12 ч.

Выделяют следующие формы и варианты течения инфекции, которые зависят от путей и способов заражения, величины инфицирующей дозы шигелл, их вирулентности, уровня резистентности и иммунитета макроорганизма:

- острая дизентерия: колитический и гастроэнтероколитический варианты. По тяжести течения они подразделяются на легкие, среднетяжелые, тяжелые и очень тяжелые; по особенностям течения выделяют стертые, субклинические и затяжные;

- хроническая дизентерия: рецидивирующая и непрерывная;

- бактерионосительство шигелл: реконвалесцентное и транзитное.

Основным вариантом заболевания является колитический. Он преобладает в случаях дизентерии, вызванной *Sh. dysenteriae* и *Sh. flexneri*.

Патологическая анатомия. Складывается из местных и общих изменений.

Местные изменения развиваются в слизистой толстой кишки (в основном сигмовидная и прямая кишка), где появляются морфологические признаки колита, протекающего в 4 стадии.

Стадия катарального колита продолжается 2–3 дня. В этой стадии возникают выраженная гиперемия и отек слизистой оболочки, кровоизлияния, лейкоцитарные инфильтраты в строме, очажки некроза, десквамация эпителия, в цитоплазме которого обнаруживаются шигеллы.

Стадия фибринозного колита, который чаще имеет дифтеритический характер, продолжается 5–10 дней. На поверхности слизистой

появляется плотная фибринозная пленка зелено-коричневого цвета, плотно связанная с подлежащей тканью, так как нити фибрина глубоко проникают в некротизированные участки слизистой. По периферии некротизированных участков располагаются лейкоцитарные инфильтраты. В этой стадии морфологические изменения появляются в мейснеровских и ауэрбаховских сплетениях подслизистого и мышечного слоев.

Стадия образования язв развивается на 10–12-й день болезни и обусловлена отторжением фибринозных пленок (рис. 126 на цв. вкл.) и мертвых участков слизистой. Язвы обычно имеют различные очертания и глубину.

Стадия заживления язв начинается на 3–4-й неделе болезни и характеризуется процессами регенерации. При небольших дефектах слизистой возможна полная регенерация, при глубоких – заживление идет путем образования рубца, иногда приводящего в сужению просвета кишки.

Общие изменения при дизентерии не имеют каких-либо характерных проявлений: гиперплазия лимфоидных клеток в селезенке, жировая дистрофия печени и миокарда, в почках – некроз эпителия канальцев.

В отдельных случаях заживление язв идет крайне медленно и болезнь принимает хроническое течение. В слизистой происходит образование полипов, воспалительный процесс может переходить на параректальную клетчатку.

Иногда течение болезни может ограничиться стадией катарального колита (абортивное течение). У детей могут развиваться выраженные изменения фолликулярного аппарата толстой кишки с явлениями некроза, гнойного расплавления и образования язв.

О с л о ж н е н и я. Представлены перфорациями язв с развитием парапроктита или перитонита. Кишечные кровотечения являются редким осложнением. При хроническом течении у больных нарастает истощение, возможно развитие вторичного амилоидоза, в органах – признаки метастатического обызвествления.

20.3.4. Холера

Холера – острая антропонозная кишечная инфекция, вызываемая холерным вибрионом, с преимущественным поражением желудка и тонкой кишки, характеризующаяся водянистой диареей с последующим присоединением рвоты, развитием дегидратации, деминерализации и ацидоза.

Этиология и патогенез. Существует два вида возбудителей болезни: вибрион холеры классический (биотип холера), и вибрион холеры (биотип Эль-Тор). Они отличаются по биохимическим свойствам.

Вибрионы выделяют экзотоксин (холероген) – самый главный патогенетический фактор. При разрушении микробных тел выделяются эндотоксины.

Главный компонент токсичности – фактор проницаемости. Это группы ферментов, которые способствуют повышению проницаемости сосудистой стенки, клеточных мембран и способствуют действию холерогена.

Устойчивость возбудителя во внешней среде высокая. В открытых водных бассейнах сохраняется несколько месяцев, во влажных испражнениях – максимально до 250 дней. Источник инфекции – только люди: больные с типичной формой холеры, больные субклинической или стертой формой холеры, реконвалесценты после типичной или субклинической формы холеры, транзитное здоровое носительство.

Механизм заражения – фекально-оральный. Пути распространения – водный, алиментарный, контактно-бытовой. Самый частый путь заражения – водный (питье, мытье овощей, фруктов, купание). Повышенное потребление жидкости ведет также к снижению концентрации соляной кислоты в желудочном соке.

Восприимчивость всеобщая и высокая. В эндемичных районах болеют преимущественно дети и старики. При заносе инфекции в новое место чаще поражается взрослое население (чаще мужчины в возрасте 20–40 лет).

Предрасполагающими факторами являются анацидные гастриты, глистные инвазии, некоторые формы анемии, резекция желудка.

Инкубационный период колеблется от нескольких часов до 5 суток (чаще 2–3 дня). Иммунитет относительно стойкий, видоспецифический и антитоксический. Повторные случаи холеры редки.

В тонкой кишке щелочная среда и высокое содержание пептонов (много молекул белка и других питательных веществ) способствуют интенсивному размножению вибрионов, которые выделяют экзотоксин. Холероген является пусковым механизмом патологического процесса. Действию холерогена помогает фактор проницаемости – фермент типа нейраминидазы. Нейраминидаза расщепляет гликопротеиды. В мембране энтероцитов содержатся ганглиозиды G и M. Видоизменение ганглиозидов мембраны энтероцитов приводит к тому, что энтероциты не всасывают жидкость из кишечника, а, наоборот, интенсивно ее выделяют. При этом с водой уходят электролиты. Потеря большого количества жидкости приводит к развитию гиповолемии и к повышению вязкости крови. Развивается сосудистая недостаточность и тканевая гипоксия с нарушением метаболизма и развитием ацидоза. Метаболические нарушения могут приводить к некрозу почечных канальцев. Гипокалиемия приводит к развитию мышечной слабости и к появлению судорожного синдрома.

Патологическая анатомия. Была подробно описана Н.И. Пироговым. Различают три стадии болезни: 1) холерный энтерит; 2) гастроэнтерит; 3) алгидный период.

В *стадии холерного энтерита* слизистая тонкой кишки набухает, становится отечной и резко гиперемированной. Начинается гиперсекреция бокаловидных клеток, секрет которых поступает в просвет кишки. Появляются единичные, иногда множественные кровоизлияния. При благоприятном течении болезни эти стадия может закончиться выздоровлением.

Холерный гастроэнтерит характеризуется усилением процессов в тонкой кишке (эпителиальные клетки теряют микроворсинки, некротизируются и десквамируются) и развитием серозного или серозно-геморрагического гастрита. Вследствие выраженной диареи и рвоты нарастают признаки обезвоживания.

В *алгидном периоде* в тонкой кишке нарастают выраженное полнокровие и отек. Эпителиальные клетки ворсин слизистой некротизируются и слущиваются. В просвете тонкой кишки содержится большое количество (до 4 л) бесцветной жидкости, которая имеет вид рисового отвара. В строме слизистой оболочки – кровоизлияния, инфильтрация лимфоцитами, плазмощитами, нейтрофилами. Серозная оболочка кишки – с точечными кровоизлияниями, сухая, между ее петлями обнаруживается липкая, прозрачная слизь.

В случаях летального исхода на аутопсии обращает на себя внимание выраженное обезвоживание. Характерно быстро наступающее трупное окоченение. В результате этого у умершего формируется поза гладиатора или фехтовальщика. Вследствие обезвоживания характерна морщинистость кожи – «рука прачки». При вскрытии нет резкого трупного запаха. Гниение наступает поздно. Подкожная клетчатка плотная. Кровеносные сосуды полупустые и содержат вязкую красную кровь. Пирогов это описал как симптом «малинового желе». Дистрофические изменения отмечаются в миокарде, печени и почках. Селезенка увеличена. Желчный пузырь растянут и заполнен прозрачной светлой желчью. Слизистые оболочки, мышцы сухие.

Различают несколько степеней обезвоживания при холере (согласно классификация В.И. Покровского): 1) дефицит массы тела больного 1–3%; 2) дефицит 4–6%; 3) дефицит 7–9%; 4) дефицит 10% и более. Последняя степень является гиповолемическим дегидратационным шоком.

Известны атипичные формы заболевания, когда изменения незначительные, стертые, обезвоживание практически не развивается. Атипичными также считаются молниеносная, сухая холера с признаками резкого обезвоживания, но без частой диареи, с гипокалиемией, парезом кишечника и жидкостью в плевральных полостях. У детей в возрасте

до 3 лет холера протекает наиболее тяжело. Дети хуже переносят обезвоживание. Кроме того, у них возникает вторичное поражение ЦНС: наблюдаются адинамия, клонические судороги, конвульсии, нарушение сознания вплоть до развития комы.

О с л о ж н е н и я. Различаются специфические и неспецифические осложнения болезни. К специфическим осложнениям относят холерный тифоид и постхолерную уремию. К неспецифическим – пневмонии, абсцессы, флегмоны, рожу, сепсис.

Холерный тифоид характеризуется поражением толстой кишки в виде дифтеритического колита. Возникает угроза кишечного кровотечения и перфорации язв в подвздошной и слепой кишках с последующим развитием гнойного перитонита. В печени появляются очаги некроза, в почках – явления подострого экстракапиллярного гломерулонефрита.

При постхолерной уремии, которая возникает в посталгидном периоде, в корковом веществе почек появляются множественные инфарктоподобные некрозы.

Смерть больных обычно наступает в алгидном периоде от обезвоживания, комы, уремии, интоксикации или от перечисленных осложнений.

20.35. Иерсиниоз

Иерсиниоз (кишечный иерсиниоз) – острое инфекционное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта с тенденцией к генерализованному поражению различных органов и систем.

Этиология и патогенез. Возбудитель иерсиниоза относится к семейству кишечных бактерий (*Enterobacteriaceae*, роду *Yersinia*, виду *Yersinia enterocolitica*). Грамотрицательные палочки имеют размеры $(1,8-2,7) \cdot (0,7-0,9)$ мкм.

Иерсиниоз относится к зоонозам. Источником заражения могут быть больные и носители. Путь заражения – алиментарный. Бактерии, преодолевая желудочный барьер, проникают в слизистую оболочку тонкой кишки и вызывают энтерит. Затем развивается мезентериальный лимфаденит. Из лимфатических узлов бактерии проникают в кровь, что ведет к диссеминации инфекции, поражению внутренних органов и интоксикации. Чаще болеют дети. Инкубационный период продолжается от 1 до 6 дней.

Патологическая анатомия. Различают три клинико-морфологических формы болезни: абдоминальную в виде гастроэнтероколита, аппендикулярную и септическую.

Гастроэнтероколитическая форма встречается чаще других. На ее долю приходится около 70% заболеваний. Продолжительность этой формы иерсиниоза – от 2 дней до 2 недель. Она представлена гастроэнтероколитом, энтероколитом, энтеритом, реже – гастритом. Чаще встречается катаральный или катарально-язвенный энтерит. Слизистая оболочка тонкой кишки отечная, просвет кишки сужен. Лимфоидные фолликулы увеличены, возможно образование язв. Все слои стенки кишки инфильтрированы нейтрофилами, лимфоцитами, плазмócитами, эозинофилами. Селезенка и печень увеличены, в отдельных случаях в печени отмечаются признаки острого гепатита. Кожа у больных сухая, иногда появляется мелкопятнистая и точечная сыпь с последующим шелушением. Сыпь на коже обусловлена васкулитами иммунокомплексного генеза. Продолжительность этой формы иерсиниоза – от 2 дней до 2 недель.

Аппендикулярная форма отдельными авторами рассматривается как вариант абдоминальной формы. Она проявляется различными формами острого аппендицита, сочетающегося с терминальным илеитом и мезаденитом. В аппендиксе иногда обнаруживают иерсиниозные гранулемы с признаками кариорексиса, состоящие из макрофагов, эпителиоидных клеток, единичных многоядерных клеток, напоминающих клетки Пирогова – Лангханса. Эти гранулемы могут нагнаиваться.

Септическая форма протекает крайне тяжело в виде септицемии и может закончиться летально. Могут развиваться эндокардит, пневмония, нефрит с острой почечной недостаточностью, менингит, менингоэнцефалит, гепатит. Исход болезни обычно благоприятный, однако болезнь может рецидивировать и принимать хронический характер.

О с л о ж н е н и я. Возникают чаще на 2–3-й неделе. К ним относятся аллергическая экзантема (крапивница, узловатая эритема), отек Квинке, артрит (преимущественно крупных суставов), миокардит, уретрит, конъюнктивит, аппендицит.

20.3.6. Чума

Чума (*pestitis*) – острейшее инфекционное заболевание, относящееся к группе карантинных инфекций. Чума сопровождается большой летальностью и может вызвать эпидемии и пандемии.

Этиология и патогенез. Возбудителем является палочка чумы, антигены которой по свойствам близки к антигенам тканей организма человека. Палочка чумы выделяет фибринолизин и гиалуронидазу и способна персистировать в макрофагах и полиморфно-ядерных лейкоцитах.

Чума – типичный антропозооноз. Источником заражения являются главным образом грызуны – суслики, крысы, тушканчики, белки и т.д. Из домашних животных – кошки, верблюды. Заражение происходит при укусе блох от больных грызунов или же воздушно-капельным путем от больного человека с чумной пневмонией.

При укусе блох палочка чумы распространяется лимфогенно в регионарный лимфатический узел, в котором развивается лимфаденит (чумный бубон первого порядка). В результате дальнейшего распространения появляются бубоны второго, третьего порядка. Затем наступает гематогенная генерализация и заболевание принимает характер геморрагической септицемии.

Патологическая анатомия. Клинико-анатомически выделяют 4 формы заболевания: бубонную; кожно-бубонную; первично-легочную; первично-септическую.

Бубонная форма характеризуется поражением регионарных лимфатических узлов в зависимости от места укуса. Чаще это паховые и реже – подмышечные лимфатические узлы. Лимфатические узлы увеличиваются в размерах до 5–8 см, спаиваются друг с другом, имеют темно-красный цвет с очагами некроза. Перифокальная ткань – с признаками выраженного отека. Микроскопически в лимфатических узлах картина выраженного серозно-геморрагического лимфаденита с большим количеством палочек чумы. В дальнейшем в лимфатических узлах усиливаются некротические изменения и процесс принимает характер геморрагически-некротического лимфаденита. Образование некротов сопровождается развитием гнойного воспаления с расплавлением тканей и образованием язв. В редких случаях благоприятного исхода язвы рубцуются. Бубоны первого порядка обычно становятся источником лимфогенного или гематогенного распространения инфекции.

При лимфогенном распространении появляются бубоны второго, третьего порядка и последующих, в которых возникают аналогичные морфологические изменения.

Гематогенное распространение сопровождается развитием чумной бактериемии с последующим развитием септицемии. На коже больных появляется сыпь в виде пустул и папул с обязательным геморрагическим компонентом, иногда с образованием язв. Вторым компонентом генерализации являются множественные кровоизлияния в серозные и слизистые оболочки. При гематогенном распространении в процесс могут вовлекаться другие группы лимфатических узлов – вторичные бубоны с аналогичными морфологическими изменениями. Селезенка имеет вид септической, увеличена в 2–4 раза, с очагами некроза. Характерно развитие вторичной чумной пневмонии, которая носит очаговый характер.

Кожно-бубонная, или кожная, форма характеризуется развитием в месте укуса первичного инфекционного аффекта, который представлен пузырьком с серозно-геморрагическим содержимым – «чумная фликтена». Первичный аффект может иметь вид чумного геморрагического карбункула. От первичного аффекта развивается лимфангит и процесс распространяется на лимфатический узел – возникает бубон. В дальнейшем заболевание протекает, как бубонная форма.

Первично-легочная форма чумы характеризуется развитием лобарной пневмонии с поражением плевры в виде серозно-геморрагического плеврита. Пневмония носит серозно-геморрагический характер с очагами некроза, кровоизлияний и нагноения. Во внутренних органах, в коже и слизистых оболочках множественные кровоизлияния. Эта форма является крайне контагиозной и опасной.

Первично-септическая форма протекает крайне тяжело в виде сепсиса без установленных входных ворот инфекции.

О с л о ж н е н и я. Обычно осложнения являются смертельными: септицемия, интоксикация, легочные осложнения.

20.3.7. Бруцеллез

Бруцеллез – инфекционное заболевание, относящееся к группе бактериальных антропоозоонозов.

Этиология и патогенез. Возбудителем болезни является *Brucella*, названная по имени Д. Брюса, обнаружившего в 1866 г. бактерию в козьем молоке (*Brucella melitensis*), которая была расценена как этиологический фактор мальтийской лихорадки. В дальнейшем были выделены возбудители аборта крупного рогатого скота (Б. Банг, 1897 г.) – *Brucella abortus* и аборта свиней (Дж. Траум, 1914 г.) – *Brucella suis*. Все три типа патогенны для человека. Заражение первым типом носит эпидемический характер, остальные два типа обуславливают спорадический бруцеллез.

Заражение происходит через кожу, слизистые оболочки верхних дыхательных путей или алиментарным путем при употреблении молока и молочных продуктов. В случаях заболевания работников ферм болезнь относят к профессиональной. Инкубационный период равняется 1–3 неделям.

После внедрения бактерии накапливаются в регионарных лимфатических узлах, из которых они попадают в кровоток и вызывают гематогенную генерализацию.

Патологическая анатомия. Заболевание протекает в виде острой, подострой и хронической форм, развитие которых зависит от особенностей иммунологического ответа организма.

Острая форма характеризуется острым началом и септическим течением. Длительность ее составляет 1–2 месяца. В ответ на гематогенную генерализацию возбудителя организм отвечает гиперергической реакцией с увеличением селезенки, печени, лимфатических узлов, в которых развиваются продуктивные тромбоваскулиты, гиперплазия лимфоидных и эндотелиальных клеток. Нарастает геморрагический синдром.

Подострая форма проявляется реакцией гиперчувствительности замедленного типа. Длительность – 3–4 месяца. Морфологически эта форма характеризуется появлением в различных органах бруцеллезных гранулем, состоящих из эпителиоидных и гигантских клеток типа Пирогова – Лангханса, небольшого количества плазмочитов и эозинофилов. В гранулемах клетки расположены беспорядочно, имеется много сосудов. Развивающийся при этой форме аллергический продуктивно-деструктивный васкулит обуславливает возникновение гепатита, продуктивного миокардита, полипозно-язвенного эндокардита, менингоэнцефаломиелиита.

Хроническая форма протекает более года. Для нее также характерно образование гранулем, васкулитов. Кроме того, отмечаются атрофия и склеротические изменения внутренних органов. Клинико-анатомически эта форма протекает в виде затяжного сепсиса и часто заканчивается развитием кахексии. Возникают локальные органные изменения, на основании которых выделяют несколько клинико-анатомических форм болезни: сердечно-сосудистая, нервная, гепатолиенальная, урогенитальная и костно-суставная.

Сердечно-сосудистая форма проявляется полипозно-язвенным эндокардитом, который часто сочетается с гранулематозным миокардитом. В коронарных артериях – продуктивный тромбоваскулит.

Нервная форма (нейробруцеллез) протекает в виде продуктивно-альтеративного васкулита с выраженной глиальной реакцией. При тромбозе сосудов в головном мозге появляются очаги размягчения, кровоизлияния, кисты.

Гепатолиенальная форма сопровождается увеличением печени и селезенки, иногда с исходом в цирроз, желтухой и признаками геморрагического диатеза.

Для *урогенитальной формы* характерно развитие гранулематозного орхита и эпидидимита с последующей атрофией яичек.

Костно-суставная форма проявляется гранулемами в мышцах, сухожилиях, синовиальных оболочках, апоневрозах, костном мозге. При этом развиваются остеомиелит трубчатых и плоских костей, периститы, артриты.

О с л о ж н е н и я . Сердечно-сосудистая форма может закончиться формированием порока сердца и кардиосклероза, нервная – очагами

некроза и кровоизлияниями в головном мозге, гепатолиенальная – циррозом печени, костно-суставная – деструкцией костей и суставов.

Смерть больных в основном наступает от сепсиса и локальных повреждений органов.

20.3.8. Туляремия

Туляремия – остро или хронически протекающее инфекционное заболевание из группы антропозоонозов.

Этиология и патогенез. Заболевание вызывается бактерией *Francisella tularensis*, открытой Г. Мак-Коем и Ч. Чепиком (1912) на берегах озера Туларе в Калифорнии. Резервуаром возбудителя являются грызуны (нутрии, зайцы, дикие кролики, белки, полевые мыши и т.д.), от которых инфекция передается контактным, воздушно-капельным, водным и пищевым путями. Возможно заражение после укусов клещей. Патогенез болезни напоминает патогенез чумы – «доброкачественная чума». В месте внедрения возбудителя в ряде случаев возникает первичный инфекционный аффект в виде пустулы или язвочки. Чаще возбудитель достигает регионарных лимфатических узлов, в которых образуются первичные туляремийные бубоны. Лимфогенная и гематогенная генерализация возбудителя происходит на фоне иммунных реакций организма, что приводит к быстрому формированию туляремийных гранулем.

Патологическая анатомия. Выделяют бубонную, легочную и тифоидную формы болезни.

При *бубонной форме* в месте внедрения возбудителя (обычно на пальцах рук) появляется пустула, переходящая в язвочку. В дерме появляются туляремийные гранулемы, по клеточному составу напоминающие туберкулезные. В отличие от последних, при туляремии в гранулемах обнаруживаются нейтрофильные лейкоциты и гранулемы склонны к нагноению. Аналогичные изменения с нагноением развиваются в туляремийных бубонах. Процесс может привести к формированию длительно не заживающих свищей и язв.

При генерализации процесса гранулемы и очаги нагноения появляются в различных органах. Селезенка увеличена, дряблая, на разрезе дает обильный соскоб.

Легочная форма проявляется первичной туляремийной пневмонией и лимфаденитом регионарных лимфатических узлов. В легких появляются очаги уплотнения, напоминающие творожистый некроз при туберкулезе. Однако микроскопически эти очаги представлены серозно-фибринозной или серозно-геморрагической пневмонией с очагами некроза и гранулемами.

Тифоидная форма протекает в виде септицемии с выраженным геморрагическим синдромом, без кожных изменений и лимфаденитов.

Смерть больных обычно наступает при тифоидной форме от сепсиса или при легочной форме – от пневмонии.

20.3.9. Сибирская язва

Сибирская язва – острая инфекционная болезнь, относящаяся к группе антропозоонозов.

Этиология и патогенез. Возбудитель болезни – спороносная сибиреязвенная палочка (*Bac. anthracis*), выделенная Р. Кохом в 1876 г. Заражение человека происходит от больных животных (лошади, крупный и мелкий рогатый скот) через кожу, алиментарным и воздушно-капельным путями. Проникая в организм, бактерия образует капсулу, которая препятствует фагоцитозу и становлению иммунитета и вызывает развитие серозно-геморрагического воспаления. Инкубационный период – 2–3 дня.

Патологическая анатомия. Выделяют кожную, кишечную, первично-легочную и первично-септическую формы болезни.

Наиболее часто встречается *кожная форма*, при которой на месте внедрения возбудителя появляется красное пятно с пузырьком, содержащим серозно-геморрагический экссудат. Достаточно быстро пятно некротизируется, становится черным, похожим на уголь – сибиреязвенный карбункул и регионарный серозно-геморрагический лимфаденит. Лимфатические узлы увеличены, темно-красного цвета. В перифокальных тканях, окружающих карбункул, и в лимфатических узлах определяется огромное количество бактерий, выраженный отек. При попадании бактерий в глаза развивается конъюнктивальная форма с аналогичными морфологическими изменениями. Обычно кожная форма сибирской язвы заканчивается выздоровлением. Однако в отдельных случаях может развиваться сепсис.

Кишечная форма болезни характеризуется появлением обширных участков геморрагического воспаления с образованием язв в нижней части подвздошной кишки. Процесс распространяется на лимфатические узлы брыжейки и окружающую их клетчатку. Эта форма обычно заканчивается сепсисом.

Первично-легочная форма проявляется геморрагическим трахеитом, бронхитом и серозно-геморрагической, чаще сливной, пневмонией. В процесс вовлекаются прикорневые и бифуркационные лимфатические узлы. Исходом этой формы, как правило, является сепсис.

Первично-септическая форма сибирской язвы характеризуется выраженным общеинфекционным процессом при отсутствии местных изменений. На аутопсии – увеличенная септическая селезенка темно-

красного (почти черного) цвета с большим содержанием бактерий. Для этой формы характерно развитие геморрагического менингоэнцефалита, при котором мягкая мозговая оболочка отечная, ярко-красного цвета в виде «красного чепца». В сосудах головного мозга обнаруживают большое количество возбудителя болезни. Смерть больных сибирской язвой обычно наступает от сепсиса.

20.3.10. Туберкулез

Туберкулез – хроническое инфекционное заболевание, вызываемое микобактерией туберкулеза, при котором могут поражаться все органы человека, но чаще процесс развивается в легких.

Туберкулез является достаточно распространенным заболеванием. Во всем мире им болеет 15–20 млн человек, а умирает около 2–3 млн. В развивающихся странах его относят к эпидемическим заболеваниям без тенденции к снижению. В странах СНГ в последние годы заболеваемость туберкулезом растет. В Республике Беларусь туберкулезом ежегодно заболевает 5 тыс. человек. В социальной структуре впервые выявленных туберкулезом больных 30–40% составляют люди без определенных занятий, алкоголики, заключенные.

Заболевание вызывается микобактерией туберкулеза, открытой Кохом в 1882 г. Известны 4 типа микобактерий: человеческий; бычий; птичий; холоднокровных. Для человека патогенны два первых. Следует отметить, что два последних типа вызывают диссеминированные формы инфекции у 15–24% больных ВИЧ-инфекцией.

Микобактерии относятся к аэробным, неспорообразующим и неподвижным микробам с восковой капсулой. Последняя обеспечивает устойчивость возбудителя к кислотам и воспринимает красный карболовый фуксин Циля, на чем основана окраска.

Палочка Коха не имеет эндотоксинов, экзотоксинов или гистолитических ферментов. Достаточно того, что этот микроб избегает воздействия макрофагов и вызывает реакции гиперчувствительности замедленного типа. Это достигается рядом свойств бактерии, главными из которых являются: а) наличие серосодержащих гликолипидов на поверхности бактерий, которые предупреждают слияние фагосом, содержащих палочки Коха, с лизосомами; б) присутствие фактора, подавляющего активацию макрофагов (LAM-фактор); в) наличие высокоиммунного белка теплового шока, который играет определенную роль в развитии аутоиммунных реакций.

При проникновении палочек Коха в ткань 2–3 недели воспалительная реакция не носит специфического характера, затем появляются специфические гранулемы – туберкулезные бугорки.

Клиническая классификация болезни предусматривает три формы: хроническая туберкулезная интоксикация детей и подростков; туберкулез легких; туберкулез других органов (органный туберкулез).

На основе клинико-морфологических проявлений туберкулеза, по А.И. Струкову, различают три формы болезни, которые не противостоят клинической классификации: первичный, гематогенный и вторичный туберкулез.

Первичный туберкулез характеризуется развитием заболевания в период инфицирования, т.е. при первой встрече с инфекцией, сенсибилизацией организма и аллергическими реакциями с развитием реакций гиперчувствительности немедленного типа.

Путь заражения, как правило, аэрогенный, реже – алиментарный. Болеют дети, иногда подростки.

Морфологически первичный туберкулез характеризуется развитием первичного туберкулезного комплекса, который состоит из трех компонентов: первичного аффекта (очага), туберкулезного воспаления отводящих лимфатических сосудов (лимфангита) и туберкулезного воспаления регионарного лимфатического узла (лимфаденита).

Первичный аффект в легких появляется в наиболее хорошо аэрируемых 3, 8, 9 и 10-м сегментах, обычно субплеврально, в виде фокуса экссудативного воспаления, который очень быстро подвергается некрозу. Образуется очаг казеозной пневмонии, окруженный зоной перифокального неспецифического воспаления. Размеры первичного аффекта различны: иногда только альвеолит, чаще ацинус или долька. В прилежащей к аффекту плевре развивается серозно-фибринозный или фибринозный плеврит. В отводящих лимфатических сосудах наблюдается лимфостаз, а в периваскулярной ткани по ходу сосудов появляются туберкулезные бугорки, которые образуют дорожку к корню легкого – туберкулезный лимфангит. В регионарном лимфатическом узле развивается туберкулезный лимфаденит, казеозный некроз, который нередко более выражен, чем в первичном аффекте.

При алиментарном заражении чаще в нижнем отделе тощей кишки или в слепой кишке первичный туберкулезный комплекс представлен язвой, которая рассматривается как первичный аффект. К ней присоединяется лимфангит и лимфаденит. Первичный аффект может возникать в миндалинах и в коже с аналогичными изменениями лимфатических сосудов и регионарных лимфатических узлов.

Возможны три варианта течения первичного туберкулеза: благоприятный исход с заживлением очагов первичного туберкулеза; прогрессирование первичного туберкулеза с генерализацией процесса; хроническое течение.

При затухании первичного туберкулеза и заживлении очагов первичного комплекса в первичном легочном очаге рассасывается перифокальное воспаление. Экссудативная тканевая реакция сменяется продуктивной. Вокруг очага казеозной пневмонии образуется вал из эпителиоидных и лимфоидных клеток с последующим формированием капсулы. Казеозные массы подвергаются обызвествлению по дистрофическому типу (петрифицируются) и могут оссифицироваться. Такие зажившие первичные очаги получили название очагов Гона (чешский патолог, впервые их описавший). На месте лимфангита образуется фиброзный тяж. Заживление лимфатических узлов происходит медленнее. Очаги казеоза также подвергаются петрификации и оссификации.

Прогрессирование первичного туберкулеза с генерализацией процесса проявляется в 4 формах: гематогенной, лимфогенной, росте первичного аффекта, смешанной.

➤ Гематогенная форма прогрессирования развивается в связи с попаданием микобактерий в кровь и их диссеминацией в различные органы с образованием туберкулезных бугорков размером от просовидных (миллиарный туберкулез, рис. 127 на цв. вкл.) до крупных – с горошину и более (крупноочаговый).

Причиной смерти может быть поражение мягкой мозговой оболочки с развитием туберкулезного лептоменингита. Иногда гематогенная генерализация проявляется только единичными отсевами в различные органы, в том числе и легкие, где они называются очагами Симона. Эти внелегочные очаги отсева спустя много лет после затухания первичной инфекции дают начало туберкулезному поражению в месте их локализации.

➤ Лимфогенная, или лимфожелезистая, генерализация характеризуется специфическим поражением бронхиальных, бифуркационных и других лимфатических узлов в виде туберкулезного бронхаденита (рис. 128 на цв. вкл.). Увеличенные лимфатические узлы сдавливают просвет бронхов, вызывая в ряде случаев очаги ателектаза и пневмонии. При первичном туберкулезе кишечника развивается туберкулезный мезаденит.

➤ Рост первичного аффекта является наиболее тяжелой формой прогрессирования первичного туберкулеза. Казеозный некроз не ограничивается, а распространяется, захватывая дольку, сегмент и всю долю – возникает лобарная казеозная пневмония. Клинически эта форма носит название скоротечной чахотки. Иногда очаг казеозной пневмонии расплавляется и на его месте образуется полость – первичная легочная каверна. Процесс принимает хроническое течение и развивается первичная легочная чахотка. В кишечнике идет увеличение язвы, появляются ограниченный перитонит, спайки.

► При смешанной форме, казеозный бронхаденит сочетается с милиарными бугорками в органах.

Хроническое течение первичного туберкулеза характеризуется заживлением первичного аффекта, но медленным прогрессирующим течением туберкулезного бронхаденита, когда периоды затихания чередуются с обострением. Развивается сенсibilизация организма, что регистрируется туберкулиновыми пробами, а в тканях и органах развиваются параспецифические изменения в виде мезенхимальных клеточных реакций, фибриноидных изменений в соединительной ткани и стенках артериол, диспротеиноз, иногда даже с развитием амилоидоза.

Гематогенный туберкулез развивается после перенесенного первичного туберкулеза. Его источником могут быть очаги отсева либо не вполне зажившие фокусы в лимфатических узлах. Эти очаги долгое время являются латентными и обостряются под влиянием неблагоприятных факторов. При гематогенном туберкулезе преобладает продуктивная реакция (гранулемы) и выражена склонность к гематогенной генерализации.

Выделяют три разновидности гематогенного туберкулеза:

- генерализованный гематогенный туберкулез;
- гематогенный туберкулез с преимущественным поражением легких;
- гематогенный туберкулез с преимущественно внелегочными поражениями.

► Генерализованный гематогенный туберкулез встречается редко и характеризуется появлением во многих органах туберкулезных бугорков и очагов. Различают три формы:

- острейший туберкулезный сепсис – очаги представлены казеозным некрозом;
- острый общий милиарный туберкулез – в органах появляются милиарные продуктивные бугорки (гранулемы); он обычно заканчивается туберкулезным менингитом;
- острый общий крупноочаговый туберкулез – в разных органах обнаруживают крупные очаги размером до 1 см. Эта форма обычно развивается у ослабленных больных.

► Гематогенный туберкулез с преимущественным поражением легких наблюдается в случаях, когда в легких появляется множество мелких милиарных бугорков (милиарный туберкулез легких). При остром милиарном туберкулезе легкие воздушные, бугорки мелкие, как песчинки, с трудом определяются на ощупь. Когда идет рубцевание бугорков, то говорят о хроническом милиарном туберкулезе легких.

Выделяют также хронический крупноочаговый или гематогенно-диссеминированный туберкулез легких, который чаще встречается у взрослых. Для него характерна кортико-плевральная локализация ту-

беркулезных очагов, нередко с образованием симметричных каверн, сетчатый пневмосклероз, эмфизема, легочное сердце с наличием внелегочного туберкулезного очага.

➤ Гематогенный туберкулез с преимущественно внелегочными поражениями развивается из очагов-отсевов, занесенных гематогенным путем при первичном туберкулезе.

Выделяют туберкулез костей и суставов, который чаще встречается у детей. Часто поражаются тела позвонков (туберкулезный спондилит), эпифизы костей, образующих тазобедренный сустав (туберкулезный коксит) и коленный (туберкулезный гонит). В кости могут образовываться секвестры.

Процесс может распространяться и на окружающие ткани, что ведет к образованию натечных абсцессов и свищей. При поражении тел позвонков образуется горб (*gibus*), может произойти сдавление спинного мозга с развитием параличей. В итоге суставы деформируются.

Туберкулез почек (чаще односторонний) возникает, как правило, у молодых людей. Первые очаги появляются в корковом веществе, затем в сосочках пирамид. Образуются полости – каверны. Вне каверн в почках развивается картина интерстициального нефрита в виде инфильтрации стромы лимфоцитами, гистиоцитами и эпителиоидными клетками. Специфический воспалительный процесс может переходить на придаток яичка, мочевого пузыря, предстательную железу. У женщин туберкулезом поражаются эндометрий, трубы, реже – яичники.

В ЦНС туберкулез может протекать в виде туберкулезного лептоменингита и солитарных туберкулов (крупные очаги казеозного некроза, окруженные слоем продуктивного воспаления и пролиферирующими клетками макроглии).

При гематогенном туберкулезе могут поражаться и другие органы: печень, серозные оболочки, эндокринные железы. Например, двусторонний туберкулез надпочечников может быть причиной аддисоновой болезни.

Вторичный туберкулез представляет собой туберкулез взрослого человека, перенесшего первичную инфекцию. Его особенностями является легочная локализация, контактное и интраканаликулярное (бронхиальное дерево, желудочно-кишечный тракт) распространение; смена клинико-морфологических форм, которые являются фазами последовательного туберкулезного процесса в легких.

Механизм возникновения вторичного туберкулеза до настоящего времени дискутируется. Согласно экзогенной теории имеет место новое заражение. Однако большинство исследователей, основываясь на динамике морфологических изменений, придерживаются точки зрения эндогенного возникновения вторичного туберкулеза.

Различают 8 клинично-морфологических форм вторичного туберкулеза, которые выступают в качестве нозологических единиц.

➤ Острый очаговый туберкулез встречается в возрасте 20–25 лет и старше. Процесс развивается в 1-м и 2-м сегментах правого (реже левого) легкого в виде нескольких очагов (рис. 129 на цв. вкл.), получивших название очагов Абрикосова, описавшего их в 1904 г. Они представляют собой специфический эндо-, мезо- и панbronхит внутриведолевого бронха. Специфический процесс по бронхиолам, переходя на паренхиму легкого, приводит к развитию ацинарной или лобулярной казеозной пневмонии, вокруг которой формируется вал эпителиоидных клеток с примесью гигантских клеток Пирогова – Лангханса. При лечении, а чаще спонтанно процесс затихает. Очаги некроза инкапсулируются и петрифицируются (очаги Ашофф – Пуля).

➤ При фиброзно-очаговом туберкулезе очаги Абрикосова окружаются тонкой фиброзной капсулой, вследствие чего процесс стабилизируется и принимает хроническое течение. Склонность к обострению сохраняется, но процесс остается односторонним и не выходит за пределы 1-го и 2-го сегментов.

➤ Инфильтративный туберкулез – результат прогрессирования острого очагового или обострения фиброзно-очагового, когда вокруг очагов некроза развивается выраженное перифокальное экссудативное неспецифическое воспаление. Оно имеет характерную рентгенологическую картину и носит название очага-инфильтрата Асмана – Редекера. Перифокальное воспаление может рассасываться. Очаги казеозного некроза инкапсулируются и процесс опять приобретает характер фиброзно-очагового туберкулеза. Когда перифокальное воспаление охватывает всю долю, процесс обозначается как лобит – острая форма инфильтративного туберкулеза.

➤ Туберкулема рентгенологически представляет собой округлое образование диаметром 2–5 см с четкими границами, располагающееся в 1–2-м сегменте, чаще справа (рис. 130 на цв. вкл.). Это исход инфильтративного туберкулеза, когда небольшой очаг перифокального воспаления подвергается некрозу и окружается тонкой фиброзной капсулой.

➤ Острая казеозная пневмония является результатом прогрессирования инфильтративного туберкулеза, когда перифокальное воспаление подвергается казеозному некрозу, который может захватывать сегмент, долю, все легкое.

➤ Казеозная пневмония может развиваться и на фоне старых изменений (фиброзно-очагового, инфильтративного туберкулеза или туберкулемы) у ослабленных больных и способна завершать любую форму туберкулеза.

➤ Острый кавернозный туберкулез является исходом казеозной пневмонии или туберкулемы в результате гнойного расплавления и раз-

жижения казеозных масс, которые опорожняются через бронх, что создает опасность бронхогенного обсеменения и выделения микобактерий в окружающую среду. Каверна представляет собой полость различной формы и размеров.

➤ Фиброзно-кавернозный туберкулез (рис. 131 на цв. вкл.) развивается при хронизации острого кавернозного. По морфологическому строению стенки различают три вида каверн. Стенка стационарной каверны плотная, состоит из трех слоев: внутреннего некротического; среднего – туберкулезных грануляций; наружного – фиброзного. В чистой каверне отсутствует некротический слой. В прогрессирующей каверне слабо выражен или отсутствует фиброзный слой. Изменения более выражены в одном, чаще в правом, легком. В 1-м и 2-м сегментах изменения более старые, плевра там утолщена. Процесс постепенно спускается с верхних сегментов на нижние как контактным путем, так и по бронхам, занимая новые участки. Изменения в нижних отделах более свежие. Постепенно процесс по бронхам переходит на противоположное легкое. Интраканаликулярным путем процесс приводит к специфическому поражению гортани, кишечника, полости рта. В терминальном периоде возможно гематогенное распространение с развитием туберкулезного менингита и органических внелегочных поражений.

➤ Цирротический туберкулез является вариантом исхода фиброзно-кавернозного туберкулеза, когда вокруг каверн разрастается соединительная ткань, образуются рубцы на месте заживших каверн (рис. 132 на цв. вкл.). Каверны сдавливаются, появляются плевральные сращения, многочисленные бронхоэктазы, нарастает пневмосклероз.

Осложнения туберкулеза весьма многообразны. Причиной смерти больных туберкулезом наиболее часто является легочно-сердечная недостаточность, легочное кровотечение, вторичный амилоидоз.

Патоморфоз туберкулеза 30 лет назад был связан с успехами лекарственной терапии и заключался в снижении прогрессирующих форм первичного туберкулеза, гематогенного туберкулеза, казеозной пневмонии, в преобладании неспецифических реакций над специфическими. Однако в связи с повышением лекарственной устойчивости возбудителя, ухудшением социальных условий тяжелые формы туберкулеза опять стали встречаться часто.

20.3.11. Сифилис

Сифилис (люэс) – хроническое венерическое инфекционное заболевание с системными поражениями, вызываемое бледной спирохетой.

Этиология и патогенез. Возбудитель болезни (*Treponema pallidum*) был открыт в 1905 г. Ф. Шаудином и Э. Гоффманом. Типич-

ный путь заражения половой, реже – контактно-бытовой. Возможно трансплацентарное заражение плода во время беременности. Инкубационный период – около 3 недель.

После попадания в организм бледная спирохета быстро внедряется в лимфатические сосуды и регионарные лимфатические узлы. Затем возбудитель попадает в кровь и разносится по всему организму. Морфологические изменения, возникающие в организме, определяются состоянием иммунной системы организма и, как правило, протекают в три периода.

Патологическая анатомия. *Первичный период* сифилиса характеризуется морфологическими изменениями в области входных ворот. Они представлены первичным инфекционным аффектом в виде твердого шанкра (твердой язвы – *ulcus durum*). В области входных ворот (половые органы – головка полового члена, большие и малые половые губы; слизистые полости рта, пальцы рук) развивается инфильтративно-продуктивная реакция в виде затвердения, на месте которого быстро образуется язва. Свое название твердой язвы она получила из-за твердых и ровных краев, иногда хрящевидной консистенции. Язва обычно округлой формы с гладким дном. Воспалительный инфильтрат в краях и дне язвы состоит из лимфоцитов и плазмочитов с небольшим количеством эпителиоидных клеток и нейтрофилов. В твердом шанкре обнаруживают большое количество бледных спирохет. Клетки инфильтрата, располагаясь плотно вокруг сосудов, сдавливают их просветы и нарушают циркуляцию крови. Последней также способствует интенсивная пролиферация клеток эндотелия мелких кровеносных сосудов. Быстро формируется первичный сифилитический комплекс. Через 2–3 месяца на месте язвы образуется белесый рубчик, в лимфатическом узле – склеротические изменения.

Вторичный период характеризуется экссудативной реакцией и морфологически проявляется образованием сифилидов – множественных высыпаний на коже и слизистых. Этот период является гиперергической реакцией в ответ на попадание возбудителя в кровоток и развивается через 1,5–2 месяца после первичного периода. Сифилиды представлены розеолами (красное пятно, обусловленное гиперемией вследствие расширения просветов сосудов МЦР, при надавливании исчезают, затем вновь появляются), папулами (бугорковое выпячивание кожи, обусловленное серозным воспалением дермы) и пустулами (пузырек в эпидермисе, заполненный гноем). В сифилидах содержится большое количество возбудителя. Увеличиваются лимфатические узлы за счет отека, гиперплазии лимфоидных клеток. Иногда в узлах появляются очаги некроза с большим количеством спирохет. Длительность этого периода – около 3–6 недель. На месте высыпаний остаются мелкие бесpigментные пятна.

Третичный период характеризуется продуктивно-некротической реакцией и проявляется в виде образования гумм и межуточного воспаления.

Гумма (сифилитическая гранулема) – очаг сифилитического продуктивно-некротического воспаления (см. продуктивное воспаление) может встречаться в любом органе и ткани и быть одиночной (солитарной) или множественной. Чаще гуммы возникают в печени, мягких тканях, коже, реже – в других органах.

Появление гумм и межуточного воспаления в третичном периоде является основой так называемого висцерального сифилиса.

Поражение сердца может быть представлено появлением солитарной гуммы (рис. 133 на цв. вкл.) или гуммозным межуточным миокардитом. Через 15–20 лет после заражения может развиваться сифилитический мезаортит, который локализуется в надклапанной восходящей части дуги аорты. В толще стенки аорты появляются воспалительные инфильтраты, разрушающие эластические волокна и состоящие из лимфоцитов, плазмочитов, иногда гигантских клеток Пирогова – Лангханса, фибробластов. Интима аорты сморщивается, местами становится бугристой с рубцовыми втяжениями и приобретает вид шагреновой кожи (рис. 134 на цв. вкл.). Осложнениями сифилитического мезаортита являются: аневризма аорты, сифилитический аортальный порок вследствие вовлечения в процесс полулунных створок аортального клапана, переход гуммозного инфильтрата на устья коронарных артерий с развитием коронарной недостаточности.

Поражение сифилисом ЦНС представлено нейросифилисом. Нейросифилис в виде экссудативно-продуктивного менингита может развиваться во втором периоде болезни в виде простой и сосудистой (облитерирующий эндартериит и эндофлебит) форм. Однако чаще нейросифилис встречается в третичном периоде в виде гуммозной формы, прогрессирующего паралича и спинной сухотки. Гуммы в головном мозге бывают солитарными и множественными. Иногда встречаются диффузные гуммозные инфильтраты в веществе головного мозга и в его оболочках.

Прогрессивный паралич – позднее проявление сифилиса, сопровождается выраженной атрофией головного мозга с истончением извилин больших полушарий и заместительной наружно-внутренней гидроцефалией. Вследствие пролиферации клеток микроглии поверхность вентрикулярной системы приобретает зернистый, неровный вид. В коре уменьшается количество нервных клеток с нарушением citoархитектоники, появляются очаги демиелинизации.

Спинальная сухота (*tabes dorsalis*) также является поздним проявлением болезни с преимущественным поражением спинного мозга. Процесс начинается с демиелинизации пучков Бурдаха задних канатиков спинного мозга с дальнейшим поражением пучков Голля и задних корешков.

Миелин в задних канатиках распадается, появляется большое количество миелиновых шаров и макрофагов. Распад миелина сопровождается круглоклеточными инфильтратами в мягкой мозговой оболочке.

При внутриутробном заражении плода через плаценту от больной матери развивается *врожденный сифилис*.

Выделяют три формы врожденного сифилиса: сифилис мертворожденных недоношенных плодов; ранний врожденный сифилис; поздний врожденный сифилис.

► Первая форма является результатом внутриутробной гибели плодов на 6–7-м месяце беременности вследствие непосредственного воздействия бледной спирохеты. В результате происходят преждевременные роды мацерированным плодом.

► Ранний врожденный сифилис новорожденных и грудных детей обычно проявляется в течение первых двух месяцев жизни. На коже появляются сифилиды в виде папул или пустул. В легких развивается межзачаточная сифилитическая пневмония, при которой легкие вследствие склеротических изменений принимают белый вид (белая пневмония по Р. Вирхову). В печени процесс носит характер межзачаточного гепатита с появлением милиарных гумм, содержащих большое количество спирохет, и прогрессирующим склерозом. На разрезе печень имеет характерный коричневый цвет («кремневая печень»). В костях процесс носит название сифилитического остеохондрита, который развивается на границе диафиза и нижнего эпифиза бедра, в ребрах и грудине. Вследствие воспалительного процесса границы кости и хряща принимают вид зазубренной линии. В ЦНС – картина сифилитического менингоэнцефалита, при котором лимфоплазмозитарные инфильтраты появляются вокруг кровеносных сосудов.

► Поздний врожденный сифилис проявляется триадой Гетчинсона: глухота, паренхиматозный кератит, зубы Гетчинсона (зубы бочкообразного вида, с полулунными выемками на верхних резцах). В органах обнаруживают изменения, характерные для третичного периода, отличаем от которых являются изменения вилочковой железы. При позднем врожденном сифилисе в тимусе появляются полости, заполненные серозной жидкостью с нейтрофилами и лимфоцитами. Если эти полости окружаются валом эпителиоидных клеток, то они называются абсцессами Дюбуа.

20.3.12. Сепсис

Сепсис (гнилокровие, от греч. *Sepsis* – гниение) – инфекционное, полиэтиологическое, не имеющее специфического возбудителя заболевание, возникающее в случаях утраты организмом способности локализовать инфекцию и характеризующееся ациклическостью течения и развитием необычных тканевых реакций.

Этиология и патогенез. Заболевание вызывается самыми разнообразными возбудителями: грамположительной и грамотрицательной бактериальной микрофлорой, анаэробными бактериями, отдельными видами грибов (например, кандидами и аспергиллами). Это нашло отражение в первой инфекционной теории патогенеза сепсиса, предложенной немецким исследователем Х. Шоттмюллером.

Позже основой патогенеза болезни считалось иммунное состояние организма, что подтверждалось развитием сепсиса у ослабленных людей (реактологическая теория по А.И. Абрикосову и И.В. Давыдовскому), с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, у больных лейкозами, лучевой болезнью, у пациентов, длительное время принимавших антибиотики, гормоны, цитостатики и подвергшихся лучевой терапии.

В последние годы опять стали придавать большое значение инфекционному агенту. Так, было установлено, что обсеменение 10^6 микроорганизмами 1 г ткани обязательно вызывает септический процесс.

Считается, что сепсис незаразен и не дает иммунитета. Исключение составляет сепсис при чуме и сибирской язве, который представляет большую угрозу для окружающих.

Патологическая анатомия. Складывается из местных и общих изменений.

Местные изменения представлены входными воротами и септическим очагом.

Входными воротами является место внедрения возбудителя в организм, в области которого возникает очаг гнойного воспаления. В дальнейшем в воспалительный процесс вовлекаются лимфатические сосуды и регионарные лимфатические узлы. Организм здорового человека при попадании микроорганизмов может ограничить воспалительный процесс на уровне входных ворот или первичного инфекционного комплекса. При неблагоприятных условиях в области входных ворот или компонентов инфекционного комплекса возникает выраженный гнойный процесс с тромбоваскулитами. Инфекционный агент попадает в кровь и развивается бактериемия.

Септическим очагом считается то место, из которого возбудитель попадает в кровоток. В ряде случаев входные ворота и септический очаг совпадают. Не во всех случаях бактериемия служит проявлением сепсиса. Так, например, бактериемия является одним из звеньев в патогенезе брюшного тифа.

Общие изменения представлены сочетанием следующих патологических процессов:

- альтеративно-воспалительные изменения в паренхиматозных органах и в ЦНС (васкулиты, межуточное воспаление с дистрофическими и некробиотическими изменениями);

- гиперпластические процессы в органах кроветворения и лимфатических узлах (гиперплазия костного мозга и метаплазия желтого костного мозга в красный с лейкоцитозом в периферической крови и развитием лейкомоидной реакции, генерализованная лимфаденопатия). Проявлением гиперпластических процессов является септическая селезенка, масса которой увеличена, капсула морщинистая, вещество дряблое, с поверхности разреза можно лезвием ножа получить обильный соскоб;

- геморрагический синдром в виде кровоизлияний на коже и слизистых, обусловленный васкулитами и нарастающим ацидозом.

Часто при сепсисе возникает гемолитическая желтуха, обусловленная внутрисосудистым гемолизом.

К л а с с и ф и к а ц и я. При классификации сепсиса учитывают следующие признаки:

- этиологический, по виду возбудителя – стрептококковый, стафилококковый, пневмококковый, брюшно-тифозный, туберкулезный и т.д.;

- по входным воротам – кожный (раневого), легочный, маточный, отогенный, одонтогенный, пупочный и т.д. В тех случаях, когда не удается установить входные ворота и септический очаг, сепсис называют *криптогенным*;

- по клинико-морфологическим проявлениям различают 4 вида сепсиса: септицемия, септикопиемия, септический (бактериальный) эндокардит, хронисепсис.

В ряде случаев при классификации сепсиса учитывают специализацию оказываемой медицинской помощи (хирургический, гинекологический, стоматологический, терапевтический и т.д.).

В начале 90-х гг. XX в. в США предпринималась попытка создания единой классификации сепсиса, в основу которой были положены клинические проявления и бактериемия. Появилось понятие системного воспалительного ответа (реакции) без учета морфологических проявлений болезни. При постановке патолого-анатомического диагноза лучше использовать клинико-анатомическую классификацию сепсиса.

Септицемия – форма сепсиса, развивающаяся на фоне повышенной реактивности организма с гиперергической реакцией, выраженной интоксикацией, отсутствием гнойных метастатических очагов и быстрым, иногда молниеносным течением. Септицемия может развиваться в любом возрасте, однако чаще встречается у детей первых лет жизни.

Морфологически септицемия характеризуется преобладанием общих изменений над местными. Входные ворота и септический очаг представлены слабо или вообще отсутствуют. Выражены геморрагический синдром и гемолитическая желтуха. Для этой формы также характерны гиперпластические процессы и альтеративно-воспалительные изменения в виде васкулитов и интерстициального воспаления. От септицемии с молниеносным течением следует отличать бактериальный шок.

Септикопиемия – форма сепсиса, характеризующаяся выраженным нагноением в области входных ворот и септического очага, гнойными метастатическими очагами в различных органах.

Источником бактериальных эмболов является гнойный тромбоз в септическом очаге. Первые гнойные метастазы появляются в легких, затем по большому кругу кровообращения в почках (эмболический гнойный нефрит), печени, миокарде, костном мозге, подкожной клетчатке, синовиальных оболочках.

Гиперпластические процессы выражены менее значительно, чем при септицемии, однако селезенка имеет типичный септический вид, увеличена, с напряженной капсулой. Возможно поражение клапанов сердца в виде полипозно-язвенного эндокардита, осложняющегося тромбозами и инфарктами в почках и селезенке. Образующиеся при этом в органах инфаркты быстро подвергаются гнойному расплавлению. Очаги гнойного воспаления прорываются в полости и являются причиной гнойного плеврита, перитонита, гнойного пара- и перинефрита.

Септический (бактериальный, или инфекционный) эндокардит – особая форма сепсиса, при котором септическим очагом являются клапаны сердца.

Этиология и патогенез. Наиболее частой причиной этой формы сепсиса являются белый и золотистый стафилококк, зеленящий стрептококк, энтерококки. В последнее время в качестве возбудителя стали выступать грамотрицательные бактерии – кишечная и синегнойная палочка, протей, клебсиелла, в отдельных случаях – патогенные грибы.

Антигены возбудителей вызывают образование антител, и в крови больных накапливаются токсичные иммунные комплексы, которые вызывают гиперергические реакции и повреждают клапаны.

Выделяют первичный септический эндокардит, возникающий, по Б.А.Черногубову, на неизмененных клапанах – болезнь Черногубова, который встречается в 20–30% случаев болезни.

Вторичный септический эндокардит наблюдается значительно чаще (70–80%). Эта форма, по И.А. Кассирскому, развивается на уже измененных клапанах: при ревматических пороках, реже – при сифилисе, атеросклерозе и крайне редко – на фоне врожденных пороков сердца.

По характеру течения различают острый, подострый и затяжной (хронический) септический эндокардит. Продолжительность острого эндокардита – около 2 недель (в настоящее время эта форма практически не встречается), подострого – около 3 месяцев, затяжного – более длительное время, иногда несколько лет.

Патологическая анатомия. Состоит из местных и общих изменений.

Местные изменения локализуются в клапанах сердца. Чаще поражается аортальный клапан, реже – митральный или оба клапана. Морфологически процесс представляет собой полипозно-язвенный эндокардит (рис. 135 на цв. вкл.). Створки клапана изъязвляются, в них могут появляться отверстия (фенестры). На язвах образуются крупные тромботические наложения, имеющие вид полипов. Тромбы могут образовываться и на пристеночном эндокарде. Иногда часть клапана может отрываться.

Микроскопически в створках появляются обширные участки некроза, окруженные лимфогистиоцитарными инфильтратами с большим количеством колоний микробов. Наряду со свежими тромбами можно обнаружить организующиеся тромботические массы, явления кальциноза.

Общие изменения представлены генерализованными альтеративно-продуктивными васкулитами, являющимися результатом циркулирующих в крови иммунных комплексов. Диффузное поражение стенки сосудов может привести к образованию аневризм с последующим их разрывом и кровоизлиянием (например, в головной мозг) и является причиной выраженного геморрагического синдрома.

В почках развивается иммунокомплексный диффузный гломерулонефрит. Селезенка за счет гиперплазии лимфоидной ткани увеличена, ее капсула напряжена, на разрезе пульпа дает обильный соскоб. Вследствие оседания иммунных комплексов на синовиальных оболочках развиваются артриты.

Характерной особенностью септического эндокардита являются тромбозомболические осложнения, являющиеся причиной многочисленных инфарктов – в почках, селезенке, головном мозге.

К общим изменениям также относятся внешние признаки болезни, выявляемые при осмотре больного:

- пятна Лукина – Либмана – петехиальные кровоизлияния в конъюнктиве у внутреннего угла глаза;
- узелки Ослера – узелковые утолщения на ладонных поверхностях кистей;
- пятна Джейнуэя – кровоизлияния в коже и подкожной клетчатке предплечий;
- пальцы рук в виде барабанных палочек и ногти в виде часовых стеклышек;
- очаги некроза подкожной клетчатки.

Патоморфоз септического эндокардита представлен выраженными склеротическими изменениями клапанов в результате лечения (антибиотикотерапия), приводящими к формированию тяжелых пороков сердца.

Хрониосепсис (гнойная резорбтивная лихорадка, по И.В. Давыдовскому) – форма сепсиса с многолетним течением, характеризу-

ющаяся наличием длительно не заживающего септического очага, обширными нагноениями и сниженной реактивностью организма.

Обширные нагноения, обычно после тяжелых ранений, сопровождаются всасыванием гноя и продуктов распада тканей в кровоток и приводят к выраженной хронической интоксикации организма, прогрессирующему истощению и развитию вторичного амилоидоза. Хронический сепсис также может развиваться у людей, страдающих кариесом большого количества зубов, хроническими ангинами и другими заболеваниями, сопровождающимися нагноением.

Изменения в органах (преимущественно в печени и сердце, скелетной мускулатуре) носят характер бурой атрофии. Селезенка при хроническом сепсисе обычно маленькая, дряблая, с морщинистой капсулой. Микроскопически в ее пульпе выявляется отложение гемосидерина.

20.4. Бактериальный шок

Бактериальный шок – внезапный выброс в кровоток большого количества микробов или их токсинов.

В большинстве случаев бактериальный шок обусловлен грамотрицательной аэробной бактериальной флорой: *Escherichia coli*, *Klebsiella* из рода *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aerogenes*.

В развитии бактериального шока большое значение имеют два фактора: первичный очаг, или входные ворота, и фактор «прорыва» инфекции.

В качестве входных ворот чаще выступают мочевые (пиелонефрит) и желчевыводящие (холангит, холангиолит) пути, брюшина (перитонит), кишечник (энтероколит), бронхи и легкие (абсцессы и пневмонии), кожа (флегмона и ожоги), гениталии (эндометрит после аборта), сосуды (катетеризационный тромбофлебит).

Факторы «прорыва» могут быть обусловлены повреждением биологических барьеров, неправильной обработкой ран, хирургическими вмешательствами, инструментальным обследованием, снижением защитных сил организма, высокой вирулентностью микроорганизмов или их массивным лизисом при использовании антибиотиков последнего поколения, вследствие чего высвобождается большое количество эндотоксинов. Прорыв может быть также обусловлен повышением проницаемости стенки кишечника под воздействием антибактериальных препаратов.

В патогенезе бактериального шока большое значение имеет повреждение эндотелия сосудов МЦР, гемодинамические и гемореологические изменения, заканчивающиеся альтеративными повреждениями различных органов.

Патологическая анатомия. Состоит из нескольких стадий, фактически переходящих друг в друга.

Стадия гемодинамических нарушений представляет собой децентрализацию кровотока с секвестрацией крови в МЦР отдельных органов. В сердце и крупных артериях и венах мало крови; в легких, брюшине – выраженная гиперемия. При этом кровь сгущается (реологические изменения), появляются стазы и сладжи.

Стадия ДВС-синдрома сменяет гемодинамические изменения и проявляется жидким состоянием крови, множественными диapedезными кровоизлияниями.

Стадия изменений внутренних органов обусловлена предыдущими стадиями и наиболее выражена в легких, почках, надпочечниках. Легкие вследствие выраженной гиперемии становятся ярко-красными – «шоковое легкое», с очагами геморрагического инфарктирования, когда участки легочной ткани заливаются кровью. В почках, вследствие шунтирования кровотока, развивается некротический нефроз (рис. 136 на цв. вкл.). Кровоизлияния и некрозы в коре и мозговом веществе надпочечников приводят к острой надпочечниковой недостаточности – синдром Уотерхауса – Фридериксена. Альтеративные изменения и кровоизлияния могут обнаруживаться в аденогипофизе, по ходу желудочно-кишечного тракта.

Смерть больных чаще обусловлена острой дыхательной, почечной и надпочечниковой недостаточностью.

20.5. Хламидиоз и микоплазмоз

Хламидиоз – заболевание, вызываемое тремя видами хламидий: *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*.

Chlamydia psittaci является возбудителем орнитоза (пситтакоз) – острой инфекционной болезни из группы зоонозов с природной очаговостью, характеризующейся общей интоксикацией, поражением легких, ЦНС, увеличением печени и селезенки. Заболевают лица преимущественно среднего и старшего возраста, дети болеют значительно реже. Больные орнитозом не представляют опасности для окружающих. Орнитоз широко распространен во всех странах мира, что связано и с миграцией птиц. Часто орнитоз не распознается и проходит под диагнозом пневмонии, тем более что преобладают типичные пневмонические формы болезни. В организм человека возбудитель проникает преимущественно через слизистую оболочку органов дыхания. Инфицирование происходит при вдыхании пыли, содержащей хламидии (высохшие частички испражнений птиц, а также выделения из клюва, загрязненные частицы пуха и др.). Глубина проникновения в респираторный тракт зависит от величины частиц. Крупные частицы оседают

в бронхах, мелкие – достигают бронхиол и мелких бронхов, а при диаметре частиц 5 мкм и менее они свободно достигают альвеол. Возбудитель адсорбируется на поверхности эпителиальных клеток, затем проникает в клетку (путем фагоцитоза или пиноцитоза), где и начинается размножение. Для воспроизведения возбудителя орнитоза необходимо 24–48 ч, затем процесс захватывает новые клетки. С циклом развития и количеством попавших в органы дыхания хламидий связана и продолжительность инкубационного периода.

Chlamydia trachomatis обуславливает развитие трахомы, венерической лимфогранулемы, воспалительных заболеваний мочеполовых органов у мужчин и женщин, внутриутробную инфекцию и заболевания новорожденных, поражения глаз, перигепатит, синдром Рейтера, заболевания лор-органов, которые представляют собой болезни, различающиеся по путям инфицирования, эпидемиологии и клинической симптоматике. Возбудитель патогенен лишь для человека и отличается чувствительностью к сульфаниламидам, а также тем, что его включения окрашиваются йодом (они содержат гликоген).

В последние годы заболевания, вызванные *Ch. trachomatis*, признаны в США самыми распространенными болезнями, передаваемые половым путем. Хламидиозы широко распространены и в других странах. Наибольшая инфицированность наблюдается среди населения в возрасте 17–25 лет.

П а т о г е н е з. Ворота инфекции является слизистая оболочка мочеполовых органов, прямой кишки, конъюнктивы глаз. Размножение и накопление хламидий происходит в эпителиальных клетках в области ворот инфекции. Под влиянием возбудителя и его токсинов развиваются местные воспалительные изменения (уретрит, конъюнктивит, проктит). В дальнейшем возбудитель распространяется по слизистым оболочкам, захватывая новые участки. У мужчин развивается воспаление придатков яичек, у женщин – бартолинит, сальпингит, цервицит, эндометрит. Хламидии и их токсины могут проникать в кровь, обуславливая аллергическую перестройку организма, однако вторичных гематогенных очагов в других органах не возникает. Хламидии могут длительно персистировать в организме, что сказывается в хроническом течении болезни, появлении рецидивов и обострений. Перенесенное заболевание не приводит к выработке иммунитета, возможна многократная реинфекция от полового партнера. Инкубационный период при хламидийном уретрите чаще равняется 1–2 неделям, при венерической лимфогранулемы он колеблется от 3 суток до 3 недель.

Трахома в гиперэндемичных регионах (преимущественно страны Африки и Азии) начинается в детском возрасте (до 2 лет). Начало незаметное, постепенно воспалительные проявления усиливаются, в про-

цесс вовлекается не только конъюнктива, но и роговица, в ней отмечается поверхностное разрастание сосудов. В результате рубцевания конъюнктивы происходит деформация и заворот век таким образом, что ресницы постоянно трут глазное яблоко, это приводит к повреждению роговицы. Язва роговицы рубцуется, что приводит к слепоте. Поражение глаз у взрослых может происходить в результате переноса хламидий (не являющихся возбудителями трахомы) с половых органов. Это приводит к развитию конъюнктивита с включениями (паратрахома).

Венерическая лимфогранулема (паховый лимфогранулематоз) в основном передается половым путем, хотя передача инфекции иногда может происходить через предметы обихода при случайном заражении. Эта болезнь встречается в основном в Юго-Восточной Азии, Африке и Южной Америке. В Европейских странах и США встречается значительно реже. Первые признаки болезни появляются через 3 суток – 3 недели после контакта с больным половым партнером. Вначале появляется небольшая папула, безболезненный пузырек или язвочка, локализуемая на половом члене у мужчин, на половых губах или задней стенке влагалища у женщин. Эти проявления часто остаются незамеченными. Через несколько дней первичное поражение заживает. У мужчин-гомосексуалистов первичный аффект может локализоваться в прямой кишке. Через 2–6 недель после заражения отмечается увеличение регионарных (паховых) лимфатических узлов. У 60% больных лимфаденопатия бывает односторонней. Лимфатические узлы увеличиваются, сливаются между собой, спаяны с кожей. В дальнейшем они размягчаются и кожа становится гиперемированной, истончается. Открывается множество свищевых ходов, из которых выделяется гной. Заживление идет медленно и лишь через несколько месяцев гнойно-некротические очаги заживают, оставляя после себя стойкие рубцы или гранулематозные массы, которые сохраняются пожизненно. У мужчин может развиваться стриктура мочеиспускательного канала, очень редким осложнением является слоновость половых органов.

Воспалительные заболевания мочеполовых органов у мужчин проявляются в виде уретрита, который развивается через 1–2 недели после контакта с инфицированным половым партнером в качестве осложнений могут развиваться эпидидимит, простатит, синдром Рейтера, бесплодие. У женщин хламидиоз проявляется цервицитом, уретритом, бартолинитом. Осложнениями являются сальпингит, эндометрит, внематочная беременность, бесплодие, невынашивание, мертворождения и гибель новорожденных. Слизисто-гнойный цервицит является одним из наиболее частых проявлений хламидийной инфекции у женщин.

Системные поражения (перигепатит, синдром Рейтера) являются инфекционно-аллергическим последствием хламидиоза.

Болезнь Рейтера (синдром Рейтера, уретро-окуло-синовиальный синдром) может развиваться как у мужчин, так и у женщин. Болезнь Рейтера представляет собой сочетание признаков поражения уретры (у всех больных), суставов (у 90–95% больных) и глаз (у 30–40%). Эти признаки не всегда появляются одновременно, что нередко приводит к диагностическим ошибкам. Более редкими проявлениями болезни Рейтера служат миокардиты, перикардиты, невриты, изменения кожи в виде кератозно-пустулезного поражения стоп, аннулярного гиперкератоза, распространенного псориаза. Болезнь начинается с хламидийного уретрита, затем присоединяются другие проявления.

Изменения суставов – самые выраженные проявления болезни Рейтера. Артриты возникают через 1–2 недели после начала уретрита, а иногда и спустя несколько месяцев. Артриты чаще бывают множественными. В процесс вовлекаются преимущественно крупные суставы (чаще 4–5). Наиболее часто поражается коленный сустав – хламидийный гонит.

Поражения глаз чаще протекают в виде двусторонних конъюнктивитов. Воспаление выражено умеренно, продолжается иногда всего около недели, исчезает без специального лечения и может остаться незамеченным. Лишь иногда оно сопровождается кератитами, эписклеритами, иридоциклитами, увеитами.

Примерно у 50% пациентов с болезнью Рейтера появляются изменения кожи и слизистых оболочек. Наиболее характерные – поражения полового члена в виде баланита, изменения слизистой оболочки полости рта с эрозиями и участками десквамации, а также кератодермия. Кератодермия считается патогномоничной для болезни Рейтера. Она начинается с высыпания красных пятен на ладонях, подошвах или по всему кожному покрову. Пятна превращаются в пустулы, затем – в конусовидные роговые папулы или в толстые, покрытые корками бляшки. Часто поражаются ногти. Появляется утолщение и ломкость ногтевых пластинок.

У 50–70% инфицированных беременных женщин хламидии передаются детям во время родов. У половины инфицированных детей развивается клинически выраженный конъюнктивит с включениями, у 10% детей – пневмония, реже отмечается воспаление среднего уха.

Chlamydia pneumoniae вызывает **пневмохламидиоз** – заболевание, относящееся к антропонозам, которое характеризуется острым началом, лихорадкой и преимущественным поражением органов дыхания.

Источником является больной человек. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным путем. Болезнь встречается не только в виде спорадических случаев, но и эпидемических вспышек, особенно

в организованных коллективах. Наибольшая заболеваемость встречается у лиц в возрасте от 20 до 49 лет. Воротами инфекции являются дыхательные пути. Преимущественное поражение бронхов и легких свидетельствует об изменениях в области ворот инфекции, как это наблюдается и при орнитозе. Однако, в отличие от орнитоза, в процесс вовлекаются слизистые оболочки верхних отделов респираторного тракта, глотки, придаточных пазух носа. Далее хламидии проникают в кровь, обуславливают симптомы общей интоксикации и поражение сосудов. Можно допустить размножение хламидий в эндотелии сосудов, они могут повреждать и эндокард.

Острая форма болезни чаще протекает в пневмонической, назофарингеальной и бессимптомной (латентной) формах. Хронический пневмохламидиоз проявляется в легочных (бронхиальная астма, астматический хронический бронхит) и сердечно-сосудистой формах (эндокардиты, коронарная болезнь). Возможно длительное бессимптомное носительство хламидий, а также сочетание хламидиоза с бактериальными инфекционными болезнями. Допускается возможность участия пневмохламидиоза в генезе атеросклероза.

Микоплазмозы – антропонозные инфекционные болезни, характеризующиеся поражением органов дыхания, мочеполовых органов, ЦНС и внутриутробным поражением плода.

Этиология и патогенез. В настоящее время известно свыше 40 видов микоплазм, выделенных из различных источников (от коз, овец, крупного рогатого скота, свиней, грызунов, птиц, а также от здоровых и больных людей). От человека выделено 9 видов микоплазм, но в патологии имеют значение только три вида: *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* (Т-*Mycoplasma*). Микоплазмы занимают промежуточное положение между вирусами, бактериями и простейшими.

Источником инфекции является только человек, больной или здоровый носитель микоплазм. Передача инфекции может осуществляться воздушно-капельным и половым путями; от матери плоду (внутриутробно или во время родов). Микоплазмозы чаще встречаются в холодное время года.

При воздушно-капельном заражении воротами инфекции служат слизистые оболочки респираторного тракта, отмечается преимущественное поражение органов дыхания. Внедрение возбудителя может происходить в слизистые оболочки мочеполовых органов (при половом пути передачи инфекции). Для Т-микоплазмы характерен только половой путь передачи инфекции, так как она может существовать только

в мочеполовых органах (из-за потребности в мочеvine), и воротами инфекции является слизистая оболочка мочеполовых органов. Инкубационный период продолжается от 4 до 25 дней. Инфицирование микоплазмами не всегда ведет к заболеванию.

Изменения в различных органах могут быть обусловлены не только развитием в них микоплазм, но и токсическими веществами, которые они могут продуцировать. Так, некоторые виды микоплазм животных продуцируют нейротоксин, относящийся к экзотоксинам. Экзотоксин оказывает первичное токсическое действие на нервную систему, поражает капилляры, делает проницаемым гематоэнцефалический барьер. Поражает также сердечно-сосудистая система.

Патологическая анатомия. Болезнь протекает в виде острых респираторных заболеваний (фарингиты, ринофарингиты, ларингофарингиты, бронхиты); острых пневмоний; абактериального уретрита; реже – серозных и гнойных менингитов.

При микроскопическом исследовании в трахее выявляются отек, гиперемия, слабо выраженная воспалительная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами подслизистого слоя. В легких – выраженные нарушения гемодинамики в виде отека, полнокровия сосудов МЦР, наличия тромбов. Характерными морфологическими признаками болезни являются изменения альвеолоцитов. Они увеличиваются в размерах, в цитоплазме выявляются мелкие ШИК-положительные включения антигена микоплазм, окруженные зоной просветления. Они видны и на препаратах легких, окрашенных гематоксилин-эозином, в виде мелких эозинофильных зерен. Азур-эозином микоплазмы окрашиваются в синий, фиолетовый или красный цвет. В межальвеолярных перегородках выявляются плазмноклеточные инфильтраты. Если заболевание осложняется пневмонией, в альвеолах появляется серозный экссудат с примесью нейтрофилов и эритроцитов. При пневмонии воспалительные инфильтраты могут быть массивными, сливными, иногда формируются ателектазы.

У 30% больных выявляется увеличение печени. На фоне выраженной гиперемии отмечаются дискомплексация и дистрофические изменения гепатоцитов, пролиферация звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, в которых, как в гепатоцитах, обнаруживаются мелкие включения антигена микоплазм. В почках происходит некроз и отторжение эпителия прямых канальцев. В просветах канальцев накапливаются белковые массы с примесью нейтрофилов и эритроцитов. В просветах капсул клубочков – белковая жидкость с десквамированными клетками эпителия и эритроцитами.

В головном мозге на фоне менингитов выявляются макрофаги, содержащие антигены микоплазм, которые также обнаруживаются в цитоплазме

нейронов. Увеличение селезенки при микоплазмозе встречается редко. Достаточно редко наблюдаются гнойные синуситы, плеврит, тромбофлебит.

Редкими осложнениями микоплазмоза являются полиневрит, моноартриты, перикардит, миокардит, гепатит, синдром Стивенсона – Джонсона, гемолитическая анемия, тромбогеморрагический синдром, отек легкого.

20.6. Актиномикоз

Актиномикоз – медленно прогрессирующее нагноительное заболевание из группы филаментозных бактериальных инфекций.

Этиология и патогенез. Возбудитель – анаэробная бактерия *Actinomyces Israeli*, образующая лучистые филаментозные, грамположительные скопления – друзы. Раньше возбудитель болезни относили к грибам. Он может находиться в носоглотке, желудочно-кишечном тракте и влагалище здорового человека. Развивается как эндогенная инфекция, например из кариозных зубов, миндалин, может проникать в организм при травмах. Выделяют первичные и вторичные проявления актиномикоза. Вторичные проявления развиваются при переходе процесса с пораженного органа или же при генерализации возбудителя.

Патологическая анатомия. Чаще всего первичный процесс возникает в челюстях (шейно-лицевая форма), органах грудной клетки (легочный актиномикоз), желудочно-кишечного тракта (абдоминальная форма). Возможны и другие локализации: матка, кости, суставы, мышцы, нервная система.

В области внедрения вокруг возбудителя развивается гнойное воспаление с образованием небольшого абсцесса. Вокруг гнойника возникает продуктивное воспаление с большим количеством фибробластов, макрофагов, плазмочитов, появляются вновь образованные мелкие сосуды – формируется актиномикотическая гранулема. Рядом развиваются аналогичные гранулемы, которые сливаются в обширный очаг воспаления и окружаются созревающей грануляционной тканью. Различают две клинико-морфологические формы болезни: деструктивную – с образованием крупных гнойников и разрушением тканей, с формированием свищевых ходов, и деструктивно-продуктивную, с выраженными склеротическими изменениями.

Макроскопически очаги актиномикоза плотной консистенции, на разрезе – желтовато-зеленоватые со множеством мелких гнойничков, придающих очагу вид сот. В гное видны желтоватые, сероподобные гранулы – друзы возбудителя. Тяжелым осложнением актиномикоза является вторичный амилоидоз.

20.7. Грибковые болезни

Грибковые болезни (микозы) – заболевания, вызываемые патогенными грибами с различными клинико-морфологическими проявлениями. Заражение человека может быть экзогенным и эндогенным.

К экзогенным микозам относят трихофитию, паршу, нокардиоз, кокцидиомикоз, риноспоридиоз и гистоплазмоз.

К эндогенным микозам относят кандидоз, бластомикоз, аспергиллез, пенициллез, криптококкоз, мукозоз. Возбудители эндогенного микоза являются сапрофитами в здоровом организме человека и активизируются при снижении защитных сил организма.

В зависимости от локализации поражения выделяют дерматомикозы и глубокие (висцеральные) микозы.

Дерматомикозы характеризуются поражением кожи и ее придатков. При глубоких (висцеральных) микозах патологический процесс развивается во внутренних органах. Важное значение в патологии человека имеют глубокие микозы.

20.7.1. Кандидоз

Кандидоз (кандидамикоз, монилиаз, оидиомикоз, или молочница) – самый частый вид висцерального микоза.

Этиология и патогенез. Заболевание вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*, из которых наиболее патогенным для человека является *Candida albicans*. Возбудитель размножается почкованием, образуя нити псевдомицелия, хорошо окрашивающиеся с помощью ШИК-реакции.

Кандидоз – типичный пример аутоинфекции, так как попавшие в организм грибы могут долго являться сапрофитами, не вызывая болезни. Заболевание начинается в случаях снижения защитных сил организма – при первичных (первичный кандидоз) и вторичных иммунодефицитах, при длительном лечении антибиотиками и кортикостероидами (вторичный кандидоз).

Патологическая анатомия. Известны две формы кандидоза: локальная и генерализованная.

При *локальной форме* поражаются кожа, слизистые оболочки полости рта, пищевода, мочевых путей, половых органов, легких, раневых поверхностей. На коже и слизистых оболочках заболевание проявляется в виде пленчатых налетов, мелких красных пятен и эрозий. Гриб растет поверхностно, образуя буроватые наложения, состоящие из нитей псевдомицелия, слущенных эпителиальных клеток и нейтрофилов.

По мере проникновения нитей гриба вглубь ткани возникают очаги некроза, вокруг которых формируется демаркационный слой из нейтрофилов. Псевдомицелий может прорасти в просвет сосудов, что является причиной метастазов.

При поражении легких вокруг возбудителя образуется клеточный инфильтрат, состоящий главным образом из нейтрофилов. По периферии этого вала разрастается грануляционная ткань. Грибы могут прорасти стенки мелких бронхов с их последующим некрозом, нагноением и образованием полостей. В случаях хронического течения в очагах поражения могут появляться гранулемы, состоящие из фибробластов и многоядерных гигантских клеток. Кандидоз легких часто сочетается с кандидозом желудочно-кишечного тракта.

Кандидоз кишечника характеризуется образованием язв и псевдомембранозных наложений. Известны единичные случаи кандидоза в области язв желудка.

Кандидоз мочевыводящих путей развивается восходящим путем. В корковом веществе почек появляются мелкие абсцессы, очаги некроза или гранулемы, содержащие псевдомицелий.

Генерализованная форма развивается в случаях проникновения возбудителя в кровь и морфологически проявляется как кандидозная септикопиемия с поражением внутренних органов и головного мозга.

20.7.2. Криптококкоз

Криптококкоз – заболевание, вызываемое *Cryptococcus neoformans*, который относится к дрожжевым формам грибов.

Заражение происходит при вдыхании возбудителя с пылью. Заболевание развивается у людей со сниженным иммунитетом: лейкозы, лимфомы, ВИЧ-инфекция, ревматические болезни (системная красная волчанка) и др. Возбудитель устойчив к фагоцитирующему воздействию альвеолярных макрофагов, имеет желатиноподобную полисахаридную капсулу. Обычно поражается головной мозг и его оболочки, так как в спинномозговой жидкости нет компонентов комплемента, усиливающих фагоцитоз и цитолитическое действие полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Патологическая анатомия. Основные морфологические изменения развиваются в мозговых оболочках и веществе головного мозга. В легких изменения могут отсутствовать, в отдельных случаях появляются единичные гранулемы, содержащие возбудитель. В ЦНС возбудитель размножается в мягкой мозговой оболочке или в Вирхов-Робеновских пространствах, образуя крупные периваскулярные кисты. Воспалительные изменения при выраженном иммунодефиците пред-

ставлены слабо. При затяжном течении развивается гранулематозная реакция, представленная макрофагами, лимфоцитами и гигантскими многоядерными клетками и рассасывание инородных тел. При появлении в очагах поражения нейтрофилов в редких случаях может развиваться нагноение. В особо тяжелых случаях может сформироваться генерализованный криптококкоз с поражением кожи, печени, селезенки, надпочечников и других органов.

20.7.3. Мукороз

Мукороз (мукоромикоз, фикомикоз) вызывается грибами хлебной плесени, относящимися к *Phycomycetes*.

Мицелий состоит из неравномерно широких (до 50 мкм) несептированных гифов, ветвящихся под прямым углом. Мицелий хорошо окрашивается гематоксилин-эозином. Заболевание обычно развивается у людей со сниженным иммунитетом. Входными воротами являются верхние дыхательные пути. Возможен алиментарный путь заражения. Из верхних дыхательных путей возбудитель попадает в синусы, откуда гематогенным путем может распространяться в головной мозг.

Патологическая анатомия. В носу отмечаются изъязвления и некроз слизистой оболочки носовых раковин, воспаление может переходить на кожу шеи, развивается тромбоз мозговых синусов. Рост мицелия возбудителя в тканях вызывает некроз, прорастает стенки сосудов, в том числе и сонные артерии, распространяется на мягкие ткани глазных орбит и вызывает развитие грибкового менингоэнцефалита. Развивается риноцеребральная форма мукоромикоза. Воспалительный процесс и поражение сосудов с тромбозом приводят к развитию инфарктов нервной ткани, которые в зависимости от локализации приводят к летальному исходу. Без лечения смерть наступает через несколько дней или несколько недель.

В ряде случаев у больных с поражением мозга в процесс могут вовлекаться легкие, в которых возникают обширные инфильтраты. В их центре в результате некроза образуются большие полости и появляются очаги геморрагической пневмонии.

При поражении желудочно-кишечного тракта образуются язвы с тенденцией к перфорации. Гематогенно грибок обуславливает развитие абсцессов мозга и других органов. Смерть наступает в течение ближайших 2 недель. У некоторых больных отмечается гематогенная диссеминация с развитием тяжелой септической формы, обычно приводящей к гибели больного.

20.7.4. Аспергиллез

Аспергиллез вызывается плесневым грибом *Aspergillus*. Встречается значительно чаще, чем другие глубокие микозы. Грибы этой группы выделяют три токсина, поражающие ткани человека. Грибы, растущие на поверхности арахиса, выделяют *афлатоксин*, являющийся главной причиной рака печени у жителей некоторых африканских стран. Рестриктоцин и митогиллин, являясь риботоксинами, тормозят синтез белка. Кроме того, митогиллин стимулирует синтез IgE, обуславливая развитие аллергических реакций гиперчувствительности III и IV типа. Мицелий аспергилл имеет вид равномерно септированных гифов толщиной до 5 мкм, ветвящихся под острым углом. На их верхушках располагаются копулятивные участки в виде метелочек. Заболевание чаще развивается у людей с иммунодефицитами различной этиологии, в том числе и при ВИЧ-инфекции. У ослабленных лиц вначале поражаются грибом легкие, затем в процесс вовлекаются плевра, лимфатические узлы. Инкубационный период точно не установлен.

Патологическая анатомия. Аспергиллы могут поражать любые органы и ткани. Выделяют следующие формы: 1) бронхолегочный аспергиллез; 2) генерализованный (септический) аспергиллез; 3) аспергиллез лор-органов; 4) аспергиллез глаза; 5) аспергиллез кожи; 6) аспергиллез костей; 7) прочие формы аспергиллеза (поражение слизистых оболочек рта, гениталий и пр.).

Клиническая картина. Бронхолегочный аспергиллез может проявляться вначале как аспергиллезный бронхит или трахеобронхит. Вначале аспергиллы находятся в поверхностных слоях слизистой оболочки бронхов, затем процесс распространяется глубже, образуются поверхностные и более глубокие изъязвления. Процесс обычно прогрессирует, захватывает легкие, развивается аспергиллезная пневмония. Различают 4 типа легочного аспергиллеза.

➤ Негнойный аспергиллез характеризуется появлением серо-бурых плотных очагов с белесоватым центром, в котором среди клеток воспалительного инфильтрата выявляются скопления грибов.

➤ Гнойный легочной аспергиллез – в легких образуются очаги некроза и нагноения, в которых выявляется возбудитель.

➤ Аспергиллез-мицетома – возбудитель растет по внутренней поверхности бронхоэктатических полостей или абсцессов, образуя моховидную выстилку, которая может отторгаться в их просветы.

➤ Туберкулоидный легочной аспергиллез характеризуется появлением продуктивных бугорков, в центре которых располагаются погибающие гифы возбудителя.

Током крови аспергиллы могут заноситься в другие органы, образуя там гранулемы, которые обычно подвергаются абсцедированию. Легоч-

ной аспергиллез может переходить в генерализованный (септический), который в 50% случаев заканчивается гибелью больного. Спасти удастся тех больных, у которых сохранились в какой-то мере функции иммунной системы.

20.8. Заболевания, вызываемые простейшими

Группа заболеваний, вызываемых простейшими, чаще всего представлена малярией, амебиазом и балантидиазом.

20.8.1. Малярия

Малярия (*Febris inermittens*) – группа протозойных трансмиссивных заболеваний человека, возбудители которых передаются комарами рода *Anopheles*. Малярия – одна из наиболее распространенных паразитарных болезней. Она характеризуется преимущественным поражением ретикулогистиоцитарной системы и эритроцитов, проявляется лихорадочными пароксизмами, анемией и гепатоспленомегалией. Может давать рецидивы.

Этиология и патогенез. Возбудителями малярии являются одноклеточные микроорганизмы, относящиеся к типу *Protozoa* и семейству *Plasmodi*. Малярию человека вызывают 4 вида возбудителя: *Pl. falciparum* – возбудитель тропической малярии, *Pl. Vivax* – возбудитель трехдневной малярии, *Pl. ovale* – возбудитель овале-малярии, *Pl. malariae* – возбудитель четырехдневной малярии. Жизненный цикл малярийных паразитов состоит из двух последовательных фаз развития – половой и бесполой. Он связан со сменой хозяев. Половая фаза развития с последующей спорогонией происходит в организме окончательного хозяина – самок комаров рода *Anopheles*, бесполой (шизогония) – в организме человека, который является промежуточным хозяином паразита. Зараженный малярийный комар, нападая на человека, вместе со слюной вводит в кровяное русло спорозоиты, которые с током крови попадают в печень, где внедряются в гепатоциты. Продолжительность их пребывания в кровяном русле не превышает 30–40 мин. В клетках печени спорозоиты превращаются в шизонты. В результате множественного деления из шизонтов образуются мерозоиты. Тканевые мерозоиты проникают в эритроциты и дают начало эритроцитарной шизогонии, ответственной за клинические проявления малярии. В эритроцитах они увеличиваются в размерах и претерпевают значительные морфологические изменения. Продолжительность одного цикла эритроцитарной шизогонии составляет у *Pl. vivax*, *Pl. falciparum*, *Pl. ovale* – 48 ч, у *Pl. malariae* – 72 ч. В результате распада эритроцитов образующиеся в процессе эритроцитарной шизогонии мерозоиты выходят в плазму крови.

При трехдневной, четырехдневной и овале-малярии в периферической крови встречаются паразиты любого возраста. Во время лихорадочного пароксизма преобладают зрелые шизонты и молодые трофозоиты (кольца), а в межприступный период – зрелые трофозоиты и незрелые шизонты.

Болезнь характеризуется приступами лихорадки, являющейся реакцией терморегулирующих центров на выход в кровь патологически измененного белка эритроцитов, продуктов жизнедеятельности паразитов и самих мерозоитов. Для реализации малярийного приступа необходимо не только наличие достаточного количества плазмодиев, но и аллергическая перестройка организма в результате повторных антигенных раздражений.

Патологическая анатомия. Малярийные приступы сопровождаются генерализованным сужением периферических сосудов в период озноба, что усиливает продукцию кининов и других веществ, повышающих проницаемость сосудистой стенки. В результате выхода в околосоудистое пространство воды и белков повышается вязкость крови и замедляется кровоток. Образующиеся в процессе гемолиза тромбопластические вещества усиливают гиперкоагуляцию. Считают, что плазмодии образуют цитотоксические факторы, ингибирующие клеточное дыхание и фосфорилирование. На фоне выраженных нарушений микроциркуляции развивается ДВС-синдром с острым нарушением кровообращения и питания нервной ткани. Гемолиз сопровождается образованием большого количества малярийного пигмента – гемомеланина, который накапливается в клетках ретикулоэндотелиальной системы и придает органам (печень, селезенка, кожа) серо-стальной (аспидный) цвет.

Клиническая картина. При первых приступах малярии селезенка и печень увеличиваются вследствие острого кровенаполнения и значительного повышения реакции РЭС этих органов на продукты распада эритроцитов и токсины плазмодиев. При большом количестве гемомеланина в печени и селезенке происходит гиперплазия эндотелия, а при длительном течении болезни – разрастание соединительной ткани, что выражается в индурации этих органов.

Тяжесть анемии зависит от уровня паразитемии и продолжительности болезни. Анемию усугубляет развитие аутоиммунных процессов – образование антител к эритроцитам. Также следует учитывать, что увеличенная селезенка приводит к развитию синдрома гиперспленизма, который сопровождается прогрессирующей анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией. Микроциркуляторные расстройства в легких проявляются симптомами бронхита, а при тяжелом течении малярии возможно развитие пневмонии. Замедление и даже прекращение крово-

обращения в долях печени приводит к дистрофическим и некротическим изменениям гепатоцитов, повышению активности АлАт, АсАт, нарушению пигментного обмена.

Нефротический синдром при четырехдневной малярии является одним из состояний, связанных с отложениями растворимых малярийных иммунных комплексов на базальной мембране клубочков. В биоптате почек у больных с нефротическим синдромом на базальной мембране почечных клубочков обнаруживают отложения иммуноглобулинов в виде грубых гранул, состоящих из IgG, IgM и комплемента. Возможно развитие надпочечниковой и острой почечной недостаточности – с морфологической картиной «шоковой почки», при острых приступах малярии – развитие энтерита.

Осложнения при трехдневной малярии редки. При тропической малярии селезенка увеличивается с первых дней заболевания, край ее плотный, гладкий, болезненный. Часто развивается токсический гепатит, однако функции печени нарушаются незначительно. С первых дней болезни выявляется нормоцитарная анемия. Для этой формы характерны изменения в ЦНС. Вследствие отложения гемомеланина вещество головного мозга также приобретает серо-металлический, аспидный цвет.

При четырехдневной малярии селезенка увеличивается медленно и пальпируется только через 2 недели от начала болезни. Анемия при этой форме малярии развивается постепенно и не достигает уровня, характерного для трехдневной и тропической малярии, что объясняется относительно низким уровнем паразитемии.

Овале-малярия встречается в странах Западной Африки и характеризуется доброкачественным течением и часто спонтанным выздоровлением.

Осложнения. Большую опасность представляют злокачественные формы малярии: церебральная (малярийная кома), инфекционно-токсический шок (алгидная форма), тяжелая форма гемоглобинурийной лихорадки. Церебральная форма возникает чаще в первые 24–43 ч от начала заболевания, особенно у лиц с дефицитом массы тела и сопровождается кровоизлияниями в оболочки и вещество головного мозга.

20.8.2. Амебиаз

Амебиаз (амебная дизентерия) – протозойная болезнь, характеризующаяся умеренно выраженной интоксикацией, язвенным поражением кишечника и осложняющаяся в некоторых случаях абсцессами печени, головного мозга, легких и других органов.

Этиология и патогенез. Возбудитель (*Entamoeba histolytica*) может существовать в трех формах. Стадия цисты представляет собой образование диаметром 7–18 мкм, имеет от 1 до 4 ядер, устойчива

во внешней среде. Зрелая циста, способная вызвать инфицирование, имеет 4 ядра. Просветная форма (мелкая вегетативная форма, свободная, нетканевая, предцистная) имеет диаметр 15–20 мкм. Эритроцитов не фагоцитирует. Обнаруживается у носителей амieb. Большая вегетативная форма (тканевая форма, эритрофаг, гематофаг) имеет диаметр 20–30 мкм, а при активном движении вытягивается и достигает длины до 60–80 мкм. Эта форма способна фагоцитировать эритроциты. Число их доходит до 20 и более в одной амeбе. Встречается только у больных людей.

Источником заражения является человек, больной амeбиазом, или носитель дизентерийных амieb. В 1 г испражнений может содержаться до 6 млн цист амieb. Характерен фекально-оральный путь передачи инфекции (проглатывание цист с загрязненной водой, продуктами питания). Амeбиаз широко распространен во многих странах, особенно в тропических и субтропических регионах. В СНГ амeбиаз чаще встречается на Кавказе (Армения, Грузия) и в Средней Азии (Туркмения, Киргизия). Спорадические случаи встречаются в Республике Беларусь. Характеризуется выраженной летне-осенней сезонностью. Чаще заболевают люди среднего возраста.

Заражение происходит при попадании цист дизентерийной амeбы в пищеварительный тракт человека. В нижнем отделе тонкой или в начальном отделе толстой кишки оболочка цисты разрушается, и циста превращается в просветную форму дизентерийной амeбы, которая обитает и размножается в просвете проксимального отдела толстой кишки (здоровое носительство). В некоторых случаях просветная форма внедряется в слизистую оболочку, проникает в подслизистую оболочку кишки и превращается в патогенную тканевую форму (эритрофаг). Проникновение в ткани и расплавление их связаны с наличием у амeбы особых веществ – цитолизининов и протеолитических ферментов. Большое значение в патогенезе амeбиаза принадлежит дисбактериозу кишечника, характеру питания и состоянию макроорганизма.

Патологическая анатомия. На 2–3-й день от начала заболевания на фоне нормальной слизистой оболочки отмечаются участки гиперемии диаметром 5–20 мм, несколько возвышающиеся над уровнем неизменных отделов кишки. С 4–5-го дня болезни на месте гиперемированных участков появляются мелкие узелки диаметром до 5 мм, из которых при надавливании выделяются творожистые массы желтоватого цвета. Размножаясь в ткани стенки кишки, амeба обуславливает возникновение небольших абсцессов в подслизистой оболочке, которые затем прорываются в просвет кишки с образованием язв слизистой оболочки. С 6-го по 14-й день болезни появляются язвы размером до 20 мм с подрытыми краями, заполненные некротическими массами, в которых микроскопически обнаруживается возбудитель. Вокруг язв –

небольшая зона гиперемии. С течением болезни число амебных язв увеличивается. Поражения отмечаются на всем протяжении толстой кишки, но преимущественно локализуются в области слепой и восходящей.

Гематогенным путем дизентерийная амеба из кишечника может проникнуть в печень и другие органы и вызвать образование там абсцессов. Размеры абсцессов варьируют в широких пределах и могут достигать 20 мм и более в диаметре. Микроабсцессы печени нередко трактуются как проявления так называемого амебного гепатита. У отдельных больных выявляются изменения тонкой кишки.

Осложнения. К кишечным осложнениям амебиаза относят общий и ограниченный (осумкованный) перитонит вследствие перфорации кишечника, кишечное кровотечение, выпадение слизистой оболочки прямой кишки и амебому – опухолевидный воспалительный инфильтрат в стенке кишки. При заживлении язв развивается рубцовая ткань, которая может привести к сужению и обтурационной непроходимости кишечника.

К внекишечным осложнениям относятся амебный гепатит, абсцессы печени, мозга, легких, поражения кожи. Амебный абсцесс (абсцессы) печени может развиваться как во время острого периода, так и спустя длительное время (до нескольких лет). Амебный абсцесс может прорваться в окружающие органы и привести к образованию поддиафрагмального абсцесса, разлитого или осумкованного перитонита, гнояного плеврита, перикардита. Может образоваться печеночно-бронхиальный свищ с отхаркиванием большого количества гнойной мокроты коричневого цвета. Иногда абсцесс печени прорывается через кожные покровы. В этих случаях в области свища может развиваться амебное поражение кожи. При длительном течении хронической формы развиваются астенический синдром, истощение, гипохромная анемия. Возможно развитие амилоидоза.

20.8.3. Балантидиаз

Балантидиаз – протозойная болезнь, характеризующаяся язвенным поражением толстой кишки, склонная к затяжному и хроническому течению.

Этиология и патогенез. Возбудитель (*Balantidium coli*) относится к типу простейших (*Protozoa*) и является самым крупным среди патогенных кишечных простейших. Размеры вегетативной формы – 50–80 мкм в длину и 35–60 мкм в ширину, диаметр цисты – около 50 мкм, поверхность вегетативной формы покрыта ресничками, с помощью которых осуществляется движение. Во внешней среде цисты сохраняют жизнеспособность в течение 3–4 недель. Инфицированность населения в сельских районах балантидиями составляет 4–5%.

Особенно часто инфицируются лица, контактирующие со свиньями, являющимися естественными носителями балантидий. Полагают, что у человека и свиньи паразитирует один вид балантидий. Заболевания встречаются, как правило, в виде спорадических случаев.

Заражение человека происходит при попадании балантидий (чаще цист) в пищеварительный тракт. Возбудитель может длительно существовать в кишечнике человека, не проявляя патогенного действия. Обитает обычно в нижних отделах тонких кишок.

Патологическая анатомия. Изменения, вызываемые балантидиями, локализуются преимущественно в слепой, сигмовидной и прямой кишках. На складках слизистой оболочки появляются участки отека и гиперемии, затем образуются эрозии, балантидии проникают в толщу тканей, вызывая очаги кровоизлияний и некроза. После отторжения некротических масс остается полость, сообщающаяся с просветом кишки. Язвы имеют неправильные очертания, края изрезанные и утолщенные, дно неровное, покрыто кровянисто-гнойным налетом. В краях и дне выявляется возбудитель.

О с л о ж н е н и я. Перфорация кишки, разлитой перитонит.

20.9. Заболевания, вызываемые гельминтами

20.9.1. Цистицеркоз

Цистицеркоз – заболевание, связанное с паразитированием в тканях человека личиночной стадии цепня свиного – цистицерка (или финны) – *Cysticercus cellulosae*.

Этиология и патогенез. Окончательным хозяином свиного цепня является человек, в кишечнике которого паразитирует взрослая особь. Заболевание носит название тенидоза. В члениках цепня находится большое количество яиц паразита, которые с калом попадают во внешнюю среду. Развитие из зародыша цистицерка происходит в теле промежуточного хозяина, проглотившего яйцо (или зрелый членик). В качестве промежуточного хозяина обычно выступают свиньи.

Развитие цистицеркоза у человека возможно при попадании яиц (онкосфер) в желудок через рот или при обратной перистальтике из кишечника в желудок, в котором происходит растворение наружной оболочки яиц. Онкосферы, превращаясь в финны (цистицерки), через стенку кишечника проникают в кровь и разносятся с током крови по организму. Длительность жизни цистицерка может достигать 3–10 лет.

Патологическая анатомия. Паразитирование цистицерков возможно в различных органах и тканях (мышцы, легкие, головной мозг, кости, глаза, подкожная клетчатка и др.). Диаметр цистицерков

обычно составляет 5–8 мм, вокруг них развивается перифокальное продуктивное воспаление и образуется соединительнотканная капсула. Со временем цистицерк погибает и обызвествляется.

Особенно опасно поражение головного мозга, в котором может располагаться большое количество пузырьков паразита (рис. 137 на цв. вкл.) с развитием морфологической картины энцефалита. Цистицерк имеет вид пузырька, заполненного жидкостью. От его стенки отходит головка с шейкой – сколекс (рис. 138 на цв. вкл.). Вокруг пузырьков развиваются эндартериит и инфильтрация плазматическими клетками, лимфоцитами, эозинофилами, фибробластами. Цистицерки могут паразитировать в полостях (в желудочках мозга, передней камере глаза или стекловидном теле). В мягкой мозговой оболочке иногда формируется ветвистая (рацемозная) форма цистицерка до 25 см в длину.

Осложнения. Зависят от количества и локализации пузырьков паразита. Цистицеркоз желудочков мозга сопровождается проявлениями внутричерепной гипертензии и требует срочного оперативного вмешательства. Цистицеркоз глаза вызывает нарушения зрения и нередко слепоту. Поражения мышц, подкожной клетчатки и кожи часто протекают без заметных клинических проявлений.

20.9.2. Эхинококкоз

Эхинококкоз – хроническое заболевание из группы гельминтозов, характеризующееся появлением эхинококковых кист в печени, реже – легких и других органах.

Этиология и патогенез. Возбудителем заболевания является личиночная стадия двух видов цепня: *Echinococcus granulosus*, вызывающего развитие однокамерного (гидатидозного) эхинококка, и *Echinococcus multilocularis*, являющегося возбудителем альвеолококкоза (многокамерного эхинококка).

Половозрелые формы паразитируют в тонкой кишке собаки, кошки, волка, шакала, койота, рыси, гиены, льва. Промежуточными хозяевами эхинококка являются овца, буйвол, верблюд, лошадь, северный олень, свинья, некоторые сумчатые, белка, заяц, человек. Заболевание распространено в странах с развитым пастбищным скотоводством. На территории стран СНГ однокамерный эхинококк чаще регистрируется в Молдавии, республиках Закавказья и Средней Азии, Киргизии, Украине, Республике Беларусь. Эндемичными очагами альвеолококкоза являются Центральная Европа, Аляска, Северная Канада, Западная Сибирь, Дальний Восток, Кировская область, республики Средней Азии, Закавказья.

Зрелые яйца паразита выделяются с фекалиями животных, загрязняя их шерсть и окружающую среду. Заражение человека происходит при контакте с инвазированными животными, при сборе ягод и трав, питье воды из загрязненных яйцами гельминта источников, обработке шкур. В связи с особенностями эпидемиологии заболевание чаще встречается в определенных профессиональных группах (работники скотобоен, пастухи, кожевники).

В желудочно-кишечном тракте человека онкосферы эхинококка освобождаются от оболочки, а выделившиеся личинки внедряются в мезентериальные кровеносные сосуды и разносятся током крови. Большая часть личинок задерживается в печени, часть – попадает в легкие (через малый круг кровообращения). Незначительная часть проходит фильтр легких и попадает в почки, кости, мозг.

Патологическая анатомия. Морфологические изменения в органах при однокамерном и многокамерном эхинококках значительно различаются.

При *гидатидозном эхинококке* в пораженных органах появляется один или несколько пузырей диаметром до 10 см и более (рис. 139 на цв. вкл.). Пузырь заполнен прозрачной бесцветной жидкостью с большим содержанием янтарной кислоты. Белка в жидкости нет. Наружная (хитиновая) оболочка однокамерного эхинококка состоит из множества концентрических пластинок, не содержащих клеток, что важно для диагностики (рис. 140 на цв. вкл.). Изнутри она выстлана зародышевым слоем, который дает начало вторичным (дочерним) и третичным (внучатым) пузырям. Вокруг материнского пузыря развивается продуктивное воспаление с большим количеством лимфоцитов, плазмодитов, эозинофилов. Рядом с хитиновой оболочкой появляются многоядерные гигантские клетки рассасывания инородных тел. Эхинококковая киста растет экспансивно, отодвигая и сдавливая ткани хозяина, которые атрофируются и некротизируются.

Антигены паразита оказывают сенсибилизирующее действие, особенно выраженное при наличии большого количества пузырей эхинококка. При этом иммунная система хозяина не в состоянии полностью уничтожить гельминта, что связано с наличием у эхинококка ряда приспособительных механизмов. К ним относят потерю паразитом части рецепторов в период формирования хитиновой оболочки, выработку иммуносупрессоров, белковую мимикрию за счет включения белков хозяина в свою жизнедеятельность. Проявления сенсибилизации лежат в основе анафилактического шока, возникающего при разрыве эхинококковой кисты.

Проявления эхинококкоза легких определяются локализацией кисты. Даже небольшая киста, расположенная вблизи плевры, рано проявляет себя болевым синдромом, а при локализации у бронхиального

ствола клинические симптомы включают кашель и сосудистые расстройства. Эхинококкоз почек нередко диагностируется лишь при выявлении эхинококкурии (появление обрывков сколексов в осадке мочи). Значительно реже встречаются эхинококкоз головного мозга, средостения, молочной железы, кишечника, крайне редко – костей, подкожной клетчатки.

Альвеококкоз представляет собой конгломерат мелких пузырьков, растущих экзогенно путем почкования, способных к инфильтративному росту и метастазированию в другие органы. Полость пузырьков заполнена вязкой жидкостью, в которой иногда обнаруживаются сколексы. Вокруг пузырьков паразита ткань органа некротизируется. На границе роста паразита со здоровой тканью развивается продуктивное воспаление (рис. 141 на цв. вкл.), представленное грануляционной тканью с большим количеством эозинофилов и гигантских многоядерных клеток рассасывания инородных тел. Макроскопически очаг поражения напоминает злокачественную опухоль. Первично всегда поражается печень, узел чаще локализуется в ее правой доле. Диаметр узла варьирует от 0,5 до 30 см и более. В пораженном органе наблюдаются дистрофические и атрофические изменения, фиброз стромы. Развивается механическая желтуха, в поздних стадиях – билиарный цирроз. В случае некротизации паразитарного узла в его центральных отделах формируются полости с ихорозным или гнойным содержимым. Паразитарный узел может прорасти в желчные протоки, диафрагму, почку, кости.

Осложнения. При однокамерном эхинококкозе осложнения встречаются часто, иногда являясь первым клиническим признаком заболевания. Нередки нагноения кисты (присоединение вторичной бактериальной флоры при гибели эхинококка), возможны холангиты, вскрытие кисты в брюшную и плевральную полость с развитием перитонита, плеврита. Сдавливание желчных протоков приводит к механической желтухе, реже – билиарному циррозу, амилоидозу. При сдавлении сосудов портальной системы возникают признаки портальной гипертензии. Эхинококкоз легких может осложняться повторными легочными кровотечениями. Наиболее грозным осложнением является разрыв кисты, который может быть спровоцирован ударом, поднятием тяжестей, грубой пальпацией и проявляется аллергической реакцией различной степени выраженности, вплоть до развития анафилактического шока.

Альвеолококк чаще всего осложняется механической желтухой, несколько реже (при прорастании узла в портальные сосуды или нижнюю полую вену) – портальной гипертензией или венозным полнокровием в нижней полой вене. Могут образовываться бронхо-печеночные, плевро-печеночные свищи, развиваться перитонит, плеврит, перикардит. Метастазирование альвеококка свидетельствует о далеко зашедшем процессе и его злокачественном течении. Чаще всего метастазы обнаруживаются в легких, головном мозге, реже – в почке, костях.

Присоединение иммунопатологических процессов ведет к формированию хронического гломерулонефрита, кахексии, приобретенного амилоидоза с хронической почечной недостаточностью.

20.9.3. Описторхоз

Описторхоз – гельминтоз из группы трематодозов, поражающий преимущественно гепатобилиарную систему и поджелудочную железу, отличающийся длительным течением, протекающий с частыми обострениями. Заболевание способствует развитию первичного рака печени и поджелудочной железы.

Этиология и патогенез. Возбудителями описторхоза являются два вида трематод семейства *Opisthorchidae*: *Opisthorchis felineus* и *Opisthorchis viverrini*. *O. felineus* (синонимы: двуустка кошачья, двуустка сибирская) имеет плоское тело длиной 4–13 мм и шириной 1–3,5 мм. *O. viverrini* весьма близок к *O. felineus*. Длина гельминта 5,4–10,2 мм, ширина 0,8–1,9 мм. В стадии половой зрелости они паразитируют во внутри- и внепеченочных желчных протоках, желчном пузыре, протоках поджелудочной железы человека, кошки, собаки, лисицы, песца и некоторых других плотоядных животных. Промежуточным хозяином гельминта является пресноводный жаберный моллюск *Bithynia leachi*. Дополнительные хозяева – рыбы семейства карповых.

Описторхоз является природноочаговой болезнью. Описторхоз, вызываемый *Opisthorchis felineus*, часто встречается у населения бассейнов Оби и Иртыша (Западная Сибирь, Казахстан), Камы (Пермская область), Днепра (некоторые районы Украины), зарегистрирован в бассейнах Волги, Дона, Донца, Северной Двины, Немана. Главным очагом *O. viverrini* является Таиланд, зарегистрирован этот гельминтоз в Индии и на острове Тайвань. Источниками являются инвазированные люди, домашние и дикие плотоядные животные. Выделяющиеся с их калом яйца гельминтов при попадании в пресноводные водоемы заглатываются моллюсками. В последних происходит развитие и бесполое размножение личиночных поколений описторхисов, заканчивающееся выходом в воду обладающих хвостом личинок – церкариев. Церкарии активно проникают в карповых рыб и инцистируются в их подкожной клетчатке и мышцах, превращаясь в метацеркариев. Заражение человека и млекопитающих животных происходит при употреблении в пищу сырой, недостаточно прожаренной и слабо просоленной рыбы с метацеркариями гельминта. Личинки описторхисов при поступлении в кишечник человека со съеденной рыбой выходят из окружающих их оболочек и по общему желчному и панкреатическому протокам проникают в печень, желчный пузырь и поджелудочную железу, где через 2 недели достигают половой зрелости и через месяц начинают откладывать яйца.

Патологическая анатомия. Представлена комплексом изменений, обусловленных:

- аллергическими реакциями (особенно выраженными в ранней фазе болезни), которые возникают в результате выделения гельминтами продуктов их обмена веществ;

- механическим воздействием гельминтов, которое состоит в повреждении стенок желчных и панкреатических протоков и желчного пузыря присосками и шипиками, покрывающими поверхность тела гельминта. Скопление паразитов обуславливает замедление тока желчи и секрета поджелудочной железы;

- возникновением условий (дискинезия желчевыводящих путей, скопление в них паразитов, яиц, клеток слущенного эпителия, временное и полное прекращение тока желчи), благоприятных для присоединения вторичной инфекции желчных путей;

- пролиферацией железистого эпителия желчных и панкреатических протоков, которую следует рассматривать как предраковое состояние.

Печень часто увеличена и уплотнена. Обычно имеется равномерное увеличение органа, но у отдельных больных преимущественно увеличивается его правая или левая доля. Микроскопически – холангит и хронический гепатит. Желчный пузырь часто значительно увеличен и напряжен, в его стенке развивается воспалительный процесс – холецистит. Характерен хронический панкреатит. Со стороны крови – эозинофилия, достигающая у многих больных высокой степени; нередко наблюдается умеренная анемия с нормо- или макробластическим типом кроветворения.

Осложнения. Присоединение вторичной инфекции приводит к развитию гнойного холангита и холангиолита. Возможен разрыв кистозно расширенных желчных протоков с последующим желчным перитонитом, острый панкреатит, цирроз и первичный рак печени.

20.9.4. Трихинеллез

Трихинеллез – острое инвазивное (нематодоз) заболевание человека, сопровождающееся лихорадкой и выраженными аллергическими проявлениями.

Этиология и патогенез. Возбудителем трихинеллеза являются три вида (морфологически не различимых) трихинелл, относящихся к круглым червям. *Trichinella spiralis* – циркулирует в синантропных биоценозах, *Trichinella nativa*, *Trichinella nelsoni* – циркулируют в природных биоценозах. В половозрелой стадии трихинеллы паразитируют в стенке тонкого и начале толстого кишечника, а в личиночной –

в поперечно-полосатой мускулатуре, кроме мышцы сердца. Трихинеллы живородящи. В биологическом цикле трихинелл можно выделить несколько стадий: яйцо, эмбрион, мигрирующая личинка, ювенильная личинка, инвазионная личинка и половозрелая стадия. Каждая стадия проходит развитие в разных условиях существования в хозяине. Развитие от яйцеклетки до личинки происходит в яичнике и матке самки. Личинки мигрируют по организму хозяина до скелетных мышц. Проникнув в мышечные волокна, они развиваются до инвазионной личинки (ювенильная личинка). Инвазионная личинка инкапсулируется в мышцах и без видимых морфологических изменений может существовать в хозяине длительное время. Из таких личинок при попадании в кишечник другого хозяина развивается половозрелое поколение самцов и самок.

Освобождение мышечных (инвазионных) личинок трихинелл от капсул начинается сразу же при попадании их в желудок и идет параллельно с перевариванием мышц. Развитие личинок в половозрелых червей и паразитирование последних происходит непосредственно на кишечной стенке. Фаза кишечного трихинеллеза, как правило, проходит клинически незаметно. Длительность жизни половозрелых червей короткая по сравнению с личиночной стадией, что является полезным приспособлением гельминта. Удлинение срока жизни способствовало бы увеличению потомства, что могло бы привести к быстрой гибели хозяина и затруднению передачи инвазии.

Вопрос миграции личинок в организме хозяина из кишечной стенки до скелетных мышц остается до настоящего времени дискуссионным. Наиболее вероятно, что личинки из кишечной стенки попадают в мезентериальные лимфатические сосуды, затем – в мезентериальные лимфатические узлы, грудной лимфатический проток, полую вену. Возможна частичная миграция личинок через кровеносную систему. Веским доказательством гематогенного разноса личинок служит распределение инкапсулированных личинок трихинелл в скелетных мышцах в зависимости от интенсивности их кровоснабжения. Личинки трихинелл, попав в артериальную систему, разносятся пассивно во все органы и ткани. Значительная их часть сразу же заносится в скелетные мышцы. В других же органах личинки погибают.

Развитие и инкапсуляция личинок трихинелл в мышцах – сложный процесс. С одной стороны, трихинелла – это внутриклеточный паразит, а с другой – тканевый, так как происходит его инкапсуляция, но с частью живой саркоплазмы. Вокруг личинок с участком саркоплазмы формируется соединительнотканная капсула особого специфического строения, с хорошо развитой сосудистой сетью и чувствительными нервными окончаниями. Инкапсулированные личинки трихинелл живут длительное время (годы), но на определенном этапе их капсулы

начинают постепенно кальцифицироваться. При исследовании мышц человека или животного с давним заражением можно встретить все стадии кальцификации – от капсул, совершенно лишенных кальция, до полной их кальцификации, содержащих как живых, так и погибших личинок трихинелл. Кальцификация капсул в мышцах человека наступает не ранее чем через 5–7 лет после заражения. По данным некоторых авторов, наибольшее число личинок у человека определяется в мышцах языка и диафрагмы.

Хозяевами трихинелл служат преимущественно хищные млекопитающие, но ими могут быть также ластоногие, грызуны, некоторые насекомоядные, домашние и дикие свиньи. Природные очаги встречаются на всех широтах Земного шара и на всех континентах, кроме Австралии, и везде регистрируются вспышки трихинеллеза у людей после употребления мяса диких млекопитающих животных. В синантропных очагах распространение инвазии у крыс и свиней тесно связано: свиньи охотно поедают трупы грызунов, а последние заражаются от трихинеллезного свиного мяса. Заболеваемость регистрируется практически повсеместно, преобладает заражение человека в синантропных очагах вследствие употребления непроваренной свинины подворного убоя (более чем в 95% случаев). От мяса диких животных (кабан, медведь, барсук) заражается не более 3%. Трихинеллез возникает преимущественно вспышками, охватывающими иногда большое число людей. Чаще наблюдаются семейные вспышки. Стационарные синантропные очаги зарегистрированы в Республике Беларусь, Литве, Молдове, правобережных областях Украины, Уральской области Казахстана, Краснодарском крае. Инкубационный период при трихинеллезе человека чаще продолжается от 10 до 25 дней.

Патологическая анатомия. Заболевание начинается с появления полиморфной сыпи, конъюнктивита, кровоизлияний в конъюнктиву, сильных мышечных болей, обусловленных внедрением личинок паразита в саркоплазму мышечных волокон. У некоторых больных развивается выраженный отек – лунообразное лицо. Проникнув в саркоплазму, личинки увеличиваются в размерах и сворачиваются в спираль. Наиболее тяжело поражаются диафрагма, межреберные и жевательные мышцы, мышцы гортани и двигательные мышцы глазных яблок. В мышцах развивается отек, исчезает поперечная исчерченность. Вокруг паразита развивается продуктивное воспаление (рис. 142 на цв. вкл.) и в течение 2–3 недель формируется соединительнотканная капсула. При тяжелом течении трихинеллеза могут появляться тяжелейшие миалгии с контрактурами. Личинки в капсуле могут сохранять жизнеспособность до 20–25 лет. Погибшие паразиты подвергаются обызвествлению.

Осложнения. При интенсивной инвазии трихинеллез может осложняться органичными и системными поражениями. Чаще развиваются миокардит и пневмония, реже – менингоэнцефалит с неспецифическими васкулитами и очаговыми инфильтратами из лимфоцитов и эозинофилов, а также поражения печени, почек, флебиты, тромбозы крупных сосудов. Миокардит носит очаговый межучочный характер с большим количеством эозинофилов и примесью многоядерных гигантских клеток. В легких также появляются эозинофильные инфильтраты, отек и кровоизлияния. Осложнения развиваются на 3–4-й, реже 5-й неделе заболевания. Массивная инвазия организма трихинеллами может закончиться летальным исходом вследствие паралича дыхательных мышц.

20.9.5. Шистосомозы

Шистосомозы – это гельминтозы, которые вызываются раздельно-полами трематодами с преимущественным поражением мочеполовой системы и кишечника.

Этиология и патогенез. Выделяют 4 вида гельминтов: *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. intercalatum*, *S. japonicum*. Промежуточными хозяевами являются моллюски, окончательным хозяином – человек. Одной из особенностей шистосом является то, что их взрослые особи паразитируют не в просвете кишечника, как большинство гельминтов, а преимущественно в венах органов малого таза. Иногда они могут иметь и другую локализацию. В сосудистом русле шистосомы откладывают яйца. Кровоток и спазм сосудов способствуют проникновению яйца через стенку сосуда и выходу его в окружающую ткань. В яйце имеется зародыш – мирацидий, обладающий способностью выделять особые протеолитические ферменты, лизирующие окружающие ткани и способствующие продвижению яиц. Яйца *S. haematobium* заносятся в мочевой пузырь, яйца *S. mansoni*, *S. intercalatum*, *S. japonicum* – в кишечник и выделяются в окружающую среду с мочой и фекалиями. При попадании яиц в воду их оболочки быстро разрываются и из них выходят мирацидии, нуждающиеся в промежуточном хозяине – пресноводном моллюске. Мирацидия проникает в тело моллюска, где примерно в течение 6 недель происходит дальнейшее развитие. Постепенно она превращается в личиночную форму – шистосомулу-церкарий, продолжительность жизни которого ограничена 3 днями. В это время возможно заражение человека. Церкарии проникают в кожу или слизистые оболочки и через 30 мин благодаря активному движению и лизису тканей они попадают в капилляры, затем в венулы и в более крупные вены, по которым достигают правого предсердия и желудочка сердца,

падают в легочные капилляры. Через 5 дней церкарии достигают портальной вены, оседают в мелких внутривенных ветвях. Через 3 недели после заражения человека личинки мигрируют в венозные сплетения органов малого таза, а также в мезентеральные и дуоденальные венозные сплетения. К 10–12-й неделе они достигают половой зрелости, самки начинают откладывать яйца, и цикл повторяется снова.

Источником шистосомоза является больной человек, выделяющий с испражнениями и мочой яйца гельминта, которые попадают в воду. Заражение происходит преимущественно в стоячих водоемах (пруды, озера), где имеются моллюски и соответственно церкарии. Шистосомоз распространен в экваториальных и тропических странах Африки, Америки, Азии. Все формы шистосомозов характеризуются общностью патогенеза, одинаковой продолжительностью инкубационного периода и фазами развития болезни. В основе патогенеза шистосомозов лежат токсико-аллергические реакции как результат сенсибилизации организма продуктами жизнедеятельности и распада гельминтов, воздействие половозрелых паразитов и их личинок на ткани при их миграции, а также литические изменения тканей под воздействием ферментов, выделяемых паразитами в различных стадиях их развития.

Патологическая анатомия. Клинико-морфологически выделяют следующие формы шистосомоза: мочеполовой, кишечный Менсона, кишечный интеркалатный и японский. Морфологические изменения развиваются в области обитания зрелых паразитов, но главным образом связаны с отложениями и миграцией их яиц. При мочеполовом шистосомозе в мочевом пузыре развиваются воспалительный процесс с образованием язв и кровоизлияния. Яйца паразита у женщин из мочевого пузыря проникают в шейку и тело матки, в трубы и яичники, где развивается экссудативное воспаление с большим количеством нейтрофилов и эозинофилов и в дальнейшем формируются шистосомные гранулемы, в центре которых располагаются яйца гельминта (рис. 143 на цв. вкл.), окруженные грануляционной тканью с большим количеством эпителиоидных клеток. При кишечном шистосомозе развивается язвенный колит с выраженными склеротическими изменениями. Шистосомные гранулемы могут возникать в червеобразном отростке. Яйца паразита заносятся в печень и вызывают некротические и гранулематозные изменения с последующим выраженным фиброзом этого органа. Японский шистосомоз протекает наиболее тяжело вследствие массивной продукции и миграции яиц паразита. Развиваются тяжелые некротические и гранулематозные изменения не только кишечника, но и других органов, в том числе головного и спинного мозга.

ГЛАВА 21. БОЛЕЗНИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

21.1. Пренатальная патология

Патология пренатального периода включает все виды отклонений в нормальном развитии человеческого зародыша от момента образования зиготы до начала родов. В соответствии с фазами пренатального развития выделяют патологию прогенеза, или гаметогенеза, бласто-, эмбрио- и фетогенеза. Нарушения, возникающие в этих фазах, называют гамеопатиями, бластопатиями, эмбриопатиями и фетопатиями соответственно.

Нарушения морфогенеза развития зародыша, эмбриона и плода получили название дизонтогенеза. Большое значение имеет время воздействия патогенного фактора, особенно если он влияет на плод в течение критических периодов. Критическими периодами в развитии являются период имплантации оплодотворенного яйца в эндометрий (примерно 14-й день внутриутробного развития) и плацентации (формирование плаценты на 3–6-й неделе). Также особенно чувствительными являются процессы миграции и дифференцировки клеток при формировании различных органов.

21.1.1. Гамеопатии

Основная патология гамет, имеющая значение в нарушениях внутриутробного развития, – изменения наследственных структур. В связи с этим различают генные, хромосомные и геномные мутации.

Гамеопатии могут быть причиной половой стерильности, спонтанных абортов, врожденных пороков развития и наследственных заболеваний.

Изменения генов (мутации) и хромосом являются причиной наследственных заболеваний и синдромов множественных врожденных пороков развития (МВПР). Под МВПР понимают комплекс из двух или более ВПР, не индуцируемых друг другом и локализованных в органах различных систем.

Также выделяют аномалады, под которыми понимают комплексы из основного порока и нескольких (или одного) вторичных, но произошедших в результате одной ошибки морфогенеза. Например, аномалад Поттер – комплекс из агенезии почек, вторичных маловодия, характерных изменений лица (сходных с болезнью Дауна) и гипоплазии легких.

По устойчивости сочетаний выделяют синдромы и неклассифицированные комплексы.

Синдромами МВПР называют устойчивые сочетания пороков у двух и более индивидуумов. В зависимости от этиологии выделяют наследствен-

ные и ненаследственные синдромы. Наследственные синдромы представлены двумя группами – хромосомными и моногенными синдромами.

Примерами хромосомных болезней являются трисомия 13 (синдром Патау), трисомия 18 (синдром Эдвардса), трисомия 21 (болезнь Дауна) и др.

Синдромы МВПР нехромосомной этиологии делят на: 1) моногенные (менделирующие); 2) синдромы с неуточненным типом наследования; 3) тератогенные синдромы.

Выделено много синдромов, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу. Примером является синдром Меккеля (затылочная черепно-мозговая грыжа, поликистоз почек инфантильного типа, кистозная дисплазия почек, кистозный фиброз печени, постаксиальная полидактилия, крипторхизм, гипоплазия полового члена, двурогая матка, атрезия влагалища) и др.

Также известно много синдромов, наследуемых по аутосомно-доминантному типу, например синдром Марфана (длинные тонкие дистальные отделы конечностей, привычные вывихи бедра, надколенника, ключицы, аномалии глаз, пороки крупных кровеносных сосудов (аневризмы) и сердца (недостаточность митрального клапана), другие аномалии опорно-двигательного аппарата).

Кроме того, к моногенным синдромам относятся синдромы с X-сцепленным наследованием.

Примерами синдромов с неуточненным типом наследования являются синдром Видемана – Беквита (висцеромегалия, омфалоцеле, макроглоссия), синдром де Ланге (пренатальная гипоплазия, черепно-лицевые нарушения, аномалии опорно-двигательного аппарата и т.д.) и др.

К ненаследственным (тератогенным) относят синдромы, обусловленные экзогенными факторами (талидомидный, краснушачий, алкогольный).

Синдромы, причины возникновения которых неизвестны, называют синдромами неустановленной этиологии или синдромами формального генеза.

21.1.2. Бластопатии

Период бластогенеза характеризуется повышенной чувствительностью к повреждающим факторам. Патология бластогенеза возникает в течение 15 суток после оплодотворения и реализуется по принципу «все или ничего», т.е. зародыш или погибает в силу большой репаративности его клеток, не окончивших дифференцировку, или продолжает развиваться без формирования пороков. К бластопатиям относятся нарушения имплантации, пустые зародышевые мешки, гипоплазия и аплазия амниона, амниотической ножки, желточного мешка, нарушения

ориентации эмбриобласта в бластоцисте, двойниковые пороки развития (симметричные и асимметричные). Симметричные близнецовые пороки делят по месту их сращения: краниопаги, торакопаги, исхиопаги. При асимметричных пороках один из плодов развит неправильно и фактически является паразитом, например его кровообращение осуществляется за счет работы сердца основного плода.

21.1.3. Эмбриопатии

Нарушения, возникающие в период эмбриогенеза (в акушерстве – 8 недель, в эмбриологии – 44 дня после оплодотворения), называют **эмбриопатиями**. В этом периоде происходит закладка и основное формирование всех систем и органов плода. Для него характерна высокая чувствительность к повреждающим факторам. Эмбриопатии проявляются очаговыми или диффузными альтеративными процессами с последующей гибелью эмбриона или формированием врожденных пороков развития.

Врожденный порок развития – это стойкое морфологическое отклонение органа либо всего организма, выходящее за пределы вариаций нормы, сопровождающееся нарушением функций. Каждый врожденный порок имеет свой тератогенетический терминационный период (ТПП) – отрезок времени, в течение которого повреждающий фактор может обусловить возникновение конкретного порока.

К врожденным порокам относятся следующие нарушения развития:

- аплазия – полное отсутствие органа или его части;
- агенезия – отсутствие не только органа, но и его зачатков;
- врожденная гипоплазия – недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом его массы или размеров;
- дистопия (аномальное смещение органов или тканей в процессе эмбриогенеза), представленная эктопией, хористией и гетеротопией. *Эктопия* – аномальное смещение всего органа (например, почки), *хористия* – аномальное смещение ткани одного органа в другой (например, нервной ткани в легкое), *гетеротопия* – аномальное смещение клеток в пределах одного органа (например, грушевидных нейронов коры мозжечка в белое вещество);
- гамартия – неправильное соотношение тканей в пределах одного органа, часто имеющее вид опухолеподобного образования (например, комплекс кровеносных сосудов в печени или в веществе головного мозга);
- удвоение – увеличение числа органа или его части (удвоение матки, спинного мозга и т.д.);
- стеноз и атрезия – сужение и полное отсутствие канала или естественного отверстия;

- неразделение (слияние) органов – например, подковообразная почка, синдактилия – неразделение пальцев;
- персистирование – сохранение эмбриональных структур, в норме исчезающих к определенному периоду развития (очаги метанефрогенной бластемы в почке, наружный эмбриональный слой коры мозжечка).

Врожденные пороки ЦНС. Дети с тяжелыми нарушениями развития ЦНС чаще всего рождаются мертвыми или умирают в течение 1-го года жизни. Менее значительные изменения головного и спинного мозга характеризуются чрезвычайно разнообразным полиморфизмом неврологических симптомов, характер которых зависит от локализации и степени поражения ЦНС. В клинической картине могут наблюдаться парезы и параличи, экстрапирамидные и мозжечковые симптомы, судорожный синдром, различная степень олигофрении.

Врожденные пороки ЦНС, как правило, являются следствием нарушения одного или нескольких процессов внутриутробного формирования головного и спинного мозга:

- образование нервной трубки;
- разделение ее краниального отдела на парные структуры;
- миграция и дифференцировка нервных клеточных элементов.

Реализация этих нарушений идет на клеточном, тканевом и органном уровнях. На клеточном уровне реализуются врожденные заболевания ЦНС, обычно наследственной природы, в основе которых лежат ферментопатии (лейкодистрофии, нарушения метаболизма аминокислот, мукополисахаридов, липоидов и др.). Истинные пороки ЦНС реализуются на тканевом и органном уровнях.

Врожденные пороки вследствие несмыкания нервной трубки.

Пороки развития этой группы – дизрафии – возникают вследствие нарушений интеграции в формировании эктодермального и мезодермального листков и часто сопровождаются нарушениями развития мягких покровов и костей черепа, мозговых оболочек.

К дизрафиям краниальной области относятся анэнцефалия, экзэнцефалия, инициэнцефалия, черепно-мозговые грыжи, агенезия, аплазия и гипоплазия мозолоистого тела, порэнцефалия.

Анэнцефалия – почти полное отсутствие головного мозга, сочетающееся с отсутствием мягких тканей и костей свода черепа. Пренатальная диагностика позволила почти полностью исключить рождение детей с этим пороком.

Экзэнцефалия – отсутствие мягких тканей и костей свода черепа, твердой мозговой оболочки. Большие полушария располагаются на основании черепа в виде отдельных узлов, покрытых мягкой мозговой оболочкой.

Инионцефалия – отсутствие части или всей затылочной кости, вследствие чего большое затылочное отверстие значительно расширено и большая часть головного мозга смещена в заднюю черепную яму и верхний отдел позвоночного канала, позвонки которого лишены дужек и остистых отростков. Инионцефалия сочетается с различными формами спинального рахисиза, который возможно играет определяющую роль в формировании инионцефалии с редукцией позвонков и ребер, иногда с черепно-мозговыми грыжами затылочной области.

Черепно-мозговая грыжа – грыжевое выпячивание в области дефекта костей черепа. Чаще грыжи возникают в местах соединения костей: между лобными костями, теменной и височной костями, теменными и затылочной костью, в области внутреннего угла глаза, у корня носа. Различают две основные формы черепно-мозговых грыж: менигоцеле – грыжевой мешок представлен твердой мозговой оболочкой и кожей, а его содержимым является ликвор менингоэнцефалоцеле – в грыжевом мешке располагается вещество головного мозга.

Агенезия, аплазия и гипоплазия мозолистого тела – частичное, полное отсутствие основной комиссуральной спайки головного мозга. При этом верхняя стенка III желудочка частично или полностью отсутствует. При агенезии полностью отсутствуют мозолистое тело, столбы свода и прозрачные перегородки. При аплазии столбы свода и прозрачные перегородки обычно сохранены. Если отсутствует только задняя спайка и мозолистое тело укорочено, говорят о гипоплазии.

Порэнцефалия – наличие в веществе конечного мозга полостей различных размеров, имеющих эпендимальную выстилку и сообщающихся с вентрикулярной системой и субарахноидальным пространством. В области таких дефектов располагается мембрана, состоящая из мягкой мозговой оболочки и эпендимальной выстилки. Истинную порэнцефалию необходимо отличать от врожденных арахноидальных кист и ложной порэнцефалии, для которой характерно появление замкнутых полостей без эпендимальной выстилки. Такие полости представляют собой кисты после размягчений вещества головного мозга различного происхождения.

Дизрафические состояния позвоночника и спинного мозга являются наиболее частыми врожденными пороками ЦНС и связаны с незакрытием медуллярной трубки в той или иной части ее каудального отдела. В зависимости от характера нарушений спинного мозга и покрывающих его тканей различают несколько типов спинального рахисиза.

Кистозная форма – наличие в области расщелины грыжевого мешка различных размеров, стенка которого состоит из кожи и мягкой мозговой оболочки. Если содержимым грыжевого мешка является ликвор, порок называют *менигоцеле*, если там же располагается спинной мозг – *менингомиелоцеле*.

Полный рахисхиз – порок, при котором расщелина позвонков сопровождается дефектом обеих мозговых оболочек и мягких тканей. Грыжевидного выпячивания при этом пороке нет. Тела позвонков в области дефекта могут срастаться и образовывать костный выступ. Спинальный мозг в области дефекта деформирован в виде тонкой пластинки (платиневрия) неправильной формы или желоба.

Скрытая расщелина позвонков – форма рахисхиза, при которой грыжевидного выпячивания и повреждений кожи нет. Дефект позвонков, как правило, покрыт неизменными мышцами и кожей. Скрытые формы обычно локализуются в поясничном либо крестцовом отделе и могут обнаруживаться случайно при рентгенологическом исследовании. Иногда внешним проявлением скрытых форм рахисхиза является наличие в области дефекта гипертрихоза, липом, иногда западений кожи. Такие признаки могут быть проявлением врожденных синусов в области позвонков – дермального и пилонидального.

Дермальный синус представляет собой узкий ход диаметром 1–2 мм, идущий от поверхности кожи между позвонками к позвоночному каналу. Он чаще встречается в поясничном отделе и слепо оканчивается на наружной поверхности твердой мозговой оболочки. *Пилонидальный синус* расположен в мягких тканях крестцовой области и редко проникает в позвоночный канал. Он выстлан многослойным плоским эпителием.

Пороки прозенцефалической группы. Эти пороки ЦНС являются результатом персистенции на различных стадиях развития переднего мозгового пузыря (*prosencephalon*), ТТП – до 30-го дня развития. Различают три основных порока этой группы: прозенцефалия, алобарная прозенцефалия, голопрозенцефалия.

Прозенцефалия – конечный мозг только на поверхности полушарий разделен продольной бороздой, однако в глубине эти полушария соединены друг с другом пластиной серого и белого вещества.

Алобарная прозенцефалия – разделена только задняя треть конечного мозга. Лобные доли не разделены и значительно гипоплазированы. Подкорковые ядерные группы также не разделены. Третий желудочек редуцирован либо отсутствует.

Голопрозенцефалия – конечный мозг не разделен на полушария и имеет вид полусферы в результате несмыкания краниального конца медуллярной трубки. Его единственная вентрикулярная полость открыта сверху и свободно сообщается с субарахноидальным пространством.

Все пороки прозенцефалической группы, как правило, сопровождаются различными нарушениями строения лица и его костей: цебоцефалией, этмоцефалией и циклопией. Нарушения лица считаются вторичными и патогенетически связаны с нарушениями развития головного мозга.

Цебоцефалия – на месте носа располагается хоботок, основание которого находится на уровне корня носа. Сопровождается этот порок уменьшением расстояния между глазницами – гипотелоризм.

Этмоцефалия – отсутствие носа, вместо которого выше глазниц располагается кожный хоботок со слепо заканчивающимся отверстием. Выраженный гипотелоризм.

Циклопия – наличие лишь одной глазницы, в которой может располагаться одно или два гипоплазированных глазных яблока. Нос при циклопии также отсутствует. Выше единственной глазницы в некоторых случаях может располагаться кожный хоботок. Иногда нарушения лица при пороках прозенцефалической группы проявляются премаксиллярной агенезией и различными видами хейлогнатопалатосхиза.

Ателенцефалия – отсутствие конечного мозга при сохранении костей мозгового черепа и его мягких покровов. Головной мозг при этом пороке представлен хорошо развитым мозжечком и деформированными стволовыми отелами. На месте конечного мозга вентрально от мозжечка располагается округлый участок нервной ткани, покрытый утолщенной мягкой мозговой оболочкой.

Пороки ЦНС вследствие нарушения миграции и дифференцировки нервных клеток. Пороки этой группы характеризуются изменениями вида и расположения извилин больших полушарий, изменением массы головного мозга и структурными нарушениями цитоархитектоники коры и белого вещества больших полушарий: микрогирия, полигирия, пахигирия, агирия.

Микрогирия и *полигирия* – появление большого числа мелких и неправильно расположенных извилин больших полушарий. Этот порок обычно двусторонний и симметричный. Реже может наблюдаться в одной или в нескольких долях больших полушарий. Мелкие извилины в затылочных долях являются обычным состоянием головного мозга. Кора при типичных формах этого порока теряет свое 6-слойное строение и состоит из 4 слоев. Микрогирию и полигирию необходимо отличать от *улегирии*, которая возникает вследствие некрозов тех или иных участков головного мозга, например при токсоплазмозе или сосудистых и других нарушениях.

Пахигирия (макрогирия) – утолщение основных извилин больших полушарий, ход которых иногда может меняться. Вторичные и третичные извилины при этом пороке отсутствуют.

Агирия (лиссенцефалия) – полное или почти полное отсутствие извилин и борозд больших полушарий, вследствие чего головной мозг имеет гладкую поверхность, ТП – до 3-го месяца внутриутробного развития. Послойное строение при этом пороке, как правило, отсут-

ствует. Апикальные дендриты беспорядочно расположенных нейронов направлены в различные стороны. Граница между корой и белым веществом отсутствует.

Нарушения расположения и размеров извилин больших полушарий часто сопряжены с уменьшением или увеличением массы и размеров головного мозга. Примером таких нарушений является микроцефалия и макроцефалия.

Микроцефалия – снижение массы и размеров головного мозга на 20% от нормы, сопровождаемое уменьшением окружности головы ребенка более чем на 5 см. Кроме уменьшения массы головного мозга морфологическим признаком микроцефалии является недоразвитие и неправильное строение больших полушарий при сравнительно нормальном строении стволовых отделов и мозжечка. Микроцефалию необходимо отличать от гипоплазии головного мозга, при которой отмечается лишь снижением массы и размеров, в то время как внешний вид и строение головного мозга не изменены.

Макроцефалия (мегалоцефалия) – увеличение массы и размеров головного мозга, сопровождающееся нарушениями расположения и размеров извилин, изменениями цитоархитектоники коры больших полушарий, очагами гетеротопии нейронов коры в подлежащее белое вещество.

Ариненцефалия – аплазия обонятельных луковиц, борозд, трактов и пластинок, сочетающаяся с различными структурными нарушениями гиппокампа.

Аплазия мозжечка – полное его отсутствие, крайне редкий порок

Гипоплазия мозжечка – уменьшение обоих его полушарий и червя, сопровождающееся недоразвитием извилин в области латеральных отделов его полушарий.

Аплазия (агенезия) червя встречается в двух вариантах. Первый вариант характерен для синдрома Дэнди – Уоркера, при котором имеет место кистозное расширение IV желудочка и полное отсутствие червя. При втором варианте вследствие отсутствия червя мозжечок представлен единым конгломератом, часто со слиянием зубчатых ядер.

К структурным нарушениям мозжечка можно также отнести гипоплазию зубчатых ядер, их утолщение, аплазию других ядерных групп.

Пороки развития спинного мозга. Структурные нарушения спинного мозга недостаточно изучены. Кроме различных форм рахисхиза встречаются редкие пороки спинного мозга: диастематомиелия, дипломиелия, гидромиелия и сирингомиелия, амиелия.

Диастематомиелия – разделение спинного мозга на две части продольной костной, хрящевой или фиброзной тканью в виде перемычки.

Дипломиелия – удвоение спинного мозга в области шейного или поясничного утолщения. Реже происходит удвоение спинного мозга

на всем его протяжении. При этом пороке оба спинных мозга лежат в едином ложе, состоящем из мягкой и твердой мозговых оболочек, относительно хорошо сформированы и содержат все характерные для спинного мозга компоненты. Местами они могут быть соединены друг с другом глиальной тканью. Дипломиелия формируется достаточно рано и возникает еще до закрытия нервной трубки в результате раздельного смыкания каждой из ее половин.

Гидромиелия – значительное расширение спинномозгового канала, заполненного ликвором, сопровождающееся истончением вещества спинного мозга. Встречается изолированно либо в сочетании с внутренней гидроцефалией, обусловленной атрезией отверстий Лушки и Маженди. Расширенный канал на всем протяжении имеет эпендимальную выстилку. Истончение спинного мозга обычно развивается в области его задних канатиков, нейроны серого вещества почти никогда не поражаются.

Сирингомелия – появление в толще вещества спинного мозга полостей различных размеров и формы. Обычно полости располагаются в шейном отделе спинного мозга, иногда распространяются на верхние сегменты грудного отдела. Полости чаще встречаются в области задних канатиков и имеют округлую форму, никогда не имеют эпендимальной выстилки, что позволяет их легко отличить от гидромиелии.

Амиелия – полное отсутствие спинного мозга, при котором сохранена твердая мозговая оболочка, спинальные ганглии и задние корешки.

Врожденные нарушения развития вентрикулярной системы. Эти пороки обычно возникают в области ее анатомических сужений: межжелудочковых отверстий Монро, силвиева водопровода, отверстий Лушки и Маженди. Они проявляются стенозами и атрезиями названных структур и приводят к развитию внутренней обструктивной (окклюзионной) гидроцефалии.

Атрезия отверстий Монро – как порок развития встречается крайне редко. Сужение одного из отверстий Монро приводит к развитию асимметричной водянки головного мозга.

Стеноз силвиева водопровода – значительное сужение его просвета. Врожденный стеноз может иметь генетическую природу и наследоваться рецессивно, может быть связан с X-хромосомой. В последнем случае поражаются только мальчики. В ряде случаев стеноз водопровода обусловлен диффузным или очаговым глиозом периакведуктальной зоны, который рассматривают как нарушение развития. Однако нельзя исключить воспалительную природу этого состояния. *Расщепление силвиева водопровода* – это разделение его хода на два самостоятельных канала заканчивающимися трубчатыми ходами с эпендимальной выстилкой. *Атрезия силвиева водопровода* – отсутствие его просвета,

на месте которого находится большое количество мелких, слепо заканчивающихся трубчатых ходов, расположенных по всему веществу ножек мозга.

Атрезия отверстий Лушки и Маженди обычно способствует формированию порока Дэнди – Уоркера, ТТП которого приходится на 4-й месяц эмбрионального периода, так как в этот срок гестации происходит открытие задней хориоидальной крышки и ликвор начинает поступать в субарахноидальное пространство. *Порок Дэнди – Уоркера* характеризуется триадой морфологических признаков: внутренней гидроцефалией, частичным или полным отсутствием червя мозжечка, кистозным расширением 4-го желудочка. Внутренняя гидроцефалия при этом пороке может достигать выраженной степени и сопровождаться гидромиелией.

Врожденная агенезия субарахноидального пространства встречается крайне редко. Этот порок обусловлен нарушением врастания кровеносных сосудов из перимедулярной мезенхимы в подлежащую нервную ткань и соответственно отсутствием вирхов-робеновских пространств. Отсутствие 50% этого пространства приводит к развитию водянки головного мозга.

Врожденная водянка головного мозга (гидроцефалия) – избыточное накопление в вентрикулярной системе или в субарахноидальном пространстве спинномозговой жидкости с последующей атрофией вещества головного мозга. Различают внутреннюю и наружную водянки головного мозга.

При внутренней гидроцефалии жидкость, выделяемая сосудистыми сплетениями, накапливается в вентрикулярной системе и приводит к расширению главным образом боковых желудочков. Стенка их истончается за счет атрофии белого вещества, подкорковые ядерные группы при этом уплощаются.

При наружной гидроцефалии ликвор накапливается в субарахноидальном и частично в субдуральном пространстве.

При врожденной гидроцефалии, как правило, происходит увеличение размеров головы ребенка, расхождение и истончение костей черепа с образованием на их внутренней поверхности «пальцевых вдавлений», увеличение и выбухание родничков, выраженное несоответствие между пропорциями лицевой и мозговой частей черепа.

Врожденную гидроцефалию необходимо отличать от макроцефалии и гидранэнцефалии.

Гидранэнцефалия характеризуется полным или почти полным отсутствием больших полушарий головного мозга при сохранении костей свода черепа, их мягких покровов и конфигурации головы ребенка. Полость черепа заполнена прозрачной, светло-желтой жидкостью. Продолговатый мозг и мозжечок при этом пороке сохранены.

Врожденные пороки сердца и сосудов. Врожденные пороки сердца являются результатом неправильного эмбрионального развития этого органа. Наиболее частыми врожденными пороками являются: незаращение овального окна между предсердиями, незаращение боталлова протока, дефекты межжелудочковой перегородки, триада и тетрада Фалло, коарктация аорты.

Аномалии положения сердца. *Декстракардия* – расположение большей части сердца в грудной полости вправо от средней линии тела.

Мезокардия – положение сердца, при котором продольная ось сердца лежит в среднесагиттальной плоскости, а сердце не имеет верхушки.

Эктопия сердца – расположение его вне грудной полости. Различают несколько форм: сердце смещено в плевральную полость, одновременно находится в грудной и брюшной полостях (имеется дефект диафрагмы), экстрастернальная локализация при аномалиях грудины.

Аномалии развития перегородок сердца. *Незаращение овального окна* – через овальное окно кровь из левого предсердия поступает в правое, затем в правый желудочек и в малый круг кровообращения. Сброс крови слева направо объясняется большим давлением в левом предсердии при его систоле. При этом правые отделы сердца переполняются кровью, и для ее выброса из правого желудочка в легочный ствол необходимо постоянное дополнительное усиление работы миокарда правого желудочка. Постоянная гемодинамическая перегрузка приводит к гипертрофии правого желудочка, что позволяет в определенной степени компенсировать нарушение нормальной внутрисердечной гемодинамики. Если овальное окно не закрыть оперативным путем, то через некоторое время разовьется декомпенсация правого желудочка.

Дефект межпредсердной перегородки – при большом дефекте межпредсердной перегородки венозная кровь из правого предсердия может поступать в левое и смешиваться с артериальной кровью. В результате этого в большом круге кровообращения циркулирует смешанная кровь, обедненная кислородом и содержащая избыток углекислоты. Относится к одному из наиболее часто встречающихся пороков сердца. Его частота составляет 10–15% всех врожденных пороков сердца. У девочек он встречается в 3 раза чаще, чем у мальчиков. Размер дефекта занимает приблизительно от 1/3 до 1/2 межпредсердной перегородки. Выше в перегородке находится овальное окно, которое может быть либо закрыто, либо открыто (функционально или анатомически).

Для некоторых хромосомных болезней (например, болезнь Дауна) характерно общее предсердно-желудочковое отверстие – дефект нижней части межпредсердной и высокий дефект межжелудочковой перегородки.

Единое предсердие (общее предсердие, трехкамерное бивентрикулярное сердце) – редкая аномалия, характеризующаяся полным отсутствием межпредсердной перегородки или наличием рудиментарных, слабо развитых элементов межпредсердной перегородки. Единое предсердие, как правило, сочетается с другими тяжелыми пороками сердца.

Дефект межжелудочковой перегородки в большинстве случаев является составной частью сложных пороков. Размеры дефекта составляют от 1 до 30 мм и более. При этом пороке кровь из левого желудочка поступает в правый желудочек, вызывая его перегрузку и гипертрофию. Различают *дефекты мембранозной части, выносящего и приносящего отделов, мышечной части*. Клинические проявления дефектов межжелудочковой перегородки в большей степени обусловлены размерами дефекта. При небольших дефектах, локализованных в нижней части межжелудочковой перегородки (болезнь Толочинова – Роже), больные часто не предъявляют никаких жалоб, хотя иногда их беспокоит одышка при небольших физических усилиях.

Чаще дефект межжелудочковой перегородки сочетается с другими аномалиями развития сердца.

Аномалии предсердно-желудочковой перегородки. Выделяют две формы дефектов предсердно-желудочковой перегородки: *частично открытый общий атриовентрикулярный канал* и *открытый общий атриовентрикулярный канал*. Аномалии атриовентрикулярного канала – группа пороков сердца, характеризующаяся дефектом нижней части межпредсердной перегородки, аномалиями одного или двух атриовентрикулярных клапанов и дефектом межжелудочковой перегородки. Деление на полную или частичную форму зависит от морфологии атриовентрикулярных клапанов.

Аномалии конуса и артериального ствола. Транспозиция магистральных сосудов – врожденный порок сердца, при котором аорта отходит от правого желудочка и легочная артерия – от левого. Выделяют две основные формы транспозиций: полная и корригированная.

Полная транспозиция магистральных сосудов (D-транспозиция магистральных сосудов) – полые и легочные вены соединяются, как обычно, с правым и левым предсердием, которые через трикуспидальный и митральный клапаны сообщаются с соответствующими желудочками. Однако выводные отделы обоих желудочков не пересекаются и аорта с отходящими от нее коронарными сосудами берет начало от анатомически правого, нормально расположенного желудочка, а ствол легочной артерии отходит от леворасположенного анатомически левого желудочка. Таким образом, имеет место атриовентрикулярная конкордантность при вентрикулоартериальной дискордантности. Аорта располагается

справа, идет параллельно и не перекрещивается с легочной артерией, уровень аортального клапана находится несколько выше легочных. Анатомический ход коронарных артерий чрезвычайно variabelен.

Корригированная транспозиция магистральных сосудов (L-транспозиция магистральных сосудов) представляет собой ВПС, характеризующийся агриовентрикулярной и вентрикулоартериальной дискордантностью. При этом кровоток имеет физиологическое направление, в легочную артерию поступает венозная кровь, а в аорту – артериальная.

Двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка – ВПР сердца, под которым подразумевается отхождение двух магистральных сосудов от правого желудочка. Почти во всех случаях двойное отхождение сосудов сочетается с дефектом межжелудочковой перегородки, который формирует единственный выход из левого желудочка.

Двойное отхождение магистральных сосудов от левого желудочка – редкий порок сердца, при котором обе магистральные артерии отходят от левого желудочка, а правый выбрасывает венозную кровь через ДМЖП.

Общий артериальный ствол – врожденный порок, при котором общий сосудистый ствол отходит от единственного клапана и обеспечивает системное, легочное и коронарное кровообращение. Все случаи общего артериального ствола субклассифицируются в зависимости от характера отхождения легочных артерий от него: I тип – от общего ствола отходит легочный ствол, который делится на две легочные артерии; II тип – обе легочные артерии берут начало в виде близко расположенных устьев непосредственно на общем стволе; III тип – обе легочные артерии берут начало в виде далекорасположенных устьев непосредственно на общем стволе.

Аномалии выходного тракта правого желудочка и легочной артерии. *Тетрада Фалло* включает четыре аномалии: дефект межжелудочковой перегородки, обструкцию оттоку крови из правого желудочка (инфундибулярный стеноз), расположение аорты над дефектом межжелудочковой перегородки (декстрапозиция), гипертрофию правого желудочка. Это заболевание составляет 10% всех форм врожденных пороков сердца и является наиболее частой причиной цианоза у детей в возрасте старше 1 года. В типичных случаях дефект межжелудочковой перегородки довольно обширен и находится непосредственно под правой створкой клапана аорты. Клиническая картина при тетраде Фалло определяется степенью обструкции оттоку крови из правого желудочка. Сброс венозной крови через дефект перегородки в аорту является причиной диффузного цианоза. Реже (при небольшом стенозе ствола) кровь сбрасывается через дефект слева направо (бледная форма тетрады Фалло).

Если транспозиция аорты отсутствует, говорят о *триаде Фалло*. При таких пороках кровь из правых отделов сердца течет в левые.

Атрезия клапана легочной артерии – легочный клапан представлен сплошной фиброзной мембраной. Ствол легочной артерии узкий, постепенно расширяется в дистальных отделах, где он делится на две легочные артерии. Почти всегда имеется открытый артериальный проток, который является единственным источником, по которому кровь может поступать в малый круг кровообращения.

Аномалии выходного тракта левого желудочка и аорты. Стеноз аорты. Клапанный аортальный стеноз – форма врожденной обструкции выносящих отделов левого желудочка. В 3–4 раза чаще встречается у мальчиков. Наличие двух створок у клапана аорты является наиболее часто встречающейся врожденной аномалией. Выраженная обструкция приводит к утолщению створок клапана, к их кальцификации и формированию гипертрофии стенки левого желудочка.

Надклапанный стеноз аорты представляет собой локальное или диффузное сужение восходящей аорты, которое начинается сразу же над местом отхождения коронарных артерий, на уровне верхнего края синусов Вальсальвы.

Синдром гипоплазии левых отделов сердца представляет комбинацию аномалий сердца, сопровождающихся недоразвитием аорты, левого желудочка, аортального клапана, митрального клапана. Типичным признаком является атрезия аортального клапана и резкая гипоплазия восходящей части аорты. Кровь от легких при этом должна проходить через дефект межпредсердной перегородки, а кровь в аорту попадает через функционирующий артериальный проток. Большинство новорожденных с этим пороком рождаются с нормальной массой тела и не имеют сопутствующих внесердечных аномалий. Закрытие артериального протока у этих больных приводит к ухудшению коронарного и системного кровотока и, следовательно, к прогрессирующей сердечной недостаточности, ацидозу и смерти. Выживание более 1 месяца наблюдается редко.

Аномалии аорты. Открытый артериальный (боталлов) проток – одна из частых аномалий сердечно-сосудистой системы. Частота его среди всех ВПС составляет 6–7%. Артериальный проток обычно соединяет левую ветвь легочной артерии вблизи ее отхождения от ствола легочной артерии с дугой аорты в месте, лежащем напротив отхождения левой подключичной артерии или непосредственно за ним. У плода легкие не функционируют, поэтому кровь по боталлову протоку из легочного ствола попадает непосредственно в аорту, минуя малый круг кровообращения. В норме этот проток зарастает через 15–20 дней

после рождения ребенка. Однако если этого не происходит, то кровь из аорты (по градиенту давления) попадает в легочную артерию. Количество крови и давление в ней повышаются, малый круг кровообращения переполняется, и объем крови, поступающий в левые отделы сердца, увеличивается. Нагрузка на миокард возрастает и развивается гипертрофия левого желудочка и предсердия. Постепенно в легких происходит сужение просветов сосудов, что приводит к повышению давления крови в малом круге кровообращения. В результате развивается гипертрофия правого желудочка. При далеко зашедших изменениях в малом круге кровообращения в легочном стволе давление может стать выше, чем в аорте, и в этом случае венозная кровь из легочного ствола по артериальному протоку частично переходит в аорту. В большой круг кровообращения поступает смешанная кровь, у больного появляются гипоксия и цианоз.

Проявления порока зависят от размера протока и степени нарушения кровообращения. Большой размер артериального протока у новорожденных детей может проявляться сразу с нарушения кровообращения и повторных пневмоний. При небольшом размере протока симптомы заболевания развиваются медленно. В старшем возрасте развивается легочная гипертензия. Без хирургического лечения средняя продолжительность жизни таких пациентов составляет около 25 лет.

Коарктация аорты – врожденное сужение просвета аорты, которое может произойти на любом уровне, но чаще всего оно располагается дистальнее места отхождения левой подключичной артерии, вблизи от места присоединения артериальной связки. Клинические проявления зависят от локализации и протяженности обструкции и наличия сопутствующих аномалий сердца. Если диффузное сужение аорты происходит проксимальнее артериального протока (преддуктальный вариант), то уже в период внутриутробного развития возможна гипертрофия правого желудочка, а в ранние сроки после рождения часто наблюдаются легочная гипертензия и застойная сердечная недостаточность. Постдуктальный вариант характеризуется, как правило, локализованным сужением просвета аорты в виде диафрагмы с отверстием или серповидной складкой в просвете аорты.

Коарктация аорты проявляется повышением давления в артериях верхней половины тела и гипотонией в артериях нижней половины, развитием сети коллатерального кровообращения, гипертрофией стенки левого желудочка сердца. У больных с этим пороком могут быстро нарастать атеросклеротические изменения.

Врожденные пороки желудочно-кишечного тракта. *Врожденные пороки развития пищевода и желудка.* *Дивертикулы пищевода* локализуются в верхней его трети в задней стенке, по средней линии. Шей-

ка дивертикула может иметь разные размеры, гистологическое строение стенки соответствует строению пищевода. При достаточно больших размерах дивертикул может приводить к сдавлению пищевода и трахеи. Часто сочетается со стенозом и атрезией привратника.

Кисты пищевода локализуются в заднем средостении, чаще на уровне верхней трети пищевода и располагаются внутри стенки, частично или полностью отделены от него. Изнутри кисты выстланы плоским эпителием или имеют такое строение, как у слизистой оболочки желудка, в просвете находится прозрачное или мутное содержимое. Стенки кист состоят из одного или нескольких мышечных слоев, наличие которых является главным морфологическим признаком пищеводных кист и позволяет отличить их от бронхогенных кист и других видов дизонтогенетических образований заднего средостения.

Атрезии и стенозы пищевода сопровождаются частым образованием врожденных соустьев (свищей) между пищеводом и дыхательными путями в зависимости от наличия или отсутствия трахеопищеводных свищей.

Стеноз пищевода чаще всего располагается в нижней либо средней трети и реже – в верхней трети пищевода. Иногда сужение является циркулярным и напоминает песочные часы.

Атрезии и стенозы пищевода могут встречаться в изолированном виде либо входят в состав МВПР. Лечение оперативное. Основные осложнения: аспирационная пневмония, расхождение швов анастомоза с развитием гнойного медиастинита. В дальнейшем могут возникать стриктуры пищевода и трахеи, дивертикулы пищевода, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Агенезия желудка – крайне редкий порок, в изолированном виде не встречается, сочетается с ВПР других органов.

Гипоплазия – врожденная микрогастрия. Чаще отмечается в сочетании с пороками трахеи, трахеопищеводными свищами. Макроскопически желудок имеет трубчатую форму, сегменты его не дифференцируются. Кардиальная часть пищевода значительно расширена. Возможны сочетания микрогастрии с аспленией, короткой двенадцатиперстной кишкой, нарушениями поворота кишечника, аплазией желчного пузыря, обратным расположением органов, атрезией заднего прохода и влагилица.

Завороты желудка – редкая патология, связанная с неправильным прикреплением диафрагмально-желудочной связки. Острые завороты обусловлены эвентрацией диафрагмы, диафрагмальными грыжами, врожденными тяжами, аплазией большого сальника. Завороты могут сопровождаться образованием язв, перфорацией стенки желудка.

Атрезии и стенозы обычно локализуются в привратнике. Атрезия привратника наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В 10% случаев отмечается тяжёлая форма атрезий, в остальных наблюдени-

ях выход из желудка закрыт диафрагмой, локализующейся в антральной или пилорической области. Нередко в мембранах имеется перфоративное отверстие и они представляют собой складку слизистой оболочки без вовлечения мышечной.

Гипертрофический стеноз привратника (гипертрофический пилоростеноз) – сужение просвета привратника вследствие гипертрофии его мышечных волокон. Встречается у 0,5–3 пациентов из 1000 живорожденных. Мальчики поражаются в 5 раз чаще, чем девочки. Пилоростеноз может быть изолированным или входит в состав МВПР. Каждый 5-й случай приходится на синдром Дауна.

Стенка привратника утолщена до 3–8 мм (норма 1–2 мм), имеет хрящевую плотность, на разрезе – белого цвета. Микроскопически мышечные волокна преимущественно циркулярного слоя гипертрофированы, соединительнотканые перегородки утолщены, подслизистый и слизистый слои склерозированы. Тело желудка и его кардиальная часть значительно увеличиваются в размерах, стенки желудка утолщаются, в слизистой могут возникать эрозии и язвы.

Дивертикулы желудка локализуются преимущественно вдоль большой кривизны и препилорической области. Чаще встречаются у девочек; в стенке дивертикула иногда выявляются фрагменты поджелудочной железы.

Очаговая аплазия мышечного слоя желудка – дефект мышечного слоя, расположенный по большой кривизне желудка, обычно ниже кардии. Может быть причиной перфорации.

Тканевые дисплазии желудка включают гетеротопии желез органа в подслизистую и (или) мышечную его оболочки, эктопии бруннеровых желез в мышечную, подслизистую и (или) слизистую оболочки желудка, смещение в желудок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, хористии в стенку органа ткани поджелудочной железы. Фрагменты ткани поджелудочной железы в половине случаев локализуются в подслизистом слое желудка, чаще в пилорическом отделе, реже – в области малой и большой кривизны, еще реже – в кардиальном отделе.

Врожденные пороки развития кишечника. *Атрезии и стенозы двенадцатиперстной кишки* клинически проявляются картиной высокой кишечной непроходимости. Частая локализация атрезий – нисходящая часть двенадцатиперстной кишки вблизи большого дуоденального соска, реже – в области связки Трейтца. В дистальном отделе двенадцатиперстной кишки преобладают стенозы, в проксимальном – атрезии, в среднем – одинаково часто встречаются оба порока. В 30% случаев атрезия двенадцатиперстной кишки отмечается у детей с синдромом Дауна.

Атрезии и стенозы тонкой кишки встречаются с частотой 1 случай на 10 000 новорожденных, в 38% случаев бывают множественные. Мальчики и девочки поражаются одинаково часто. Соотношение атрезий тощей и подвздошной кишок примерно равное, поражаются преимущественно проксимальная часть тощей кишки и дистальный отдел подвздошной кишки. Выделяют 4 типа: 1) атрезия в виде свободных слепых концов (приблизительно в половине случаев); 2) атрезия с тяжем (менее 40% случаев); 3) мембранозная форма атрезии (13–20% случаев); 4) синдром «пагоды» («синдром яблочной кожуры») – атрезия начального отдела тощей кишки с укорочением остальной части тонкого кишечника, который располагается спирально в виде винтовой лестницы или гирлянды вокруг оси, образованной брыжеечными сосудами (встречается с частотой 1 случай на 250 000 новорожденных).

Гипоплазия – укорочение тонкой кишки, при этом длина ее меньше пятикратной длины тела новорожденного. Строение стенки кишки, дифференцировка на отделы и проходимость не нарушены.

Аплазия толстой кишки бывает очень редко и обычно наблюдается в слепой кишке и червеобразном отростке. При этом непрерывность желудочно-кишечного тракта сохранена, но характерное расширение кишечной трубки, в норме появляющееся на 6-й неделе внутриутробной жизни, отсутствует.

Удвоения толстой кишки могут локализоваться в любом его отделе. Описаны удвоения слепой кишки, аппендикса.

Очаговая аплазия мышечного слоя – дефект мышечного слоя до 1–2 см в диаметре, чаще располагается в поперечно-ободочной кишке, может быть одиночным или множественным. В месте отсутствия мышечного слоя образуется дивертикул с возможной последующей перфорацией.

Гигантизм – удлинение и расширение толстой кишки. Выделяют несколько форм. Долихосигма – удлинение сигмовидной кишки с несколькими добавочными петлями. Удлинение и расширение этой кишки называется мегадолихосигмой. Долихоколон – удлинение толстой кишки за счет избыточного роста в длину поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишок (при расширении просвета – мегадолихоколон). Гистологически склероз подслизистого и мышечного слоев, дистрофические изменения в клетках ауэрбаховского сплетения, мелкие изъязвления слизистой оболочки. Следует дифференцировать с болезнью Гиршпрунга и вторичным расширением толстой кишки, обусловленными аномалиями анального отверстия.

Врожденные пороки прямой кишки и заднего прохода могут наследоваться по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному или Х-сцепленному рецессивному типу. Особенность пороков этой локали-

зации – образование врожденных свищей, соединяющих слепо заканчивающуюся прямую кишку с мочеполовой системой или промежностью. Различают следующие основные формы аноректальных пороков: эктопия анального отверстия, врожденные свищи в половую, мочевую систему или на промежность при нормально расположенном заднем проходе (чаще у девочек), врожденные сужения заднего прохода, прямой кишки, заднего прохода и прямой кишки одновременно (чаще у мальчиков), атрезии.

Виды нарушений поворота кишечника представлены полным отсутствием поворота (тонкая и толстая кишки имеют общую брыжейку, корень которой прикрепляется вертикально по средней линии тела), несостоявшимся поворотом (вся толстая кишка располагается в левой половине брюшной полости, дуоденоюнальный изгиб и вся тонкая кишка – в правой, общая длина кишечника укорочена), незавершенным (неполным) поворотом (слепая кишка располагается в эпигастральной области или в правом верхнем квадранте живота, часто сопровождается образованием тяжей между слепой кишкой и задней брюшной стенкой, которые могут сдавливать двенадцатиперстную кишку).

Сочетание сдавления двенадцатиперстной кишки со слепой кишкой или идущими от нее тяжами с заворотом средней кишки называется *синдромом Ледда*.

Клинические проявления аномалий поворота кишечника могут протекать бессимптомно или проявляться кишечной непроходимостью в связи со сдавлением, заворотом или странгуляцией петель кишечника. Мальчики поражаются в 2 раза чаще, чем девочки.

Аномалии иннервации желудочно-кишечного тракта характерны для болезни Гиршспрунга (врожденный аганглиоз толстой кишки, истинный врожденный мегаколон) – агенезия ганглиев межмышечного (ауэрбаховского) и подслизистого (мейсснера) нервных сплетений на определенных участках кишечника. Развитие болезни связывают с нарушением процесса миграции нервных элементов в закладку кишечной трубки либо с нарушением дифференцировки мигрировавших пронеуробластов. Частота – приблизительно 1 случай на 5000 новорожденных, мальчики болеют чаще (85%), чем девочки. Врожденный аганглиоз в большинстве случаев представляет собой изолированный порок.

Клинически в большинстве случаев болезнь Гиршспрунга проявляется в период новорожденности или на первых месяцах жизни нарушением отхождения мекония, низкой кишечной непроходимостью, увеличением живота, запором, связанными с наличием в дистальной части толстой кишки аганглиозного, спазмированного, непериастальтирующего участка, на протяжении которого отсутствуют ганглии мышечно-кишечного (ауэрбаховского) и подслизистого (мейсснера) сплетений.

Вышележащие отделы кишечника расширяются, стенки их гипертрофируются, возникает мегаколон. Состояние может осложняться перфорацией расширенной толстой кишки, развитием энтероколита.

Зона аганглиоза простирается на различные расстояния вверх от анального канала. Выделяют следующие формы: ректальную, ректосигмоидальную (самая частая – 70%), субтотальную (поражение поперечной ободочной или более проксимальных отделов толстой кишки), тотальную (аганглиоз всей толстой кишки) и сегментарную.

Микроскопически в зоне аганглиоза при импрегнации серебром выявляют пучки сильно извитых, интенсивно импрегнирующихся безмиелиновых нервных волокон. Большое значение в диагностике имеют нейрогистохимические методы исследования, позволяющие дифференцировать симпатические (адренергические) и парасимпатические (холинергические) нервные структуры. Определение в биоптате ацетилхолинэстеразы позволяет выявить резкое повышение ее содержания в нервных волокнах собственной и мышечной пластинок слизистой оболочки аганглиозной зоны. Указанные изменения могут быть отнесены к разряду специфических для болезни Гиршспрунга, поскольку при других формах хронической кишечной непроходимости (мега- и долихоколон, стенозах прямой кишки) плотность холинергических волокон в слизистой оболочке прямой кишки и активность ацетилхолинэстеразы не изменяются. Большое значение также имеет иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами к нейронспецифической эналазе и S-100-протеину, которые хорошо маркируют гиперплазированные нервные стволы в мышечной пластинке слизистой оболочки и собственной пластинке.

В настоящее время для диагностики болезни Гиршспрунга используются биопсии кишки. При болезни Гиршспрунга ганглиозные клетки отсутствуют в подслизистом сплетении. Следует помнить, что у новорожденных ганглиозные клетки еще не развиты.

Врожденные пороки мочеполовой системы. ВПР мочевой системы составляют 30% всех пороков развития. Это самая частая патология в перинатальном периоде. Часть из них летальные, другие требуют экстренного хирургического вмешательства, третьи протекают бессимптомно. Они могут быть изолированными или входить в комплексы МВПР, в том числе и синдромы.

Аномалии количества почек. *Ареня (агенезия, аплазия)* – полное отсутствие почек без видимой рудиментарной почечной ткани. Бывает одно- и двусторонней. Односторонняя арения встречается чаще. Единственная почка может иметь нормальное строение или быть порочно развитой. Описаны ее дисплазия, гипоплазия, эктопия, удвоение и гид-

ронепроз. Если единственная почка имеет нормальное строение, то обычно клинически протекает бессимптомно и обнаруживается случайно или при ее заболевании. Двусторонняя арения – порок, не совместимый с жизнью. Около 40% пораженных детей рождаются мертвыми или умирают в первые часы жизни.

Гипоплазия почек – врожденное уменьшение массы почек. В зависимости от гистологического строения различают нормонепронефроническую (простую) и олигомеганефроническую гипоплазии.

Простая (нормонепронефроническая) гипоплазия характеризуется уменьшением массы и нормальным гистологическим строением почки. Может быть одно- и двусторонней. Для морфологического диагноза необходимы условия: 1) редукция массы на 50% и более при одностороннем поражении и на 30% и более при двустороннем; 2) уменьшение количества чашечек (нормальные почки имеют обычно 8–10 чашечек, гипоплазированные – 5 и менее и изредка только одну (одночашечковую почку); 3) гипоплазия почечной артерии.

Олигомеганефроническая гипоплазия (олигомеганефрония) характеризуется уменьшением массы почки, количества долек и клубочков с увеличением размеров последних. Диагноз устанавливается только гистологически. Характерно уменьшение количества клубочков и количества их слоев в коре до 2–6 (норма 10).

Добавочные почки – крайне редкий порок, при котором встречается третья отдельная почка. Она имеет собственный мочеточник, впадающий самостоятельно в мочевой пузырь, но иногда отмечается полное удвоение мочеточника.

Аномалии положения и формы. *Дистопия (эктопия)* – аномальное расположение почки. Различают простую (гомолатеральную) и перекрестную (гетеролатеральную) эктопии. Простая эктопия характеризуется смещением почки на той же стороне – поясничная, тазовая (наиболее частая), сакральная, грудная, перекрестная – перемещением эктопированной почки на противоположную сторону за среднюю линию с перекрестом мочеточников.

Перекрестная эктопия встречается реже, эктопированная почка обычно сращена с нормальной, почечная артерия отходит от тазовой артерии или аорты.

Сращенные почки могут быть симметричными и асимметричными, срастаться нижними, верхними и разноименными полюсами (подковообразная, галетообразная, кольцевидная, L- и S-образная почки). Подковообразная почка возникает при симметричном сращении нижними полюсами. Практически все сращенные почки слегка эктопированы. Гистологически они могут иметь нормальное строение, быть диспластичными или кистозными.

Аномалии дифференцировки почек. Дисплазия почек (ДП) – группа наиболее частых ВПР мочевой системы, характеризующаяся нарушением дифференцировки метанефрогенной бластемы с перситированием эмбриональных структур. Морфологическая картина ДП складывается из сочетания примитивных протоков, клубочков и канальцев, кист, недифференцированной мезенхимы.

Примитивные протоки имеют вид железистых образований различных размеров, группами или поодиночке располагающихся в мозговом слое, юкстамедуллярной зоне, реже – в коре. Они выстланы кубическим, цилиндрическим, псевдоплоским, иногда многорядным эпителием. Просвет протоков щелевидный или кистозно расширен, правильной или неправильной формы. Примитивные протоки являются остатками мезонефрогенного протока.

Примитивные клубочки представляют собой эмбриональные клубочки на разных стадиях развития – от бесформенного скопления клеток (почечное тельце самых начальных стадий эмбриогенеза) до S-образных структур. Могут иметь кольцевидную и лапчатую формы.

Примитивные канальцы выстланы цилиндрическим эпителием, собираются вблизи примитивных клубочков группами или поодиночке. Встречаются также и в мозговом слое.

В диспластичных почках постоянно обнаруживаются клубочковые и канальцевые кисты, а также большие кисты причудливой формы, выстланные кубическим, а нередко и пролиферирующим эпителием с сосочковыми выростами.

В диспластичных почках постоянно присутствует недифференцированная мезенхима, которая сохраняет способность к образованию различных мезодермальных тканей, особенно гиалинового хряща. Примитивная мезенхима – это рыхлая соединительная ткань с различным количеством коллагеновых волокон и полипотентных камбиальных клеток, иногда в ней встречаются пучки гладкомышечных клеток. Мезенхима может склерозироваться, превращаясь в толстые, беспорядочно расположенные пучки соединительнотканых волокон. В рыхлой и склерозированной мезенхиме много клеток типа фибробластов, гистиоцитов, есть скопления лимфоидных и кроветворных клеток. Примитивная мезенхима – постоянный компонент почек эмбрионов и плодов, однако очаги гиалинового хряща в ней служат абсолютным критерием ДП, так как ни при каких других врожденных и наследственных заболеваниях почек они не обнаруживаются. Абсолютными морфологическими критериями ДП являются: наличие примитивных мезонефрогенных протоков, гиалинового хряща и групп примитивных канальцев, окруженных пучками гладкомышечных клеток и соединительноткаными волокнами.

По локализации процесса ДП может быть кортикальной, медуллярной и смешанной (кортико-медуллярной); по распространенности – очаговой, сегментарной и тотальной, или диффузной, одно- и двусторонней; по морфологии – простой и кистозной.

Поликистоз почек (ПП) – наследственный ВПР, характеризующийся множеством кист в паренхиме почек при отсутствии абсолютных критериев ДП. В зависимости от типов наследования различают аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный ПП, отличающиеся не только типами наследования, но и морфологией, клиническими симптомами, течением и прогнозом.

Аутосомно-рецессивный поликистоз (мелкокистозная почка, поликистоз почек «инфантильного» типа) – наследственное заболевание, при котором поражаются почки и билиарная система. За развитие порока ответствен один мутантный ген – PKD3, локус которого расположен на коротком плече хромосомы 6-6p21. Процесс двусторонний. В настоящее время различают две формы – классическую и с врожденным фиброзом печени.

При классической форме обе почки значительно увеличены, иногда настолько, что препятствуют родам. На разрезе кора и мозговой слой имеют губчатый вид из-за многочисленных радиально ориентированных, веретенообразных кист диаметром 1–2 мм, которые замещают всю кору. В мозговом слое кисты более округлые. Микроскопически кисты представляют собой кистозно расширенные собирательные канальцы, так называемый гигантский кистозно расширенный нефрон. В 100% случаев наблюдаются изменения в печени: портальные тракты расширены, с различной степенью фиброза и увеличенным количеством желчных протоков. При классической форме дети рождаются мертвыми или умирают в первые дни после рождения от дыхательной недостаточности вследствие вторичной гипоплазии легких.

Форма с врожденным фиброзом печени встречается у детей старшего возраста и даже у взрослых. С увеличением возраста степень поражения почек меньше, а фиброз печени более интенсивный. У детей старшего возраста имеются признаки цирроза печени. Со временем развивается портальная гипертензия со спленомегалией, гиперспленизмом, асцитом и кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода, иногда смертельными. В некоторых случаях фиброз печени сочетается со значительным расширением желчных протоков (синдром Кароли), нарушением оттока желчи и развитием гнойного холангита.

Кистозные изменения затрагивают только часть собирательных трубочек (не более 1–20%). Кисты, как правило, больших размеров, чем при классической форме (диаметром около 2 см) и более сферические.

Аутосомно-доминантный поликистоз почек (поликистоз почек «взрослого» типа, крупнокистозная почка) – выделено 2 гена, мутации которых ответственны за развитие этого порока. Ген PKD1 располагается на коротком плече хромосомы 16 (16p 13.3-p 13.12). Мутации этого гена наблюдаются в 85% случаев. Ген PKD2 картирован на длинном плече хромосомы 4 (4q 21-4q 23). Также различают две формы: классическую, или поликистоз «взрослого» типа, и форму новорожденных и детей раннего возраста.

Почки резко увеличены, форма не изменена, вся паренхима замещена кистами разной величины и формы, чашечно-лоханочная система не изменена или деформирована выбухающими кистами. Кисты заполнены прозрачным содержимым. Мочеточники гипоплазированы, но проходимы. Фиброз печени не характерен. У 1/3 больных в печени выявляются кисты. Встречаются также кисты в поджелудочной железе, легких, селезенке, у 15% больных наблюдаются аневризмы мозговых артерий.

Гломерулокистозная болезнь почек (гломерулокистозная почка, аутосомно-доминантная гипопластическая гломерулокистозная болезнь) – ВПР, наиболее типичным морфологическим признаком которого является наличие гломерулярных кист. Может быть изолированным пороком или проявлением синдромов МВПР. Изолированная форма бывает спорадической или семейной с аутосомно-доминантным типом наследования. Диагноз ставится только на основании гистологических исследований. Макроскопически почки нормальных размеров, увеличены или уменьшены, под капсулой могут просвечивать маленькие кисты диаметром от 1 мм до 5 мм. Это единичные гломерулярные кисты, окруженные нормальной паренхимой, или же полное замещение коры сферическими кистами с резко расширенным боуеновым пространством и коллабированным, редуцированным или рудиментарным сосудистым пучком. Отмечаются перигломерулярный склероз и незначительно выраженный интерстициальный фиброз. Может быть расширение начальных отделов проксимальных канальцев. В мозговом слое кисты отсутствуют.

Медулярная кистозная болезнь почек характеризуется наличием кист преимущественно в мозговом слое. Различают две клинкоморфологические формы этого порока – медулярную губчатую почку и комплекс семейный нефронофтиз – медулярная кистозная болезнь почек.

Медулярная губчатая почка (поликистоз пирамид, болезнь Sacchi и Ricchi) – кистозное расширение собирательных канальцев пирамид. Процесс в большинстве случаев двусторонний. При генерализованной форме порока увеличивается вся почка, при частичной – некоторые ее сегменты. На разрезе обнаруживается от нескольких кистозных полос-

тей в одной пирамиде до множества кист во всех пирамидах. Кисты обычно маленькие (диаметром менее 5 мм), окружены сероватой капсулой. Кортикальный слой не изменен. Порок порадикальный, хотя известны семейные случаи с А-Д типом наследования.

Медуллярная кистозная болезнь и семейный нефронофтиз – два наследственных заболевания со схожими морфологическими проявлениями в виде двусторонних кист и интерстициального склероза, ведущего в конечной стадии к ХПН через 10–14 лет после появления первых клинических симптомов. Существует три типа нефронофтиза (наследуются аутосомно-рецессивно) – ювенильный, инфантильный и взрослый и два – медуллярной кистозной болезни (аутосомно-доминантно). Макроскопически почки уменьшены, поверхность их зернистая, кора истончена, граница между корковым и мозговым слоями неотчетливая. Мозговой слой широкий за счет многочисленных кист диаметром от точечных до 1 см и более, располагающихся в юкстамедуллярной зоне. Изредка кисты встречаются и в корковом слое. При микроскопическом исследовании кроме кист в мозговом слое отмечается склероз в корковом слое – наличие гипоплазированных, склерозированных и гиалинизированных клубочков, атрофия некоторых канальцев и склероз стромы.

Солитарные кисты могут быть одно- и двусторонними. Чаще локализируются в области лоханки (лоханочные) и чашечек (чашечные).

Врожденный гидронефроз (водянка почки) – расширение чашечек, лоханки с атрофией почечной паренхимы. Чаще поражаются мальчики. Процесс может быть одно- и двусторонним. Наиболее частая причина – возникающие внутриутробно стриктуры в лоханочно-мочеточниковом и пузырно-мочеточниковом сегментах, уретре, а также мегалоуретер. Описаны и необструктивные формы гидронефроза. Односторонний процесс независимо от степени гидронефротической трансформации протекает бессимптомно. Врожденный гидронефроз и гидроуретер описаны при многих наследственных синдромах МВПР.

Синдром «сливового живота» включает агенезию мышц передней брюшной стенки, крипторхизм и такие ВПР мочевой системы, как мегалоуретер, мегацистис, выраженный гидронефроз, а также кистозную ДП. Синдром получил свое название по характерному внешнему виду ребенка с морщинистой растянутой синюшной кожей живота, увеличенного в размерах. Кроме агенезии иногда отмечается истончение мышц живота.

Врожденные пороки мочеточников. *Удвоение мочеточников* может быть одно- и двусторонним, полным (два мочеточника с двумя лоханками и двумя устьями в мочевом пузыре) и частичным (удвоена часть мочеточника, так называемый расщепленный мочеточник – *ureter fissus*).

Мегалоуретер (мегауретер) – расширение, удлинение и извитость мочеточника. Макроскопически мочеточник независимо от причины выглядит одинаково: значительно удлинен, извит, стенка его утолщена, просвет расширен (диаметром 2 см и более). Микроскопически гипертрофия мышечной оболочки за счет гипертрофии мышечных клеток и разрастания коллагеновых волокон. Осложнения: уретерит, уретеропилонефрит, уретерогидронефроз.

Врожденные стриктуры (атрезия, стеноз) мочеточников возникают вследствие нарушения канализации растущего мочеточникового ростка, который вначале является компактным тяжем. Могут быть и следствием внутриуробных воспалительных процессов. Локализуются в лоханочно-мочеточниковом, пузырно-мочеточниковом сегментах или на уровне пересечения мочеточника подвздошными сосудами. Бывают одно- и двусторонними (двусторонняя атрезия – летальный порок, сопровождается гидронефрозом и дисплазией почек).

Дивертикул мочеточника – выпячивание всей стенки мочеточника. Чаще локализуется в юкставезикальной части, обычно справа, одно- и двусторонний. Встречается в любом возрасте. Осложняется образованием камней, воспалением, разрывом стенки.

Уретероцеле – кистовидное расширение дистального отрезка мочеточника и выпячивание его стенки в мочевого пузырь. Осложняется гидронефрозом, воспалением мочевого пузыря и почек, в наиболее тяжелых случаях приводит к развитию антенатального гидронефроза.

Врожденные пороки мочевого пузыря. Агенезия (отсутствие) мочевого пузыря, встречается крайне редко и обычно сочетается с тяжелыми ВПР других органов, несовместимыми с жизнью.

Удвоение мочевого пузыря – редкий порок. Бывает полное и неполное удвоение. При полном удвоении имеются два мочевого пузыря со своей шейкой и мочеиспускательным каналом, в каждый из них открывается один мочеточник. При неполном удвоении шейка общая и мочеиспускательный канал один.

Экстрофия (эктропия) – врожденная расщелина мочевого пузыря и брюшной стенки. Это самый частый и один из самых тяжелых пороков развития этого органа. У мальчиков встречается в 3 раза чаще, чем у девочек. Во многих случаях этот порок сочетается с расщеплением костей лонного сочленения и эписпадий, реже – с крипторхизмом, паховой грыжей и другими ВПР мочевой системы. Постоянно выделяющаяся моча приводит к повреждению кожи – образованию язвочек и рубцов. Верхние мочевые пути и почки у новорожденных обычно имеют нормальное строение, но с течением времени развивается уретерогидронефроз. Очень быстро присоединяется инфекция, которая через открытый МП и мочеточники проникает в почку и приводит к пиелонефриту.

Врожденные пороки развития уретры. *Атрезия уретры* может быть полной и частичной (отсутствие просвета на отдельном участке). Порок может сочетаться с кистозной дисплазией почек и приводить к дилатации мочевого пузыря и уретерогидронефрозу. При этом дети рождаются мертвыми или умирают в первые часы после рождения.

Удвоение уретры – редкий порок. Встречается, как правило, у мальчиков. Различают: 1) удвоение уретры при удвоении полового члена; 2) удвоение уретры при одном половом члене; 3) парауретральные ходы (75–80% всех удвоений уретры).

Стеноз уретры, или стриктуры наружного отверстия уретры, – самый частый порок нижних мочевых путей. У мальчиков чаще наблюдается стеноз простатической части, у девочек – дистальной. Врожденный стеноз наблюдается при многих хромосомных и генных синдромах. Способствует стазу мочи и возникновению инфекции.

Дивертикул уретры – мешковидное выпячивание нижней стенки уретры, сообщающееся через узкий канал. Может осложняться воспалением, образованием камней.

Гипоспадия – нижняя расщелина уретры. Различают 5 форм: «гипоспадию без гипоспадии» (иногда эта форма описывается как «перепончатый» половой член), венечную, полового члена, мошоночную и промежностную. В зависимости от формы гипоспадии наружное отверстие может располагаться на половом члене от нижней поверхности головки до промежности. При промежностной и мошоночной формах гипоспадии наблюдаются расщепление мошонки, крипторхизм, широкий вход в уретру, напоминающий вход во влагалище. Это может вызвать ошибки при определении пола. В 8–10% случаев гипоспадия сочетается с гермафродитизмом. Наследуется по А-Д или А-Р типам. Описана при генных и хромосомных синдромах МВРР, приеме матерью во время беременности триметадона и вальпорена.

Эписпадия – верхняя расщелина уретры. В 4–6 раз чаще встречается у мальчиков. Различают 4 формы эписпадии: головки полового члена или клитора, ствола полового члена или клитора, неполную эписпадию (расщелина распространяется на заднюю часть уретры до шейки МП) и полную (расщелина переходит на шейку и переднюю стенку МП). Сочетается с ВРР мочевой и половой систем.

Врожденные пороки органов дыхания. *Стеноз гортани* чаще всего обусловлен наличием соединительнотканной перепонки, покрытой слизистой так называемой *диафрагмой гортани*. Она может располагаться на уровне, выше и ниже голосовых связок. Известны семьи с А-Д типом наследования. Диафрагма гортани также описана при фетальном алкогольном синдроме. *Атрезия гортани*, как правило, обусловлена избыточным развитием хрящей ниже уровня голосовых связок, что при-

водит к закрытию ее просвета. Выше атрезии гортань сформирована нормально. Встречается также тотальная атрезия гортани (отсутствие просвета на всем протяжении).

Агенезия (аплазия) трахеи бывает тотальной или частичной. При этом главные бронхи соединяются друг с другом или с пищеводом (трахео-или бронхоэзофагеальные свищи). Легкое может развиваться нормально или отсутствовать (агенезия легкого).

Врожденные стенозы трахеи делятся на первичные и вторичные, обусловленные сдавлением трахеи плода извне. Первичный врожденный стеноз трахеи встречается редко, бывает диффузным, воронкообразным и сегментарным. Диффузный стеноз (гипоплазия трахеи) характеризуется резким сужением трахеи, начинающимся ниже перстневидных хрящей и распространяющимся на всю длину органа или большую его часть, диаметр просвета трахеи у новорожденного достигает всего 1–3 мм. Сужение обусловлено слиянием хрящевых колец на задней стенке трахеи. Макроскопически трахея имеет вид твердого неэластичного хрящевого туннеля.

Воронкообразный стеноз трахеи – трахея постепенно сужается до минимального размера сразу над бифуркацией. При этом в месте резкого сужения отмечается редукция или отсутствие мембранозной части трахеи.

Сегментарный стеноз локализуется в средней трети трахеи, под перстневидным хрящом или выше кия трахеи. Обусловлен очаговыми дефектами хрящей (их отсутствием, избыточным разрастанием или слиянием), очаговой мышечной гиперплазией стенки, паутиноподобной диафрагмой.

Трахеобронхомегалия (синдром Мунье – Куна) – врожденное А-Р заболевание, характеризующееся расширением трахеи и главных бронхов (диаметр трахеи и бронхов в 3 раза больше нормального), связанное с истончением хрящей и дефицитом эластических и мышечных волокон. Заболевание часто осложняется рецидивирующими бронхитами, пневмонией, прогрессирующей дыхательной недостаточностью, которые и определяют витальный прогноз.

Врожденные бронхоэктазы встречаются при многих врожденных и семейных заболеваниях, в том числе иммунодефицитных синдромах (недостаточности нейтрофилов и комплемента), недостаточности α_1 -антитрипсина, первичной цилиарной дискинезии, кистозном фиброзе, синдромах Картагенера, Свайера – Джемса (одностороннее сверхпрозрачное легкое) и Вильямса – Кэмпбелла.

Синдром Вильямса – Кэмпбелла – А-Р наследственное заболевание, вариант бронхомаляции, характеризующийся недоразвитием хрящевых колец сегментарных и субсегментарных бронхов. Эти изменения ведут

к резкому повышению дыхательной подвижности бронхов, затрудняят их очищение из-за неэффективности кашля, что обуславливает развитие эндобронхита, бронхоэктазов и пневмосклероза. Дефект обычно имеет распространенный двусторонний характер, но может быть и ограниченным. Синдром клинически проявляется у новорожденных или грудных детей. Дети с обширными бронхоэктазами умирают вскоре после рождения при явлениях асфиксии. Ограниченные формы порока в периоде новорожденности в большей части случаев остаются нераспознанными.

Первичная цилиарная дискинезия и синдром Картагенера (первичная цилиарная дискинезия; старое название – синдром неподвижных ресничек) – А-Р наследственное заболевание, обусловленное врожденными нарушениями ультраструктуры мерцательного эпителия. Наиболее частой и классической формой первичной цилиарной дискинезии является синдром Картагенера, характеризующийся триадой признаков: обратное расположение внутренних органов (*situs viscerus inversus*), бронхоэктазы и синусит. Следствием цилиарной дискинезии является застой секрета в дыхательных путях, инфицирование, формирование бронхоэктазов и хронического воспалительного процесса (синуситы, бронхиты, отиты, у 15% больных образуются полипы носа).

Агенезия легких – отсутствие легкого вместе с главным бронхом, *аплазия легкого* – отсутствие ткани легкого при наличии рудиментарного главного бронха. Возможно недоразвитие как всего легкого, так и отдельных его долей (чаще средней доли правого легкого и нижней доли левого легкого). Двусторонняя агенезия – крайне редкий порок, не совместимый с жизнью.

Гипоплазия легких (маленькое легкое) – относительно равномерное уменьшение массы и объема легких в результате редукции бронхов и недостаточного развития респираторного отдела. Гипоплазия легких встречается в 10% детских аутопсий и в 85% случаев сочетается с другими ВПР. Клинически характеризуется развитием синдрома дыхательных расстройств, выраженность которого зависит от степени гипоплазии.

Добавочное легкое (трахеальное добавочное легкое) – фрагмент нормально сформированной легочной ткани, сообщающийся с трахеей или главным бронхом. Такой фрагмент имеет отдельную плевральную полость, кровоснабжение его осуществляется дополнительной ветвью легочной артерии.

Подковообразное легкое – редкий порок, при котором легкие частично соединяются своими основаниями позади сердца и впереди пищевода. При отсутствии других пороков протекает бессимптомно, но он описан в сочетании с различными сосудистыми аномалиями легких и другими пороками.

Кистозная болезнь легких – к врожденным кистам относятся: бронхогенные кисты, легочная секвестрация, кистозно-аденоматозный порок легких, полиальвеолярная доля, врожденная лобарная эмфизема, лимфангиоматозные кисты и энтерогенные кисты.

Бронхогенные кисты – это врожденные кистозные образования, обусловленные нарушением развития первичной кишки. Они обычно локализируются в средостении вблизи киля трахеи (51%), но могут обнаруживаться в правой паратрахеальной области вдоль пищевода, в воротах легкого или в различных других местах. Макроскопически округлая киста с гладкой или шероховатой внутренней поверхностью, диаметром 1–4 см, прикрепленная к трахеобронхиальному дереву, но не связанная с ним. Содержимое – прозрачная серозная жидкость, в случаях инфицирования – мутная или кровянистая. Микроскопически киста выстлана мерцательным кубическим или цилиндрическим эпителием, иногда наблюдается плоскоклеточная метаплазия.

Секвестрация легких (легочный секвестр, изолированная доля) – неправильно сформированная ткань легкого без связи пораженного участка с бронхиальной системой легкого и кровоснабжением из аномальных артерий, отходящих непосредственно от аорты или ее основных ветвей. Различают экстра- и интралобарную секвестрацию.

Экстралобарная секвестрация – изолированный участок легкого с собственной плеврой, нередко кистозно измененный. Располагается в любом месте – от шеи до диафрагмы, чаще позади левой нижней доли, при этом нередко выявляется дефект диафрагмы. Может располагаться в толще диафрагмы или перикарда. Микроскопически среди очажков нормально сформированных альвеол расположены маленькие, но расширенные и содержащие хрящ бронхи. Бронхиолы и альвеолярные ходы неправильной формы. Бронхи не соединены с трахеобронхиальным деревом.

Интралобарная секвестрация – аномальный участок, обычно расположенный в заднезадних отделах нижней доли левого легкого среди нормальной легочной ткани и не отграничен от окружающей паренхимы. Выглядит как ателектатический сегмент или как поликистозная ткань, кисты заполнены желтовато-беловатой прозрачной жидкостью или желеобразными массами.

Инфантильная (врожденная) лобарная эмфизема (врожденная большая сверхпрозрачная доля) характеризуется растяжением сегмента или доли легкого. Причинами порока являются: стеноз, атрезия, аномальное отхождение бронхов, дефекты в развитии бронхиальных хрящей, слизистые складки, слизистые пробки и аспирированный меконий в просвете бронхов, обструкция бронхов аберрантными сосудами или

бронхогенными кистами и др. Макроскопически пораженная доля увеличена, при резком вздутии она пролабирует через переднее средостение в сторону здорового легкого, сдавливая соседние участки.

Врожденный кистозно-аденоматозный порок легких (кистозно-аденоматозная дисплазия легких, кистозно-аденоматозная гамартома легких) – наличие аденоматознопролиферирующих кист, напоминающих по строению бронхиолы. Кисты обычно соединяются с трахеобронхиальным деревом, кровоснабжение и венозный отток осуществляются нормальными легочными сосудами, за исключением случаев сочетания с экстралобарными секвестрами.

В зависимости от клинических проявлений, прогноза и морфологии различают 5 типов этого порока.

Тип 0 (ацинарная дисплазия) – легкие маленькие, плотные, на разрезе кисты напоминают несколько расширенные мелкие бронхи. Микроскопически среди обильной мезенхимы располагаются маленькие (диаметром 0,5 см) бронхиолоподобные структуры, выстланные высоким цилиндрическим эпителием с бокаловидными слизеобразующими клетками, в фиброзно-мышечной стенке имеются хрящ и железы.

Тип I (кистозная дисплазия) – одна или множество мультилокулярных больших кист диаметром 3–10 см, заполненных воздухом и жидкостью, окруженных более маленькими кистами и сдавленной нормальной легочной паренхимой. Микроскопически более крупные кисты выстланы мерцательным, псевдоножардным цилиндрическим, а более маленькие – кубическим или цилиндрическим эпителием.

Тип II (промежуточный тип) – пораженная часть или все легкое на разрезе имеют губчатый вид и состоит из тесно прилегающих друг к другу маленьких кист диаметром от 0,5 до 2 см, соединяющихся с бронхами и заполненными воздухом, если ребенок дышал. Внутренняя поверхность кист гладкая, блестящая или шероховатая. Они равномерно распределяются среди легочной ткани, сливаясь с ней. Микроскопически кисты напоминают расширенные терминальные бронхиолы, выстланы респираторным кубическим или цилиндрическим эпителием.

Тип III (солидный тип) – большие, плотные опухолевидные массы занимают всю долю или все легкое. Средостение всегда смещено. На разрезе этих масс видны маленькие, напоминающие кисты полости, редко диаметром более 0,2 см. Легочная паренхима вне кист недоразвита. Микроскопически пораженная ткань напоминает незрелое, лишнее бронхов легкое.

Тип IV (периферический кистозный тип, дистальный ацинарный тип) – большие, мультилокулярные, тонкостенные, содержащие воздух кисты локализуются на периферии легкого и могут сдавливать другие

органы грудной клетки, изредка осложняясь пневмотораксом. Микроскопически кисты выстланы уплощенным альвеолярным эпителием (альвеолоцитами I типа).

Врожденные легочные лимфангиэктазии (лимфангиоматозные кисты) – легкие увеличены, плотные, бугристые. В широких междолевых перегородках и под плеврой видны множественные кисты диаметром до 5 мм, подчеркивающие долевую структуру легких. Вблизи ворот легких кисты продолговатой формы. Содержимое кист – лимфа или при соединении с бронхами – воздух и лимфа. Микроскопически кисты локализируются в соединительной ткани под плеврой, в междолевых перегородках, около бронхиол и артерий.

Энтерогенные кисты – это форма однокамерных дубликационных кист ЖКТ. В грудной полости они локализируются в заднем средостении справа, прикреплены к пищеводу, редко соединяются с бронхом. Микроскопически стенка кисты выстлана многослойным плоским, изредка – желудочным или тонкокишечным эпителием. Желудочный эпителий может изъязвляться, что приводит к перфорации кисты. Энтерогенные кисты могут сочетаться с аномалиями нижних шейных и верхних грудных позвонков.

Врожденная недостаточность сурфактанта (врожденный альвеолярный протеиноз) – А-Р наследственная недостаточность одного из белков сурфактанта – сурфактантного белка в SP-B, обусловленная мутацией в кодоне 121 гена SP-B и его РНК – мРНК SP-B. Клинически характеризуется быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью сразу после рождения. Макроскопически легкие плотные, увеличены более чем в 2 раза, безвоздушные. Микроскопически альвеолы расширены, выстланы кубическим эпителием и заполнены эозинофильными, гранулярными, ШИК-положительными массами с десквамированными альвеолоцитами и обилием макрофагов.

Первичная легочная гипертензия может быть связана с персистенцией фетальных артерий легких, гипертрофией их мышечного слоя, пролиферацией и фиброзом интимы, что приводит к прекапиллярной обструкции ветвей легочной артерии и формированию вторичных глобусных анастомозов. При данном варианте заболевание протекает по молниеносному типу, дети погибают в первые месяцы жизни. Нередко наблюдается внезапная смерть.

Врожденные пороки опорно-двигательного аппарата. Врожденные аномалии скелета составляют обширную группу патологии, могут быть изолированными или входить в комплекс синдромов МВРР (генных, хромосомных, неклассифицированных), различных костно-хрящевых дисплазий, метаболических болезней, тератогенных и метаболических эмбрио- и фетопатий.

Системные врожденные дисплазии скелета. Системные (генерализованные) диспластические поражения костей составляют обширную и гетерогенную группу аномалий, в основе которых лежит нарушение эмбриогенеза соединительной ткани различной специфичности, включая и кости. Известно более 80 клинически и рентгенологически дифференцируемых форм, клиническая экспрессия которых, в свою очередь, варьирует в широких пределах, что связано с особенностями морфогенеза костной и хрящевой тканей.

Ахондрогенез – фенотипически гетерогенная группа летальных АР хондродисплазий – короткое туловище, тонкие ребра, микромелия и диспропорционально большой череп, множественные переломы ребер.

Ахондроплазия (болезнь Парро – Мари) – буквально означает отсутствие хряща. Однако хрящ при этом формируется, но резко гипоплазирован. Характеризуется укорочением проксимальных отделов конечностей, костей стоп и кистей. Кисти широкие и имеют характерную форму: пальцы в виде трезубца, изодактия. Микроскопически: чрезмерная гибель хондроцитов, усиленная периостальная оссификация с распространением периостальной кости в перихондrium суставного хряща; могут встречаться широкие прослойки фиброзной ткани в зоне колонок.

Несовершенное костеобразование (несовершенный остеогенез) – гетерогенное заболевание, характеризующееся патологической ломкостью костей в сочетании с другими аномалиями. Патогенез неясен. Считается, что в основе его лежит ферментопатия, или недостаточность мезенхимы, обуславливающая дефектное костеобразование. При этом нарушается продукция и структура коллагенов, а также формирование компактной кости, т.е. нарушается периостальный остеогенез. Выделяют врожденную (переломы и деформации костей уже имеются к рождению) и позднюю (переломы костей появляются в более позднем возрасте) формы. Наследуется А-Р и А-Д, предполагается и полигенное наследование. Поражаются преимущественно длинные кости, их ведущие клинические признаки – переломы и деформации, обусловленные неправильным срастанием. Другой характерный признак – голубая окраска склер. Микроскопически истончение кортикального слоя трубчатых костей, разрежение и истончение костных балок, расширение костномозговых пространств и наличие в них клеточно-волоконистой ткани. Витальный прогноз зависит от формы и типа заболевания.

Остеопетроз (болезнь Альберса – Шенберга, мраморная болезнь, врожденный остеосклероз) – изложен в главе «Болезни костно-мышечной системы».

Локальные врожденные пороки локализуются в пределах одной какой-либо области скелета или определенной кости. Встречаются

в изолированном виде или входят в комплекс множественных врожденных пороков развития.

Наиболее часто встречаются ВПР позвоночника. *Кифоз* – искривление позвоночника выпуклостью кзади, может быть локальным и тотальным, и *сколиоз* – боковое искривление позвоночника, сочетающееся с его боковой торсией. Эти пороки сопровождаются изменениями других отделов скелета и некоторых внутренних органов (этиологически и клинически гетерогенная группа). Наследуется А-Д и, в большинстве случаев, полигенно. Другие ВПР позвоночника встречаются редко.

Врожденные пороки развития ребер, лопатки, ключицы и грудины встречаются редко. Описаны аплазия, гипоплазия, добавочные ребра, обычно шейные, рудиментарные или полностью сформированные; раздвоение ребер (вилка Люшке) и ключицы (бифуркация), аномальное окостенение ребер, сращение ребер между собой или с позвонками, дополнительные сочленения ключицы с клювовидным отростком лопатки и ребрами, перфорированная ключица, высокое стояние лопатки (болезнь Шпренгеля); аплазия грудины (астерния), полная или частичная. Описанные аномалии носят спорадический характер.

Врожденные пороки развития костей таза также встречаются редко. Известны: *аплазия или их гипоплазия, глубокая вертлужная впадина (таз Отто)* – смещение головки бедренной кости вглубь, *инфантильный таз, расхождение лонного сочленения*.

Врожденные пороки развития конечностей делятся на редуционные; проявляющиеся наличием дополнительных структур; обусловленные неразделением или неполным разделением анатомических структур; связанные с чрезмерным их ростом и нарушением процессов ossификации костей.

В основе *редуционных пороков конечностей* лежит остановка или недостаточное формирование частей скелета конечностей. Морфологически проявляются аплазией или гипоплазией определенных костей. По отношению к продольной оси конечности их подразделяют на поперечные и продольные.

Поперечные редуционные пороки (врожденные ампутации) – включают все врожденные дефекты ампутационного вида. Встречаются на любом уровне их длины. При этом дистальный отдел конечности (ниже «ампутации») отсутствует полностью, что отличает поперечные редуционные пороки от продольных редуционных пороков, при которых дистальные отделы полностью или частично сохраняются. Сформированный проксимальный отдел конечности имеет вид «ампутационной культи». Обычно сочетаются с амниотическими перетяжками, не исключается и сосудистый генез их происхождения. К ним относятся: *гемимелия терминальная* – отсутствие дистальной части конечности на уровне

плеча, бедра, предплечья, голени; *гемибрахия* – отсутствие предплечья и кисти, *ахейрия* – отсутствие кисти, *аподия* – отсутствие стопы, *адактилия* – аплазия пальца/пальцев, *монодактилия* – отсутствие четырех пальцев, *афалангия* – отсутствие фаланги/фаланг.

Продольные редукционные пороки – редукция компонентов конечности вдоль ее продольной оси. Наиболее часто из этой группы пороков встречаются косорукокость и эктродактия, реже – амелия и фокомелия. *Косорукокость (параксиальная гемимелия)* – аплазия полная или частичная лучевой (лучевая косорукокость) или локтевой (локтевая косорукокость) костей. Конечность укорочена, деформирована, кисть повернута в сторону отсутствующей кости. Сформированная кость обычно дугообразно искривлена, кисть фиксирована под различным углом к предплечью, кости запястья смещены на боковую поверхность дистального конца лучевой/локтевой кости, за счет аномального формирования и укорочения мышц соответствующего края кисти и костей запястья. Известны спорадические (лучевая и локтевая косорукокость), доминантные (лучевая косорукокость) формы.

Эктродактилия (кисть омара, клешнеобразная кисть/стопа) – расщепление кисти/стопы. Характеризуется аплазией центральных компонентов кисти/стопы: одного или нескольких пальцев (эктродактилия), иногда и пястных/плюсневых костей или костей запястья/предплюсны с наличием расщелины на месте отсутствующих костей.

Амелия – полное отсутствие конечности. Различают верхнюю (*абрахия* – отсутствие двух, *монобрахия* – одной верхней конечности) и нижнюю (соответственно *анус* и *моноанус*) амелию. Возникает в результате повреждения эмбриональной почки конечности. На стороне поражения плечевой пояс и таз гипоплазированы и деформированы.

Фокомелия (тюленеобразные конечности) – полное отсутствие проксимальных частей конечности. Выделяют следующие формы фокомелии: проксимальную – аплазия плечевой (бедренной) кости, дистальную – аплазия костей предплечья (голени) и полную – аплазия всех длинных костей конечностей с соответствующими суставами (плечевыми и тазобедренными). Кисти или стопы при полной форме фокомелии прикрепляются непосредственно к туловищу, напоминая лапы тюленя (отсюда и название: *phoke* – тюлень, *melos* – конечность), могут быть сформированы полностью или частично.

Полидактилия – увеличение количества пальцев на кистях и (или) стопах. Количество пальцев может достигать 8, 12 и более; наиболее частая форма – *гексадактилия*.

Полимелия – увеличение числа конечностей, касается только ног. Двойное симметричное удвоение – *quadripus* (4 ноги), асимметричное – *tripus* (3 ноги). *Полихейрия* – увеличение количества кистей, *полиподия* – стоп.

Обычно сформированы 2 кисти (диплохейрия) или стопы (диплоподия). Могут быть 3 и более кисти/стопы. *Полифалангия* – увеличение числа фаланг, обычно большого пальца. Бывает одно- и (чаще) двусторонней.

Синдактилия – неполная редукция или отсутствие редукции межпальцевых перегородок в процессе эмбриогенеза. На стопах встречается в 4 раза чаще, чем на кистях. Чаще неразделены 2-й и 3-й пальцы стоп и 3-й, 4-й пальцы кистей.

Сиреномелия (симподия, симмелия, синдром каудальной регрессии) – слияние нижних конечностей. Может захватывать мягкие ткани или некоторые длинные кости, а также сопровождаться гипоплазией и (или) аплазией костей конечностей и таза. При этом могут быть сформированы две стопы (*simpus dipus*), одна (*simpus monopus*) или стопы отсутствуют (*simpus apus*). Иногда сформирована одна рудиментарная стопа с одной плюсневой костью и одним пальцем. Порок обусловлен средними факторами и является летальным.

Брахидактилия – короткопалость. Обусловлена недоразвитием (укорочением) фаланг или пястных/плюсневых костей. В основе – дисплазия пластинки роста и задержка энхондральной оссификации таких костей. Иногда отмечается радиальное искривление пальца – *клинодактилия*.

Арахнодактилия – чрезмерно длинные тонкие (паукообразные) пальцы, иногда с контрактурами (*контрактурная арахнодактилия*). Обычно встречается при синдроме Марфана.

Варусная деформация шейки бедренной кости (coxa vara) – уменьшение шеечно-диафизарного угла бедренной кости (в норме этот угол равен 125–127°), иногда до 45°. Проявляется ограничением отведения и внутренней ротацией бедра в тазобедренном суставе, поясничным лордозом, положительным симптомом Тренделенбурга и «утиной» походкой детей.

Вальгусная деформация шейки бедренной кости (coxa valga) – увеличение шеечно-диафизарного угла бедренной кости.

Кампомелия (от греч. *campos* – согнутый и *melos* – конечность), кифомелическая дисплазия – врожденное искривление длинных трубчатых костей. Встречается в изолированном виде или при других аномалиях скелета, постоянный признак синдрома кампомелической дисплазии. Обычно искривлению подвергается большеберцовая кость – *врожденный кифосколиоз большеберцовой кости*.

Врожденный вывих суставов – может быть вывих одного или нескольких суставов, полным/частичным и различным по локализации смещенной кости. Отмечается недоразвитие многих или всех компонентов такого сустава, а также отсутствие травматического повреждения капсулы и окружающих мягких тканей, что отличает врожденный вывих от травматического.

Врожденный вывих бедра – бывает одно- и двусторонним, обусловлен дисплазией всех анатомических структур тазобедренного сустава, однако ведущее значение в его развитии придается состоянию мягкотканного компонента. Основные признаки: ограничение отведения бедра, асимметрия кожных складок на бедре и ягодицах (при одностороннем вывихе), нарушение ротации и укорочение (за счет смещения головки бедренной кости) конечности.

Врожденная косолапость (варусная, эквиноварусная стопа) – стойкая приводяще-сгибательная контрактура стопы, связанная с врожденным недоразвитием и укорочением внутренней и задней групп связок, соответствующих мышц-сгибателей и мышечных сухожилий, а также нарушением мышечного синергизма.

Артрогрипоз (от греч. *arthron* – сустав, *gripus* – кривой) – врожденные множественные контрактуры. Гетерогенная группа, объединяющая под общим названием этиологически различные ВПР. Сущность патологического процесса сводится к развитию весьма разнообразных, нередко причудливых контрактур и деформаций суставов, гипо- и аплазии мышц, а также их дегенеративно-деструктивных изменений. Считается, что в основе артрогрипоза лежит первичное повреждение передних рогов спинного мозга с последующей деиннервационной атрофией (нейропатическая форма) или первичная патология мышц (миопатическая форма). По клинико-морфологическим проявлениям различают суставной, мышечный, кожный, генерализованный и локальный артрогрипоз.

21.1.4. Фетопатии

Фетопатии – заболевания и патологические процессы, возникающие с 76-го по 280-й день беременности (фетальный период). В течение этого периода заканчивается дифференцировка тканей органов и формирование плаценты. Выделяют инфекционные и неинфекционные фетопатии.

Инфекционные фетопатии. В фетальном периоде развиваются различные инфекционные заболевания. К наиболее частым возбудителям антенатальных инфекций относятся вирусы ЦМВИ, ВПГ, кашуки, гепатита В и С, ВИЧ, ветряной оспы, эритровирус (парвовирус) В19, бледная спирохета и токсоплазма Гонди. Доказана возможность трансплацентарного инфицирования микоплазмами, уреоплазмой, энтеровирусами (ЭКХО, Коксаки, полиомиелита), вирусами ОРВИ (грипп, парагрипп, РС-инфекция, аденовирусная инфекция), кори, эпидемического паротита, листерией, микобактериями туберкулеза, бледной трепонемой. Во время родов плод чаще инфицируется стрептококками группы

В, стафилококком, кишечной палочкой, гонококком, грибами (*Candida albicans*), ВПГ, микоплазмой, уреоплазмой, хламидиями и условно-патогенными микробами.

Инфекционные фетопатии независимо от этиологии имеют ряд общих морфологических особенностей. К ним относятся: 1) задержка созревания тканей (незрелость) в сочетании с тканевыми дисплазиями или без них; 2) избыточное разрастание соединительной ткани; 3) очаги экстрамедуллярного кроветворения с наличием миелоидных элементов и эозинофилов или без них в интерстиции, прежде всего печени и других органов; 4) генерализация процесса; 5) геморрагический синдром; 6) ареактивные некрозы; 7) продуктивные воспалительные реакции (диффузные или гранулематозные).

Токсоплазмоз – инфекционное заболевание, вызываемое протозойным паразитом – токсоплазмой.

Этиология и патогенез. Заболевание относится к антропозоонозам. Источник заражения – домашние животные, главным образом кошки. Возбудитель заболевания *toxoplasma gondii* имеет форму дольки апельсина длиной 4–7 мкм и шириной 2–4 мкм. При окраске мазков по Романовскому – Гимзе цитоплазма паразита голубая, ядро рубиново-красное. По Грамму не красится. В тканях живые паразиты выявляются крайне редко, размеры их обычно меньше, чем в мазках, как правило, выявляются псевдоцисты (дочерние колонии). Они образуются путем повторного деления паразита внутри клетки (в макрофагах, эндотелиоцитах, нервных, эпителиальных, глиальных, клетках поперечнополосатых мышц). Псевдоцисты имеют шаровидную форму, диаметр 20–60 мкм, ядро отсутствует, цитоплазма сплошь заполнена паразитами.

Плод инфицируется трансплацентарно. Мать, как правило, клинически здорова, иногда у нее отмечается повышение температуры и увеличение лимфатических узлов. Риск инфицирования плода самый низкий в ранние сроки беременности, но большинство инфицированных в это время плодов имеют более серьезные последствия. Так, риск инфицирования плода в начале беременности составляет 10%, однако у 70% зараженных в этот период плодов имеется выраженное поражение, преимущественно со стороны ЦНС и глаз, в то время как при инфицировании в III триместре беременности риск инфицирования плода составляет 60%, но только менее 1% плодов имеют серьезные последствия. Длительность инкубационного периода при внутриутробном инфицировании не установлена.

Патологическая анатомия. Младенец с врожденным токсоплазмозом может родиться мертвым, клинически здоровым, клинически нормальным при рождении с манифестацией заболевания (чаще

в виде хориоретинита) в более поздний период, и тяжелым поражением ЦНС или генерализованной инфекцией. При врожденном токсоплазмозе чаще всего поражаются центральная нервная и гемопозитическая системы. Для поражения ЦНС характерна клиническая тетрада признаков: 1) гидроцефалия или микроцефалия; 2) хориоретинит (может присутствовать или развиваться позднее); 3) судороги; 4) очаги обызвествления в мозге, выявляемые рентгенологически, в том числе и пренатально. Вследствие поражения гемопозитической системы наблюдаются геморрагические высыпания, обусловленные тромбоцитопенией, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия, иногда водянка и анемия.

Морфологические изменения зависят от времени внутриутробного инфицирования. При инфицировании в период от 9-й до 29-й недели беременности ребенок рождается с тяжелыми поражениями мозга и глаз. Большие полушария уменьшены, извилины недоразвиты, масса мозга в 2–3 раза меньше нормы. Ствол и мозжечок сформированы правильно. На разрезе в веществе мозга выявляются кисты различной величины, нередко располагающиеся цепочкой. Сохранившаяся ткань уплотнена за счет глиоза, с участками некроза желтого цвета и обызвествления (рис. 144, *a* на цв. вкл.). Желудочки умеренно расширены, мягкая мозговая оболочка склерозирована. При резко выраженном процессе – деформация и истончение коры. В исходе могут формироваться ложная анэнцефалия, микроцефалия, гидроцефалия, гидроанэнцефалия, ложная порэнцефалия, со стороны глаза – микрофтальмия или анофтальмия вследствие продуктивно-некротического хориоретинита.

Если плод инфицируется после 29-й недели беременности, то наблюдаются продуктивно-некротический менингоэнцефалит и эндофтальмит. В мозге, главным образом в коре и мозговых оболочках, обнаруживаются множественные очаги некроза с обызвествлением. Микроскопически: вблизи очагов некроза имеются псевдоцисты (рис. 144, *b* на цв. вкл.), имеющие диагностическое значение, многие из которых обызвествлены.

Если заражение происходит незадолго до родов, то у ребенка имеются желтуха, геморрагическая сыпь, гепатоспленомегалия, язвенные поражения кишечника, продуктивно-некротический менингоэнцефалит, интерстициальная пневмония, миокардит. В печени и селезенке выявляются очаги реактивного миелоэритробластоза. В паренхиматозных органах могут быть очаги некроза, очаговая или диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов. Патолого-анатомический диагноз ставится на основании обязательного обнаружения токсоплазм или псевдоцист в пораженных тканях.

В плаценте обнаруживается воспаление – от легкой лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы до гранулематозного и некротического виллита с инфильтрацией ПЯЛ. Свободные токсоплазмы и цисты

обнаруживаются в субамниотической или хориальной тканях, строме ворсин, трофобласте или в пуповине.

Цитомегаловирусная инфекция (инклюзионная цитомегалия, болезнь внутриклеточных включений, ЦМВИ) – заболевание, вызываемое вирусом из группы *Herpes viridae*. Возбудитель заболевания обладает видовой специфичностью.

Этиология и патогенез. Это широко распространенное вирусное заболевание плодов, новорожденных и детей раннего возраста. В среднем, около 5–10 случаев на 1000 младенцев рождаются с врожденной ЦМВИ, только у 5–10% пациентов будут клинические симптомы при рождении. Наибольшую опасность для внутриутробного инфицирования плода представляет острая первичная инфекция у матери, которая обнаруживается у 1,2% беременных, около 50% их плодов инфицируются. Плод может заразиться в любые сроки антенатального развития или интранатально путем аспирации инфицированного секрета влагалища. Дети в постнатальном периоде наиболее часто инфицируются через молоко при естественном вскармливании.

Патологическая анатомия. Изменения в органах при внутриутробном инфицировании зависят от времени заражения. К ранним фетопатиям относят некоторые формы кистофиброза поджелудочной железы, цирроза печени, гидроцефалии, микроцефалии и порэнцефалии, стенозы и атрезии внутрипеченочных желчных протоков, кисты и бронхоэктазы в легких, кортикальную дисплазию почек, склеротические и диспластические процессы в органах. Достоверных сведений о существовании ЦМВИ эмбриопатий нет. В случае позднего внутриутробного инфицирования клинические симптомы имеются сразу при рождении (симптоматическая врожденная ЦМВИ) или развиваются спустя месяцы жизни (асимптоматическая ЦМВИ).

При симптоматической ЦМВИ у новорожденного при рождении выявляются желтуха, гемолитическая анемия, геморрагическая петехиальная сыпь на коже (лицо, грудь, живот, конечности), гепатоспленомегалия. Могут быть носовые, желудочные, кишечные кровотечения. Наиболее важное проявление врожденной ЦМВИ – поражение нервной системы: судороги, микроцефалия, вентрикуломегалия, атрофия коры головного мозга, хориоретинит. При компьютерном исследовании мозга видны субэпендимальные кальцификаты.

При асимптоматической врожденной ЦМВИ ребенок клинически рождается здоровым, но с задержкой внутриутробного развития. В дальнейшем течение заболевания может быть различным. Чаще ребенок клинически остается здоровым, но спустя месяцы и даже годы у него могут возникать неврологические осложнения, наиболее часто –

сенсоневральная глухота. Реже развивается генерализованная ЦМВИ с теми же клиническими симптомами, что и симптоматическая форма. Пик заболеваемости – 3–4-й месяцы жизни.

Морфологические проявления ЦМВИ довольно однотипны – образование цитомегалов и интерстициальных круглоклеточных инфильтратов в органах. Цитомегалы – крупные (диаметром 40–100 мкм) клетки с эксцентрично расположенным ядром, вокруг которого определяется ободок просветления (похожи на совиный глаз), в ядре в виде зерен имеются ацидофильные включения, последние могут располагаться и внутри цитоплазмы. Цитомегалы настолько специфичны, что при их обнаружении обычно не требуется вирусологического подтверждения (рис. 145 на цв. вкл.).

Цитомегаловирусной трансформации подвергаются многие клетки. В основном – это эпителиальные (слюнных желез, извитых канальцев почек, бронхов, желчных протоков, выводных протоков поджелудочной железы), редко – секреторные клетки надпочечников, щитовидной железы, гипофиза, печени, еще реже – неэпителиальные элементы (фибробласты, клетки глии, ретикулярные). Между количеством цитомегалов и степенью интерстициальной инфильтрации связь обратно пропорциональна. В интерстициальных инфильтратах у плодов и новорожденных преобладают эритробласты и миелобласты (возможно развитие реактивного миелоэритробластоза, так называемого *синдрома Якии – Гейм*). К 3-месячному возрасту миелоидные клетки постепенно исчезают, лимфогистиоцитарная инфильтрация выражена слабо, поскольку к этому возрасту у ребенка с ЦМВИ развивается иммунодефицитное состояние.

Чаще всего поражаются слюнные железы, легкие, печень, почки, головной мозг. Наряду с цитомегалами и лимфогистиоцитарными инфильтратами выявляются характерные для определенного органа изменения. В легких – серозно-десквамативная, редко серозно-гнойная пневмония, в печени – холестаза, дистрофические и некротические изменения гепатоцитов, в почках – интерстициальный нефрит, незрелость нефронов, гломерулярные кисты, в головном мозге – некротический лейкоэнцефалит. Очаги некроза располагаются преимущественно субэпендимально (в отличие от токсоплазмоза, при котором в основном поражается кора), могут обызвествляться. В части случаев отмечается умеренно выраженная гидроцефалия, крайне редко – хориоретинит.

Различают следующие формы ЦМВИ-сиалоаденита: острый узелковый (фолликулоподобный), диффузный гигантоклеточный, эритромиелоидный, хронический персистирующий, хронический активный, хронический с обострениями по типу узелкового, саркоидный, сиалофиброз и неклассифицированный. Эритромиелоидный тип встречается

у мертворожденных и умерших новорожденных при внутриутробной генерализованной ЦМВИ, остальные – у грудных детей. Острый узелковый сиалоаденит характерен для локализованной ЦМВИ (поражаются только слюнные железы), сиалофиброз – генерализованной внутриутробной, остальные наблюдаются как при врожденной, так и приобретенной ЦМВИ.

При симптоматической ЦМВИ плацента поражается всегда. Макроскопически видны инфарктоподобные очаги. Микроскопически наблюдаются некротический и пролиферативный виллит и интервиллезит, незрелость ворсин, некротические очажки в строме, сосудах ворсин и трофобласте, некротические и лимфоцитарные васкулиты в пуповине, свободный и фагоцитированный гемосидерин, внутриядерные включения вируса в трофобласте, КГ-клетках, эндотелии. Изредка имеются гигантские многоядерные клетки, описаны кальцификаты в строме ворсин, фиброз амниона и стромы ворсин.

Листерияоз (детский септический гранулематоз, врожденный гранулематозный сепсис) – острое инфекционное заболевание, вызываемое листериями.

Этиология и патогенез. Возбудитель – *Listeria monocytogenes* – короткая относительно толстая палочка со слегка заостренными концами, подвижная, грамположительная, не образует спор. Красится по Грамму – Вейгерту, Левадиту, Романовскому – Гимзе. Заболевание относится к антропозоонозам, распространено в разных странах с неодинаковой частотой. Человек заражается от больных животных (грызунов), новорожденный – трансплацентарно, реже – через родовые пути и амниотическую жидкость при листериозном пиелите, пиелонефрите, эндоцервикозе, гриппоподобном заболевании или бессимптомном листериозе матери. Листерияоз матери приводит к спонтанным выкидышам, недонашиванию, мертворождаемости. Длительность инкубационного периода составляет 3–45 дней, продолжительность его у плода не установлена. При рано начинающемся листериозе новорожденных смертность достигает 20–30%, при поздно начинающемся – 0–20%.

Патологическая анатомия. Листерияоз у новорожденных делится на две формы – с ранним началом (менее 5 дней) и поздним началом (более 5 дней). Для листериоза с ранним началом характерно окрашивание меконием околоплодных вод. Рано начинающийся листериоз проявляется гранулематозным сепсисом или менингитом, поздно начинающийся – гнойным менингитом. У плодов известна лишь гранулематозная форма.

Для врожденного листериоза характерна сыпь, появляющаяся до рождения или в первые часы жизни ребенка на кожных покровах туловища (спина, ягодицы) и конечностей в виде папул величиной с булавку.

вочную головку или просьяное зернышко с красным ободком по периферии. Почти патогномичным признаком является наличие гранулем величиной с просьяное зерно, напоминающих милиарные бугорки на слизистой оболочке глотки, зева, конъюнктиве глазных яблок.

Важное диагностическое значение имеют бактериологические исследования крови, ликвора и особенно мекония, в котором обнаруживается чистая культура листерий. Определенное диагностическое значение имеют также серологические реакции и гистологическое исследование послета.

Морфологические проявления листериозного гранулематозного сепсиса весьма характерны. В слизистых оболочках пищевода, дистальных отделов тонкой, толстой кишок, бронхов, под капсулой селезенки, в печени, в коре надпочечников, поджелудочной железе, почках, мягких мозговых оболочках обнаруживаются множественные гранулемы (листериомы) в виде милиарных узелков величиной от макового до просьяного зерна (редко – больше), беловатого, желтоватого или сероватого цвета. Иногда узелки настолько малы, что выявляются только с помощью лупы или микроскопа. Листериома имеет следующее строение: в центре – очаг коагуляционного некроза с большим количеством листерий, по периферии – гистиоциты, моноциты, лимфоциты. В печени листериомы находятся на разных стадиях развития – от очагов инициального некроза до формирования гранулем. Кроме гранулем, характерны тромбоваскулиты с развитием геморрагической пневмонии, лейкоэнцефалита, изъязвление слизистых оболочек. Милиарные некрозы с кариорексисом и геморрагиями могут обнаруживаться в костном мозге, лимфатических узлах, щитовидной железе, сердце. В очагах некроза и воспаления в большом количестве обнаруживаются листерии (при серебрении по Левадити). Редко описываются локализованные формы в виде ограниченного медленно прогрессирующего гранулематозного менингоэнцефалита. К осложнениям листериозного менингита относятся: гидроцефалия, задержка умственного развития и различные неврологические нарушения.

В плаценте наблюдаются острый гнойный villitis с макро- и микроабсцессами между villous трофобластом и стромой, изредка – хронический гранулематозный villitis, хориоамнионит и очаговый фуникулит, очаги некроза ворсин, в интервиллезном пространстве имеются фибрин и лейкоцитарные инфильтраты, могут возникать эндартерииты и периаартерииты с образованием гранулем.

Неинфекционные фетопатии. В эту группу относятся гемолитическая болезнь новорожденных, диабетическая фетопатия, фетальный муковисцидоз, фиброэластоз эндокарда, а также некоторые изолированные врожденные пороки, связанные с сужением или расширением полостных органов (пилоростеноз, мегаколон, мегауретер и др.).

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН) обусловлена несовместимостью крови матери и плода по резус-фактору, реже – по системе АВ0 или другим групповым факторам.

Болезнь развивается в результате проникновения материнских антител через плаценту к плоду. Антитела к резус-фактору, антигенам АВ0 или другим факторам вступают в реакцию с соответствующими антигенами эритроцитов плода, что ведет к их гемолизу. Развивающаяся анемия вызывает компенсаторную реакцию организма, возникновение очагов экстрамедуллярного кроветворения с последующей гепатоспленомегалией. Продукты распада эритроцитов стимулируют костный мозг к образованию молодых незрелых форм красной крови. В результате превалирования процесса разрушения эритроцитов над гемопоэзом у плода развивается анемия. Появление и усиление желтухи при ГБН связано с увеличением в крови новорожденного содержания непрямого билирубина. При типичной для всех новорожденных ограниченной возможности печени в отношении перевода непрямого билирубина в прямой, переработка продуктов распада эритроцитов оказывается для нее большой нагрузкой. В связи с этим наблюдается быстрое накопление неконъюгированного билирубина, который обладает токсическими свойствами и не выводится почками. Токсичность его проявляется в нарушении тканевого метаболизма за счет выключения дыхательных ферментов и процессов фосфорилирования. В результате перегрузки печени железом, билирубиновыми пигментами и развивающегося фиброза нарушается ее функция, особенно синтез белков, что ведет к гипопроteinемии, гипоальбуминемии, гипертензии в портальной и пуповинной венах, усилению проницаемости сосудов. Возникающая сердечная недостаточность и увеличенная печень приводят к застою в большом круге кровообращения, выпоту жидкости в ткани и полости – развиваются отеки, вплоть до анасарки.

Среди причин смерти детей перинатального периода на долю ГБН приходится 2–7%. К резус-ГБН приводит обычно предшествующая беременности сенсбилизация резус-отрицательной матери к резус-Д антигену (Rh_0 -фактор, по терминологии Виннера). Сенсбилизующими факторами могут явиться предыдущие беременности, поэтому резус-ГБН, как правило, не развивается у детей, родившихся от 1-й беременности. Тогда как АВ0-ГБН может возникнуть уже при 1-й беременности, если имеются нарушения барьерных функций плаценты в связи с наличием у матери экстрагенитальной патологии, гестоза, приведших к внутриматочной гипоксии плода. В целом течение АВ0-ГБН, как правило, более легкое, чем резус-ГБН.

Патологическая анатомия. Различают следующие формы ГБН: 1) внутриутробную смерть с мацерацией; 2) анемическую; 3) отечную; 4) желтушную (врожденную и послеродовую).

Внутриутробная смерть с мацерацией наблюдается при раннем (5–7-й месяцы беременности) и массивном прорыве антител через плаценту. Плод имеет выраженные признаки недоношенности и мацерации. Несколько увеличена селезенка. Гистологически очаги эритробластоза изредка обнаруживаются в почках, определяются скопления эритро- и нормобластов в легких. В печени, иногда в незначительных количествах в селезенке и вилочковой железе, выявляется гемосидерин.

Анемическая форма является наиболее легкой и наименее распространенной. На ее долю приходится 10–20% случаев ГБН. Есть мнение, что анемия развивается не столько за счет гемолиза, сколько в результате торможения функции костного мозга и задержки выхода из него незрелых и зрелых форм эритроцитов. Отмечаются общая бледность кожных покровов; малокровие внутренних органов, умеренный эритробластоз в печени и селезенке. Дистрофические и некробиотические изменения в органах невелики. Дети нередко выздоравливают без лечения. Смерть может наступить от интеркуррентных заболеваний.

Отечная форма ГБН – наиболее тяжелое проявление резус-ГБН, характеризуется общими значительными отеками (особенно на наружных половых органах, ногах, голове, лице), водянкой полостей с увеличением объема живота. Количество жидкости достигает 30% массы плода. Резко выражена бледность кожных покровов. Часто наблюдается геморрагический синдром. Сердце, печень и селезенка увеличены. Мягкая мозговая оболочка и вещество мозга отечны, вилочковая железа атрофична. Отмечаются незрелость органов, задержка формирования ядер окостенения. Микроскопически обнаруживаются выраженный эритробластоз и эозинофилия в печени; селезенке; лимфатических узлах, костном мозге; почках; умеренный гемосидероз, признаки тканевой незрелости легких, почек, головного мозга. В печени может также отмечаться дисконкомплексация балок, гепатоциты находятся в состоянии белково-жировой дистрофии, нередко с очагами некроза и гигантоклеточного метаморфоза. Плацента обычно увеличена в размерах, соотношение ее к массе ребенка составляет 1:1, отечна, с признаками преждевременной инволюции, межворсинчатое пространство уменьшено из-за отека ворсин и выпадения фибрина. Плод погибает внутриутробно или сразу после рождения.

Врожденная желтушная форма характеризуется развитием желтухи сразу после рождения, иногда легкая желтуха имеется при рождении и постепенно усиливается. Отеки отсутствуют. Геморрагический диатез выражен слабо. Селезенка увеличена в 2–3 раза, печень – в 1,5 раза.

Вилочковая железа уменьшена. Микроскопически в селезенке выявляются гемосидероз, эритрофагоцитоз; в печени – эритробластоз, гемосидероз, могут быть желчные стазы; в лимфатических узлах много blastov. При рождении ребенка нередко обращает на себя внимание желтушное окрашивание околоплодных вод, первородной смазки, пуповины. Основные причины смерти – пневмония, пупочный сепсис, язвенные процессы в ЖКТ и др.

В случае *послеродовой желтушной формы* дети рождаются живыми, доношенными. Желтуха развивается к концу 1-х суток или даже на 2–3-и сутки жизни. Выражен геморрагический диатез (наблюдается у половины умерших). Характерны «билирубиновые инфаркты» почек (желтушное прокрашивание сосочков пирамид, некроз ткани отсутствует), желтушное окрашивание ядер головного мозга (ядерная желтуха). Селезенка увеличена в 1,5–2 раза за счет полнокрывия. Эритробластоз выражен умеренно, гемосидероз отсутствует. В первые 36 ч после рождения дети умирают от причин, не связанных с ГБН, а также от осложнений терапии. В период после 36 ч до 7 суток наиболее частая причина смерти – билирубиновая энцефалопатия, часто осложняющаяся пневмонией, сепсисом, меленой и др.

При билирубиновой энцефалопатии мозг отечен, отмечается желтушное прокрашивание гиппокамповой извилины, некоторых ядер зрительного бугра, зубчатого ядра и миндалин мозжечка, оливы, ядер дна IV желудочка. Центральные ядра и серое вещество спинного мозга окрашиваются реже и слабо. Кора полушарий мозга и мозжечка, эпендима желудочков, ликвор окрашиваются изредка. Тяжесть поражения мозга прямо пропорциональна концентрации непрямого билирубина в крови и продолжительности жизни ребенка (длительное действие билирубина). Ядерная желтуха развивается при количестве билирубина 307,8–342,0 мкмоль/л и отчетливо выражена при 513 мкмоль/л и более. У недоношенных детей с ГБН для развития ядерной желтухи достаточно повышения уровня непрямого билирубина до 153,9–205,2 мкмоль/л. Микроскопически отмечается острое набухание нейронов, клетка превращается в «тень», нейрофагия отсутствует, выражена пролиферация олигодендроглии. Непрямой билирубин (окраска по Шморлю) выявляется в нейронах и мелких сосудах, в клетках глии и миелиновых волокнах. В дальнейшем у ребенка, перенесшего билирубиновую энцефалопатию, возникают различные неврологические расстройства. Прокраска ядер головного мозга билирубином наблюдается также при сепсисе, особенно у недоношенных детей, при желтухе у глубоко недоношенных, рассасывании массивных внутримозговых гематом и др.

Иногда встречается билирубиновая энцефалопатия без желтушного окрашивания ядер ствола. Микроскопически изменения структур

головного мозга при этом не отличаются от изменений, наблюдаемых при ядерной желтухе, но выражены слабее.

Для послезелтушной энцефалопатии характерна значительная потеря нейронов в наиболее поражаемых в остром периоде областях мозга. Исчезают нейроны в III слое коры полушарий, развиваются демиелинизация и глиоз. Сосуды склерозированы. Могут также наблюдаться трофические изменения кожи, общая гипотрофия, анемия. У детей, перенесших ГБН, в 2,2 раза повышается предрасположенность к общей заболеваемости.

Диабетическая фетопатия – заболевание плода, обусловленное диабетом либо предиабетом матери.

Этиология и патогенез. В ответ на гипергликемию матери у плода развивается гипертрофия инсулярного аппарата с последующей дистрофией и истощением β -клеток, что приводит к формированию диабетической фетопатии, иногда с признаками синдрома Иценко – Кушинга.

Патологическая анатомия. Заболевание проявляется увеличением массы плода, иногда до 6 кг. Отмечается кардио- и гепатомегалия. При этом имеются признаки незрелости в виде отсутствия ядер окостенения бедра. Тело родившегося ребенка покрыто обильной сыровидной смазкой, шея короткая, лицо одутловатое, отечное. Признаки пастозности имеют место в мягких тканях туловища и конечностей. Иногда на коже появляются петехии.

Микроскопически в поджелудочной железе выявляется гипертрофия островков Лангерганса, увеличение количества β -клеток с вакуолизацией цитоплазмы и пикнозом ядер. В печени – жировая дистрофия, обширные очаги экстрамедуллярного кроветворения, иногда некрозы. Экстрамедуллярное кроветворение определяется в селезенке, в почках – отложения гликогена в эпителии извитых канальцев, в миокарде – вакуольная дистрофия, микронекрозы; в головном мозге – заметная гипоплазия ретикулярной формации; в сосудах МЦР – отложения ШИК-положительного материала и утолщение стенок.

О с л о ж н е н и я. У детей во время родов часто развивается гипоксия, с образованием гиалиновых мембран в результате дефицита сурфактанта. Смерть наступает от асфиксии или гипогликемии, присоединившихся инфекций.

Фиброзластоз эндокарда – редкое врожденное заболевание, характеризующееся выраженным склерозом эндокарда и субэндокардиальных отделов миокарда.

Этиология и патогенез. Остаются неизвестными. Существуют мнения о влиянии гипоксии, авитаминозов, инфекций. Отмечена семейная предрасположенность.

Патологическая анатомия. Parietalный эндокард преимущественно стенки левого желудочка значительно утолщен, беловато-желтый, местами хрящевидный. Сердце увеличено за счет гипертрофии левого желудочка. В ряде случаев процесс затрагивает створки митрального и аортального клапанов, которые деформируются.

Быстро нарастает сердечная недостаточность, которая чаще всего является непосредственной причиной летального исхода.

21.2. Патология последа

Послед играет ведущую роль во внутриутробном развитии плода. Патологическая анатомия последа впервые в СССР была описана профессором Ю.В. Гулькевичем с сотрудниками кафедры патологической анатомии МГМИ.

Патология последа может быть причиной некоторых ВПР плода, спонтанных выкидышей, мертворождаемости, недоношенности и переносности, ранней неонатальной смертности и заболеваемости новорожденного. Морфологическая верификация изменений в последе трудна и далеко не однозначна. Вместе с тем, данные о патологии последа могут помочь ранней и точной прижизненной диагностике заболеваний у новорожденного.

Послед должен осматриваться врачом, принявшим роды, сразу после родов. Отмечаются его размеры, длина и прикрепление пупочного канатика, локализация в матке, место отслойки.

Строение последа. Послед состоит из плаценты, экстраплацентарных оболочек и пуповины. Зрелая плацента имеет вид диска диаметром 12–20 см, толщиной 2–4 см, массой 500–600 г. В плаценте различают хориальную (плодовую) и базальную (материнскую) поверхности (пластинки). Между ними располагается ворсинчатый хорион (паренхима плаценты), плацентарные перегородки и островки экстравиллезных трофобластических клеток. Пуповина прикрепляется в центре хориальной пластинки или несколько эксцентрично. Оболочки в норме отходят от края плаценты.

Хориальная пластинка снаружи выстлана амниональным эпителием, обычно кубическим, который может становиться цилиндрическим или плоским. Клетки расположены на БМ. Под ней лежит плотная соединительная ткань, в которой имеются плодовые сосуды. Между хориальной пластинкой и интервиллезным пространством располагается субхориальный фибриноид (слой Лангханса).

Базальная пластинка отделяет плод от матки. Она образуется за счет компактного слоя базальной децидуальной оболочки, в которую вырастают закрепляющие ворсины. В ней имеется два слоя фибриноид-

да – слой Рора (внутренний по направлению к плоду) и слой Нитабуха (наружный, располагается между базальной пластинкой, децидуальными клетками и железами эндометрия). Между двумя слоями фибриноида видны якорные ворсины, очажки экстравиллезных трофобластических клеток, рассеянные скудные лимфоидно-клеточные инфильтраты и материнские кровеносные сосуды (спиральные артерии и вены).

Термин «фибриноид» используется для описания бесклеточного, эозинофильного материала, который образуется плодовыми и материнскими компонентами и состоит из продуктов дегенерации клеток, гиалуроновой, сиаловой кислот, иммуноглобулинов, альбуминов и др. Фибриноид является механическим поддерживающим каркасом, а также иммунологическим барьером, защищающим плод и плаценту от материнских иммунологических реакций. Фибриноид обнаруживается также в интервиллезном пространстве, местами сливаясь с ворсинами. Протяженность фибриноида во всех этих полях переменна и необязательно указывает на патологию. Это относится и к отложениям фибриноида в субхориальном пространстве и в базальной пластинке.

Плацентарные перегородки и островки экстравиллезного трофобласта – в течение эмбриогенеза большее количество трофобласта идет на построение ворсин. Экстравиллезный трофобласт формирует хориальную пластинку, гладкий хорион, перегородки и островки. Перегородки отходят от базальной пластинки и разделяют плаценту на котиледоны (доли или дольки). Они редко доходят до плодовой пластинки и состоят из экстравиллезных трофобластических клеток (так называемые Х-клетки). Островки экстравиллезного трофобласта располагаются беспорядочно на протяжении между материнской и плодовой пластинками. Они построены из Х-клеток, фибриноида и нескольких децидуальных клеток. Х-клетки обладают секреторной активностью, в связи с чем в центре островков часто образуются кисты диаметром от 4 см и более.

Паренхима плаценты (ворсинчатый хорион или котиледоны) представлена стволовыми ворсинами с более мелкими, чем в хориальной пластинке, плодовыми сосудами, промежуточными, терминальными ворсинами и межворсинчатым пространством. В зрелой плаценте имеется 10–40 котиледонов (плацентонов).

Строма ворсин состоит из фибробластов, ретикулярных клеток, клеток Кашенко – Гофбауэра (КГ-клетки), коллагеновых, ретикулярных волокон (эластические волокна не встречаются) и межклеточного вещества. В терминальных ворсинах строма представлена расширенными синусоидами, образованными ретикулярными клетками и единичными коллагеновыми волокнами.

Основным критерием дифференциальной диагностики с прижизненными изменениями является распространенность морфологических изменений, так как они носят преимущественно очаговый характер. Ворсины подвергаются вторичным изменениям вследствие облитерации фетальных сосудов и снижения перфузии плаценты.

Большая (увеличенная) плацента (гиперплазия, гипертрофия плаценты, гигантская плацента) – в связи с непостоянным количеством крови в плаценте, плацентарная масса не может быть точным маркером для определения большой или маленькой плаценты. Более точным показателем является плодово-плацентарный коэффициент (ППК) – отношение массы плода к массе плаценты, который при доношенной беременности равен 7,0 (1:7). Увеличенной считается плацента, если ее масса на 100–150 г превышает средние показатели для данного срока.

Макроскопически плацента бледная, набухшая. Микроскопически ворсины увеличены, хорошо видны оба слоя трофобласта, строма избыточная, с обилием КГ-клеток, нередко отечна. В плодовых сосудах имеются ядерные эритроциты. Большая плацента встречается при ГБН, некоторых внутриутробных инфекциях (токсоплазмоз, сифилис, парвовирус В19, ЦМВИ, краснуха); сахарном диабете (СД) и гестационном диабете; ВПР плода (особенно застойных пороках сердца и кистозно-аденоматозном пороке легких); врожденных опухолях плода (нейробластома, тератома, лейкемия); врожденной неимунной водянке плода; врожденном нефротическом синдроме; трансфузионном синдроме близнецов; опухолях плаценты, синдроме Видемана – Беквита и др.

Маленькой плацентой (гипоплазией плаценты) называется плацента, если ее масса на 2 сигмальных отклонения меньше нормы, т.е. при доношенной беременности масса такой плаценты менее 300 г, а ППК больше 1:7. Макроскопически она тоньше нормальной, в ней могут быть множественные старые инфаркты. Микроскопически: преобладание малых ворсин, сужение просвета сосудов ворсин, очаговый или диффузный фиброз и гиалиноз их стромы. Маленькая плацента наблюдается при гестозах, гипертонической болезни, хронической сердечной и почечной недостаточности у матери, выраженной гемолитической анемии плода, трисомиях 13 и 18, курении матери. Сочетается с пороками последа и плода. Крайняя степень гипоплазии плаценты может быть причиной внутриутробной гибели и недоразвития плода.

Аномалии формы плаценты. В *экстрахориальных плацентах* хориальная пластинка меньше базальной, поэтому оболочки отходят не от наружного края плодовой пластинки, а на некотором расстоянии от него. К экстрахориальным плацентам относятся: плацента, окруженная ободком (*pl. marginata*), и плацента, окруженная валиком (*pl. circumvallata*).

Placenta marginata характеризуется наличием на плодовой поверхности плаценты беловатого фиброзного кольца разной толщины, окружающего зону сосудов хориальной пластинки. Ободок может располагаться по всему периметру или на определенном участке. Встречается в 5–20% беременностей. Клинического значения не имеет.

Placenta circumvallata похожа на предыдущую, но в отличие от нее в фиброзном кольце имеется складка (валик) из оболочек различной толщины, располагающаяся на некотором расстоянии от края плаценты. Складка может быть тонкой, прозрачной, покрытой с двух сторон амнионом, или представлена гладким хорионом с хорошо сохранившимися сосудами. Частота встречаемости – 0,5–2%. При такой плаценте чаще наблюдаются выкидыши, недоношенность, ВПР и ЗВУР плода, кровотечения до и во время родов, перинатальная смертность. На основании этого полагают, что *placenta circumvallata* относительно недостаточна.

Пленчатая плацента (pl. membranacea) – чрезмерно тонкая плацента. Макроскопически: тонкостенный мешок с небольшим количеством плацентарной ткани по краям. Во время беременности отмечаются кровотечения, которые могут быть причиной преждевременных родов мертвым плодом.

Окончатая плацента (pl. fenestrata) характеризуется наличием в центре или на периферии плаценты участков, лишенных ворсин и представленных только оболочками. Клинического значения не имеет.

Двудолевая плацента (pl. bipartita) – частота встречаемости – 0,4–4%. Пуповина прикрепляется или между двумя долями в соединяющей их хориальной порции, или в оболочках. В последнем случае может быть разрыв проходящего здесь сосуда, кровотечение (отмечается приблизительно в 2,2% таких плацент) и острая анемия плода.

Мультидолевая плацента (три и более долей) встречается крайне редко.

Плацента с добавочными дольками – частота встречаемости – 5–8%. Может быть одна или несколько добавочных долек. Клинического значения не имеет. Однако иногда может быть острое малокровие плода вследствие кровотечения во время родов при разрыве сосуда, проходящего в оболочках к добавочной дольке.

Аномалии инвазии. *Приращение плаценты* обусловлено нарушением глубины имплантации бластоцисты в эндометрий. В зависимости от глубины проникновения ворсин различают три вида приращения плаценты: *placenta accreta* – ворсины хориона проникают только в децидуальную ткань; *placenta increta* – трофобласт врастает в миометрий, не выходя за его пределы, и *placenta percreta* – клетки трофобласта врастают не только в мышечный, но и в серозный покров матки. В последнем случае во время родов может наступить разрыв матки.

Приращение плаценты бывает полным, когда плацента всей материнской поверхностью сращена со стенками матки, и частичным, когда приращена только часть плаценты. Частота всех видов приращения – 0,4%.

Аномалии локализации. *Предлежание плаценты* – следствие имплантации бластоцисты у внутреннего отверстия цервикального канала. Различают три вида предлежания – боковое, краевое и центральное. Самым неблагоприятным видом является центральное предлежание, при котором нормальные роды не возможны. Частота встречаемости – 0,3–0,7% живорождений. При этой патологии чаще наблюдаются преждевременные роды, маточные кровотечения до родов и во время родов, мертворождаемость, перинатальная смертность.

Патология, обусловленная нарушением маточно-плацентарного кровообращения. *Ретроплацентарная гематома (РГ)* встречается в 4,5% всех плацент, чаще при недоношенности (5,1%), при доношенности – 0,3%. Ретроплацентарные гематомы сопровождаются клиническим синдромом преждевременной отслойки плаценты в 35% случаев. Вместе с тем, РГ обнаруживается только в 30% плацент при их преждевременной отслойке. Термины «преждевременная отслойка плаценты» и «ретроплацентарная гематома» не являются синонимами, РГ – анатомический диагноз, а преждевременная отслойка плаценты – клинический. Частота РГ и отслойки плаценты выше при преэклампсии, гипертонической болезни, наркомании (употребление кокаина) и курении матери. РГ локализуется в различных частях материнской поверхности, сдавливает вышележащую паренхиму, способствуя развитию инфаркта. Многие гематомы очень маленькие и легче определяются на серийных срезах. Свежая гематома – мягкая, красная и отделена от материнской поверхности плаценты, в которой имеется углубление. Старая гематома – коричневая и плотная. Она спаяна с материнской поверхностью и образует в ней кратер (при очень свежих гематомах такой кратер отсутствует). Большое количество кровяных сгустков на материнской поверхности также свидетельствует в пользу наличия гематомы (РГ необходимо дифференцировать от краевой гематомы, которая располагается с края плаценты и распространяется на оболочки). Микроскопически: скопление крови с нитями фибрина и перифокальной инфильтрацией ПЯЛ в вышележащей базальной пластинке. В старых гематомах присутствуют гемосидерин и макрофаги. Организация гематомы наблюдается через 12 ч, появление в ней гемосидерина – через 3 дня.

Ретроплацентарные гематомы, вовлекающие 30–40% площади нормальной плаценты, не имеют большого клинического значения. Однако выключение 20–50% площади плаценты при гестозах и другой патологии матери может способствовать гипоксии и смерти плода. Значительная кровопотеря неблагоприятна и для матери.

Инфаркт – ограниченный участок коагуляционного некроза паренхимы плаценты, возникающий в результате нарушения артериального кровотока в системе маточных артерий (преплацентарных и, прежде всего, спиральных) вследствие васкулопатий (склероз, пристеночный тромбоз и т.п.). Инфаркты могут быть одиночными и множественными, располагаются чаще на периферии плаценты. Пораженный участок включает один или более котиледонов. Свежий инфаркт имеет различную форму (округлую, прямоугольную или неправильную треугольную), основание обращено к базальной пластинке. Он хорошо отграничен, темно-красного цвета, зернистый, диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Старый инфаркт – плотный. При длительности 10–14 дней он приобретает оттенок от коричневатого до желто-белого. В центре старых инфарктов могут быть кистозные изменения. Микроскопически свежий инфаркт характеризуется заметным сужением межворсинчатого пространства, коллапсом и полнокровием ворсин, некробиозом синцития, вокруг – значительными отложениями фибриноида и демаркационными воспалением с наличием ПЯЛ материнского происхождения. В поздней стадии – выраженный пикноз и кариорексис ядер клеток ЦТФ, коллапс капилляров ворсин, но фиброза стромы нет. Старые инфаркты часто выглядят как ворсины-призраки (тени), замурованные фибриноидом. Вне инфарктов нередко отмечается выраженная ишемия ворсин, особенно при вышеперечисленных заболеваниях матери.

Инфаркты, занимающие менее 5% площади, встречаются почти в 20–25% нормальных плацент. Частота и распространенность увеличиваются при преэклампсии, гипертензии и чрезмерном курении матери, при которых распространенные инфаркты отмечаются в 60–70% случаев.

Значение инфарктов зависит от их локализации, размеров и степени инфарктирования. Центральные расположенные инфаркты имеют большее значение, чем краевые, вследствие относительно плохой перфузии. Инфаркты, площадь которых составляет менее 10% общей площади плаценты, не оказывают вредного влияния на плод. При более крупных или множественных инфарктах, занимающих свыше 30% площади при нормальной беременности, или 15–20% площади при патологии матери, беременности или плода, увеличивается частота мертворождаемости, ЗВУР, внутриутробной гипоксии плода.

Термин «инфаркт материнской пластинки» не отражает сути процесса, так как им обозначается избыточное отложение фибриноида в базальной пластинке и прилегающем межворсинчатом пространстве. Макроскопически: материнская поверхность в области поражения гладкая, утолщенная, желтовато-беловатая. Микроскопически: склеротиче-

ские и аваскулярные ворсины вблизи материнской поверхности располагаются среди большого количества фибриноида.

Вследствие редукции тока крови через межворсинчатое пространство могут быть выкидыши и мертворождения. Однако эта патология наблюдается и в плацентах у живорожденных.

Субхориальный тромбоз/тромбогематома (*Breus' mole*) макроскопически: плодовая поверхность плаценты бугристая за счет выпячиваний над плодовой поверхностью тромбов, расположенных в субхориальной зоне. Они могут быть массивными, распространяются на большую часть субхориального пространства, или маленькими. На ранних стадиях тромбы красного цвета, затем по мере прогрессирования бледнеют и имеют вид желтовато-белых очажков. Микроскопически: скопление волокнистого фибрина и эритроцитов, ворсины отсутствуют. Субхориальный тромбоз необходимо отличать от субамниотической гематомы, которая расположена между амнионом и хорионом и гистологически представляет собой кровоизлияние без фибрина и образования тромбов (обсловлена нарушением плодово-плацентарного кровообращения). Распространенный субхориальный тромбоз может быть причиной выкидышей, чаще сочетается с перинатальной смертностью и заболеваемостью. Некоторые авторы полагают, что причиной массивного *Breus' mole* является тромбофилия матери.

Нециркуляторные повреждения. Кальцификаты макроскопически выявляются в 14–37% доношенных плацент в виде маленьких, твердых или плотных, рассеянных, беловатых крупинок или беловатой сеточки на материнской поверхности, в случаях выраженного обызвествления при разрезе слышен хруст. Микроскопически: в синцитии, строме ворсин, базальной и хориальной пластинках, фибриноиде видны базофильно окрашенные скопления извести, дающие положительную реакцию при окраске по Коссу. Обызвествление ТФБМ наблюдается в плацентах мертворожденных или абортусов и изредка – в плацентах нормальных новорожденных. Кальцификаты чаще обнаруживаются в доношенных плацентах и редко – при недоношенности до 36-й недели. Частота их не увеличивается при переносности, преэклампсии и гипертензии. Обызвествление в мертвых или дистрофически измененных ворсинах по патогенезу является дистрофическим, все остальные кальцификаты – метастатический процесс (кальций поступает из крови матери). Клинического значения не имеют.

Кисты хориона (*X-клеточные кисты, или кисты перегородок*) встречаются приблизительно в 11–20% плацент, чаще – в отечных плацентах и при резус-конflikте. Они образованы пролиферирующим экстравиллезным трофобластом, обычно локализуется субхориально (но не в хоральной пластинке) и в трофобластических перегородках.

Макроскопически: тонкостенные полости, диаметром 5–10 мм, заполненные серозным или желатиноподобным содержимым, иногда с примесью крови. Изредка имеются более крупные кисты, диаметром до 4 см (их можно увидеть при пренатальной диагностике на УЗИ). Микроскопически: кисты выстланы экстравиллезным трофобластом, содержат зернистые, эозинофильные массы. Хориальные кисты необходимо дифференцировать от кистозных изменений в интервиллезных тромбах или хориоангиоме.

Увеличение количества клеток Кащенко – Гофбауэра представляет собой мезенхимальные и гематогенные макрофаги. Они локализуются в стромальных каналах в ранние сроки и исчезают к концу беременности, однако выявляются в отечных и незрелых ворсинах в большинстве доношенных плацент (80%), в полностью зрелых, не отечных ворсинах они не видны. Количество КГ-клеток увеличивается при резус-конфликте и СД. Их наличие указывает на незрелость или отечность ворсины.

Аномалии количества сосудов ворсин имеют несколько разновидностей. **Аваскулярные ворсины** локализуются дистальнее от тромбированных плодовых сосудов или являются следствием внутриутробной смерти плода. Под термином «гиповаскулярность ворсин» понимают не уменьшение количества сосудов, а наличие маленьких недилатированных кровеносных сосудов. Гиповаскулярность наблюдается при преждевременном созревании плаценты или обусловлена тромбозом плодовых сосудов. Диффузный процесс приводит к гибели плода на 24–25-й неделях, реже – в конце беременности, но ребенок может родиться живым, с пониженной массой тела. **Гиперваскулярность**, или **хорангиоз**, означает увеличение количества сосудов, но не их полнокровие или расширение. Нормальная ворсина содержит около пяти капилляров. Хорангиоз диагностируется, если ворсина имеет 10 и более капилляров, видимых в 10 и более полях зрения в микропрепаратах, взятых из трех различных плацентарных полей (при объективе 10). В плацентах с хорангиозом часто наблюдаются признаки острой или хронической ишемии. Хорангиоз сочетается с более высокой заболеваемостью и смертностью новорожденных, с ВПР плода, наблюдается при СД, преэклампсии, резус-конфликте, синдроме Видемана – Беквита.

Подобно хорангиозу, **хорангиоматоз** характеризуется увеличением количества капилляров ворсин. Однако хорангиоз наблюдается в концевых ворсинах, а хорангиоматоз – в незрелых промежуточных и створковых ворсинах, концевые ворсины остаются интактными. Кроме того, при хорангиозе капилляры окружены только БМ, а при хорангиоматозе – пучками ретикулярных волокон, которые смешиваются с окружающей стромой. При хорангиоматозе также имеются общие признаки

с хориоангиомой, в частности, наличие периваскулярных клеток вокруг сосудов, увеличение клеточности и стромального коллагена. Гистологически хориоангиоматоз можно разделить на два подвида: локализованный (очаговый и сегментарный) и диффузный мультифокальный. При локализованном хориоангиоматозе в процесс вовлекаются соприкасающиеся (прилегающие) ворсины, при сегментарном – более пяти, а при очаговом – менее пяти ворсин. При диффузном мультифокальном хориоангиоматозе имеются множественные, рассеянные поля пораженных ворсин. Микроскопически: маленькие группы стловых или незрелых стловых и промежуточных ворсин с гиперцеллюлярной стромой и увеличенным количеством сосудов. Периваскулярные клетки имеются всегда, но не легко выявляются при окраске гематоксилин-эозином. Локализованный хориоангиоматоз сочетается с недоношенностью, преэклампсией, многоплодием, диффузный – с выраженной недоношенностью, преэклампсией, ЗВУР, плацентомегалией и ВПР плода. Предполагают, что диффузный мультифокальный хориоангиоматоз является пороком развития ворсин.

Отек ворсин – отек и увеличение отдельных ворсин. Его необходимо отличать от отека плаценты, при котором происходит диффузное увеличение и набухание всех ворсин. В доношенных плацентах отеку подвергаются незрелые промежуточные ворсины. Он наблюдается при СД, резус-конфликте, преэклампсии, внутриутробных инфекциях (парвовирус В19, сифилис, токсоплазмоз, ЦМВИ), лизосомальных болезнях накопления. При последних характерно наличие крупных вакуолизированных КГ-клеток и вакуолизация трофобласта. При отеке ворсин, особенно в случаях недоношенности, значительно чаще отмечаются гипоксия плода, мертворождения, неонатальная смертность, неврологические и моторные нарушения у ребенка с очень низкой массой тела при рождении.

Нарушение процессов созревания ворсин. Незрелость – незрелые ворсины обычно больших размеров и имеют маленькие, нерасширенные сосуды, относительно большое количество стромы и отсутствие синтициальных узелков. Они могут присутствовать в зрелых плацентах в виде небольших изолированных островков, которые наблюдаются в 97% случаев зрелых плацент и не являются патологией. Наличие таких ворсин указывает на то, что их рост продолжается и в зрелой плаценте. Второй тип незрелости – это задержка созревания ворсин, т.е. ворсины по степени зрелости значительно отстают от данного гестационного возраста. Задержка созревания ворсин наблюдается при СД, резус-конфликте, сифилисе, токсоплазмозе, хромосомных аномалиях, особенно при синдроме Дауна.

Ускоренное созревание характеризуется преобладанием зрелых ворсин в недоношенных плацентах. Наблюдается при преэклампсии,

гипертонической болезни, привычном невынашивании, длительной угрозе прерывания беременности, хроническом пиелонефрите матери и др. Сочетается с высоким риском развития асфиксии и ЗВУР плода.

Плацентарная мезенхимальная дисплазия (ПМД), или псевдоочастичный пузырьный занос – редкая патология беременности, которая макроскопически напоминает изменения плаценты при частичном пузырьном заносе, но при нормальном кариотипе плода. Такие случаи часто ошибочно принимаются за частичный пузырьный занос. Макроскопически: плацента увеличена, артерии хориальной пластинки аневризматически, а вены – варикозно расширены, на материнской поверхности имеются большие поля кистозно измененных ворсин (напоминают гроздь винограда, как и при пузырьном заносе). При ПМД наблюдается различная патология плода – ЗВУР, анемия, тромбоцитопения, недоношенность и внутриутробная смерть.

Плацентарная недостаточность – синдром, при котором плацента не способна поддерживать адекватный обмен между организмом матери и плода. Она может быть первичной и вторичной.

Первичная плацентарная недостаточность возникает при формировании плаценты в период имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации под влиянием разнообразных факторов (генетические, эндокринные, инфекционные и др.), действующих на гаметы родителей, зиготу, бластоцисту, формирующуюся плаценту. Большое значение имеет ферментативная недостаточность децидуальной ткани, например при дисфункции яичников. Первичная плацентарная недостаточность характеризуется анатомическими изменениями строения, расположения, прикрепления плаценты, дефектами васкуляризации и нарушением созревания хориона. Это способствует возникновению неразвивающейся беременности и врожденных пороков развития плода. Клинически она проявляется угрозой прерывания беременности или самопроизвольным абортom в ранние сроки беременности.

Вторичная плацентарная недостаточность обусловлена действием экзогенных факторов на сформировавшуюся плаценту, что наблюдается во 2-й половине беременности. Она может развиваться остро или хронически. К проявлениям острой плацентарной недостаточности относят преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты с образованием ретроплацентарной гематомы, обширные циркуляторные нарушения в виде кровоизлияний в межворсинчатое пространство, децидуальную оболочку, строму ворсин; тромбы, свежие инфаркты, полнокровие, ангиоматоз ворсин. Плод нередко погибает и беременность прерывается.

Хроническая плацентарная недостаточность развивается рано, в начале 2-й половины беременности и протекает длительно.

Абсолютная плацентарная недостаточность – наиболее тяжелая форма, которая развивается на фоне нарушения созревания хориона. Характерно преобладание инволютивно-дистрофических процессов, резкое снижение показателя васкуляризации ворсин (большое количество аваскулярных ворсин). При этой патологии, как правило, возникают гипотрофия, хроническая гипоксия плода вплоть до его внутриутробной гибели, а беременность протекает на фоне угрожающего аборта или преждевременных родов.

Патология пуповины, аномалии длины. В норме длина пуповины варьирует от 32 см в сроке 20–21-я неделя до 60 см в конце беременности.

Пуповина короче 32 см считается *абсолютно короткой*, длиной более 70 см – *чрезмерно длинной*. При абсолютно короткой пуповине часты преждевременные роды, мертворождения вследствие преждевременной отслойки плаценты, разрыва пуповины, разрыва или надрыва ее сосудов. Нередко сочетается с ВПР плода и последа. При удлинении пуповины чаще наблюдаются обвитие, узлообразование, выпадение, чрезмерное скручивание, способствующие интранатальной асфиксии плода. Длинная пуповина нередко чрезмерно извита.

В 90% случаев пуповина прикрепляется в центре плодовой пластинки или эксцентрично, реже – с края плаценты или в оболочках. Практическое значение имеет *оболочечное прикрепление пуповины* (частота 1–2% от всех родов), при котором в случае разрыва оболочек и проходящих в них сосудов, не защищенных вартоновым студнем, возникает острая анемия и смерть плода. Может быть причиной анте- и интранатальной асфиксии, ЗВУР плода. Оболочечное прикрепление чаще встречается при многоплодной беременности. Сочетается с ВПР плода и последа.

Из *аномалий сосудов пуповины* известны: отсутствие одной артерии, увеличение числа артерий до 3–4, многочисленные капилляры вместо какого-нибудь крупного сосуда, наличие дополнительной вены (персистирование правой пуповинной вены), аневризмы и др. Наиболее частой аномалией является *аплазия артерии пуповины (ААП)*. Частота 0,2–1,4% всех родов, в 3–4 раза чаще отмечается у близнецов. В 25–50% сочетается с ВПР плода, нередко летальными (арения, трахеопищеводные свищи, ВПР ЦНС) и часто множественными. Практически постоянно наблюдается при таких пороках плода, как акардия и сиреномелия. Несмотря на частое сочетание ААП с ВПР плода, тератогенное значение ее мало вероятно, скорее всего отсутствие пуповинной артерии является одним из компонентов комплекса МВПР. В 20% случаев ААП сочетается с недоношенностью, в 25% – со ЗВУР плода и в 20% – с перинатальной смертностью. Аномалии последа (краевое и оболочечное прикрепление пуповины, короткая пуповина, аномалии

формы плаценты, предлежание плаценты) также более часты при ААП. ААП наблюдается при различных хромосомных аномалиях, особенно при трисомии 18. *Избыточное количество сосудов* встречается значительно реже, но также может сочетаться с ВПР плода, однако в отличие от ААП, эти пороки не патогномоничны.

К патологии пуповины, влияющей на плод, относят также *перекрут, скручивание, чрезмерную извитость, истинные узлы*, при которых возможна асфиксия вследствие обструкции сосудов и внутриутробная смерть плода. Такое же влияние оказывают *тромбозы сосудов пуповины и гематомы*, возникающие вследствие надрыва или разрыва сосуда.

Тромбоз сосудов пуповины встречается с частотой 1 случай на 1300 родов. Венозный тромбоз встречается чаще артериального, но прогноз для плода хуже при артериальном тромбозе. Тромбоз сосудов пуповины – вторичное явление при таких аномалиях, как узлы, сдавление (оболочечное прикрепление), стриктуры, амниотические тяжи, длинная или короткая пуповина, варикозные изменения вен, аневризмы артерий, травма при внутриутробной трансфузии, перекрут, воспаление и др. Тромбоз также наблюдается при патологии матери (СД, многоплодная беременность, преждевременные роды, абдоминальная травма); плода (водянка, трансфузионный синдром близнецов, пороки сердца, синдром Видемана – Беквита, фетоплацентарные геморрагии). В редких случаях предрасполагающие факторы отсутствуют. Старые тромбы могут обызвествляться.

Кальцификаты обнаруживаются в стенке и просвете сосудов. В стенке они выявляются на фоне склероза и распространяются в вартонов студень. Этиология неизвестна, предполагается внутриутробная инфекция, так как в некоторых случаях в пуповине, оболочках и децидуальной ткани имеются воспалительные инфильтраты. Кальцификаты в просвете сосуда – это старые обызвествленные тромбы.

Персистирование эмбриональных структур бывает четырех типов, выявляемых микроскопически: остатки *ductus omphalomesentericus*, состоящие из тубулярных структур, диаметром менее 1 мм, выстланных кубическим или цилиндрическим эпителием. Часто имеются слизепродуцирующие клетки. Вокруг эпителиальной выстилки может быть мышечная оболочка и остатки аллантаоиса. Остатки урахуса, состоящие из маленьких кистозных образований, выстланных переходным эпителием, сочетаются с крайне редким пороком – *персистированием урахуса*: пуповина набухшая, увеличена (ток мочи из пуповины прекращается после ее перевязки). Могут встречаться остатки сосудов, представленные тонкостенными, капиллярноподобными кровеносными сосудами, или очажками ангиомоподобно пролиферирующих сосудов. Остатки *ductus omphalomesentericus* и аллантаоиса могут кистозно изменяться. Частота

всех персистирующих эмбриональных структур в безвыборочных плацентах – 23,1%. Патология плода или ВПР нехарактерны, однако изредка остатки *ductus omphalomesentericus* могут быть выстланы желудочным эпителием, что приводит к изъязвлению, кровотечению и смерти плода.

Различают **истинные кисты**, выстланные эпителием, и **псевдокисты**, возникающие при отеке вартонова студня. Истинные кисты развиваются из остатков аллантаоиса и *ductus omphalomesentericus*, а также из включений амниотического эпителия. Они маленькие и не имеют клинического значения. Изредка большие кисты могут сдавливать сосуды пуповины. Большие кисты видны при УЗИ.

Патология оболочек. Многоводие (гидрамнион, полигидрамнион) – увеличение количества околоплодных вод до 2 л и более при доношенной беременности. Частота – 0,5–1,5% от всех родов. Может быть острым и хроническим. Острое многоводие встречается реже и характеризуется быстрым увеличением количества вод в течение нескольких часов или суток. При хроническом многоводии количество вод увеличивается постепенно. Многоводие может быть обусловлено: 1) патологией матери – гестозы, СД, многоплодная беременность; 2) патологией плода – пороки ЦНС (анэнцефалия, гидроцефалия, менингоцеле), атрезия пищевода и двенадцатиперстной кишки; 3) патологией плаценты (анастомозы при однойяцевой беременности, хориоангиома). В большинстве случаев патогенез многоводия выяснить не удастся. При этой патологии нередко преждевременное излитие околоплодных вод, недоношенность, аномальные положения и предлежания плода, выпадение пуповины. Прогноз для плода неблагоприятный. Перинатальная смертность достигает 50%, что обусловлено недоношенностью и ВПР плода.

Маловодие (олигогидрамнион) – уменьшение количества околоплодных вод до 500 мл и меньше при сроке 32–36 недель. Полное отсутствие вод – **ангидрамнион**. Частота маловодия – 0,2% от всех родов. Патогенез маловодия сходен с патогенезом многоводия. В развитии маловодия принимают участие: патология плода – хромосомные, генетические факторы, ЗВУР, переносимость, ВПР (все пороки, при которых отсутствует выделение мочи) и смерть плода; патология матери – дегидратация, маточно-плацентарная недостаточность, гипертензия, преэклампсия, СД, хроническая гипоксия; патология плаценты – преждевременная отслойка, трансфузионный синдром близнецов (монохориальные близнецы), ранний разрыв оболочек. Возможны идиопатические случаи. Маловодие может осложнять несколько беременностей у одной и той же женщины.

Маловодие оказывает неблагоприятное влияние на плод, способствуя: а) возникновению некоторых пороков опорно-двигательного аппарата – искривлению конечностей, сколиозу; б) появлению амниоти-

ческих сращений и синдрому сдавления плода; в) гипоплазии легких; г) недоношенности; д) родам в тазовом предлежании, затяжным родам с развитием асфиксии и родовой травмы. Чем раньше развивается маловодие, тем хуже прогноз. При его развитии во II триместре смертность достигает 60–80%, что обусловлено ВПР почек и гипоплазией легких плода.

Узловатый амнион (*amnion nodosum*) – узелки в плацентарных и экстраплацентарных оболочках. Макроскопически: округлые, бледно-серые или бледно-желтые, диаметром не более 0,5 см, узелки, легко соскабливающиеся ножом. Микроскопически: узелки состоят из слоистых роговых чешуек, лануго, сыровидной смазки, аморфных или зернистых ШИК-положительных эозинофильных масс. Иногда эпителий амниона под ними некротизируется. Некрозу могут подвергаться более глубокие слои амниона и гладкий хорион. В более старых узелках над ними появляется регенированный эпителий амниона. *Amnion nodosum* – следствие и маркер маловодия, при нормальном количестве вод не встречается. Его необходимо дифференцировать от *чешуйчатой (плоскоклеточной) метаплазии амниона*, при которой в той же локализации также обнаруживаются серовато-беловатые, но более плоские узелки, не соскабливающиеся ножом. Чешуйчатая метаплазия может сочетаться с лентиго и доброкачественными дерматозами у новорожденных.

Амниотические нити (тяжи Симонара) (абберрантные тканевые тяжи, амниотические тяжи, амниохориальные мезобластические фиброзные тяжи, тяжи Стритера) – порок развития амниона в виде тканевых тяжей, проходящих внутри плодовой полости и связывающих между собой различные участки плодовой поверхности последа с поверхностью плода. Иногда они, прикрепляясь одним концом к поверхности плода или последа, другим свободно заканчиваются в амниотической полости. Этиология неизвестна, придается значение маловодию, раннему разрыву амниона, его воспалению, механической травме, эндометриту. Тяжи могут иметь вид широких лент, нитей, толстых цилиндрических шнуров и состоят из бесструктурной, волокнистой или аморфной ткани, покрытой (не всегда) эпителием амниона. Амниотические тяжи могут быть причиной ВПР плода, так называемого АДАМ-комплекса (амниотические деформации, адгезии, мутиляции), или синдрома последствий раннего разрыва амниона.

Субамниотическая гематома – скопление крови между амнионом и хорионом на плодовой поверхности плаценты. Обычно такая гематома небольших размеров и обусловлена травмой поверхностных вен в течение родов или является следствием чрезмерной тракции пуповины. В большинстве случаев клинического значения не имеет. Однако

описано развитие такой гематомы в антенатальном периоде у плода, родившегося с низкой массой тела. Субамниотическую гематому необходимо дифференцировать с субхориальным тромбозом.

Воспаление последа – для обозначения воспалительных изменений в экстраплацентарных оболочках применяются следующие термины: париетальный амнионит, хорионит, хориоамнионит, хориодецидуит, децидуит – воспаление соответствующих частей оболочек и мембранит – всех частей. В плаценте различают: плацентарный амнионит, хорионит, хориоамнионит; интервиллезит – воспаление межворсинчатого пространства: субхориальный (локализуется под хориальной пластинкой), или субхорионит, базальный – над базальной пластинкой; виллузит (виллит) – воспаление ворсины. Воспаление в пуповине обозначают терминами: фуникулит (фунизит) – воспаление в пределах вартонова студня, омфаловаскулит – в процесс вовлечены все сосуды.

По характеру воспаление в последе может быть экссудативным, некротическим и продуктивным, по течению – острым и хроническим. Причины его многообразны, чаще оно вызывается микроорганизмами, реже – вирусами, грибами, простейшими и паразитами.

Инфекция проникает в послед восходящим, гематогенным и нисходящим путями. При восходящем пути инфицирования (через канал шейки матки в полость амниона) в последе наблюдаются: плацентарный и париетальный амнионит, хорионит, хориоамнионит, интервиллезит, децидуит и фуникулит (так называемый амниотический тип воспаления). Гематогенный путь инфицирования (через спиральные артерии отпадающей оболочки) сопровождается виллузитом, субхориальным интервиллезитом, базальным децидуитом и омфаловаскулитами (паренхиматозный тип воспаления). Локализация воспаления при нисходящем пути инфицирования (из маточной трубы) зависит от того, какой отдел последа прилежит к отверстию маточной трубы. Возможны смешанные пути инфицирования, а также гематогенное инфицирование от плода.

Хориоамнионит бывает острым и хроническим. Острый хориоамнионит (ОХА) встречается в 20–24% доношенных и в 67% недоношенных плацент. ОХА – всегда следствие инфекции, которая попадает в оболочки восходящим путем из полового тракта матери и редко гематогенным путем при остром виллите. Наиболее важные предрасполагающие факторы: несостоятельность шейки матки, увеличенная активность матки, инструментальные и вагинальные исследования, ранний разрыв оболочек.

Причиной ОХА являются различные микроорганизмы – стрептококки группы В, кишечная палочка, стафилококки, синегнойная палочка, протей, клебсиелла, анаэробы (*Clostridium perfringens*, *C.fusobacterium*), микоплазма, уреоплазма, хламидии, кандиды и др. Вирусы редко вызывают ОХА.

Макроскопически экстраплацентарные и плацентарные оболочки серого цвета, мутноватые, при длительном воспалении поверхность их становится желтой вследствие накопления гнойного экссудата, обнаруживаются тромбы в сосудах хориона. Амнион шероховатый, не блестит, часто крошится (ломкий), *decidua capsularis* нередко отслоена или с кровоизлияниями. При некоторых возбудителях может быть характерный запах.

Микроскопически инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами (ПЯЛ) в экстраплацентарных оболочках, хориальной пластинке и под ней, в кровеносных сосудах хориальной пластинки, пуповине и ее сосудах. Воспаление может отсутствовать в одной из этих структур, поэтому необходимы срезы из всех структур, что должно стать обязательным (рутинным) методом (воспаление более постоянно обнаруживается в срезах из места разрыва оболочек в субхориальной поверхности). Необходимо помнить, что в большинстве плацент в месте разрыва в оболочках часто имеется слегка выраженная инфильтрация ПЯЛ, не являющаяся воспалением. Такая инфильтрация, по-видимому, относится к травме оболочек во время родов.

Лейкоцитарная инфильтрация впервые появляется в хорионе, которым она нередко и ограничивается. Распространенность лейкоцитарных инфильтратов в амнионе варьирует от минимальной и очаговой до диффузной и выраженной. Изредка, в оболочках и субхориальном пространстве обнаруживаются единичные ПЯЛ. Поэтому только при умеренном или значительном их количестве или при наличии скопления в 5 и более ПЯЛ можно ставить диагноз хориоамнионита (иногда пикнотичные ядра клеток хориона могут быть ошибочно приняты за лейкоцитарные инфильтраты). В некоторых случаях ПЯЛ имеются только в нижней поверхности (под) хориальной пластинкой. В плаценте дихориальных диамниотических близнецов ОХА может быть только у близнеца А, острый хориоамнионит у близнеца В никогда не наблюдается при отсутствии его у близнеца А.

Лейкоциты мигрируют в хориальную пластинку и амнион из интервиллезного пространства (материнский воспалительный ответ) и из сосудов плодовой пластинки (плодовый воспалительный ответ) всегда по направлению к амниотической полости (предполагаемый антигенный источник). Материнский воспалительный ответ наиболее выражен в самом тонком месте хориальной пластинки и может отсутствовать в сосудах хориона или в области с редуцированным материнским кровотоком (инфаркты, чрезмерное отложение субхориального и первиллезного фибрина). Плодовый воспалительный ответ характеризуется проникновением ПЯЛ в эндотелий сосудов хориона, расположенных ближе к амниону, стенку сосудов (хориональные васкулиты), хорион

и амнион. Аналогичные процессы наблюдаются и в пуповине – васкулиты (в начале в вене, затем в артериях) – фуникулит. Васкулиты в сосудах хориона и пуповины не распространяются на сосуды створчатых ворсин и брюшной стенки плода.

В субхориальном пространстве ПЯЛ – материнского происхождения (из материнских децидуальных сосудов), в хорионе, амнионе и кровеносных сосудах хориальной пластинки – фетального происхождения.

Острый хориоамнионит может быть причиной преждевременных родов, инфицирования плода с развитием местных и генерализованных гнойно-воспалительных заболеваний плода и новорожденного (врожденная аспирационная пневмония, гастроэнтероколит, пиодермия, сепсис, блефарит, врожденный менингит и др.). При ОХА вследствие выделения лейкоцитами цитокинов могут возникать спазм и сужение просвета сосудов, сосудистая недостаточность у плода с развитием гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Наиболее важное и частое осложнение ОХА – преждевременные роды. Фосфолипазы микробов и ПЯЛ способствуют высвобождению простагландинов из мембран. Под действием простагландинов сокращается матка и расширяется шейка, что вызывает преждевременные роды, а коллагеназы и эластазы ПЯЛ способствуют разрыву оболочек. Все это приводит к рождению недоношенного плода, который вдобавок может иметь внутриутробную инфекцию. ОХА, как причина преждевременных родов, наблюдается в 1/3 случаев. Таким образом, ОХА является не только следствием раннего разрыва оболочек, но и его причиной. Возбудители могут попадать в оболочки и при отсутствии разрыва.

Хронический хориоамнионит встречается редко, характеризуется инфильтрацией внеплацентарных оболочек зрелыми лимфоцитами с или без гистиоцитов, плазматических клеток, незрелых лимфоцитов и иммунобластов. В процесс могут вовлекаться хориальная пластинка и сосуды пуповины. В большинстве случаев хронический хориоамнионит сочетается с хроническим виллитом различной степени выраженности и неблагоприятным прогнозом для новорожденного. Этиология неизвестна, однако изредка он наблюдается при герпесе, сифилисе и токсоплазмозе. Предполагаются и иммунологические факторы. Сочетается с гипертензией, СД, резус-конфликтом, преждевременными родами.

Виллиты наблюдаются в 5–34% безвыборочно исследованных плацент, могут быть острыми и хроническими, очаговыми и диффузными, степень поражения варьирует от легкой до умеренной и выраженной. В связи с этим различают четыре степени (грэйда) острого виллита. *Степень 1* – имеется один или два очажка воспаления ворсин в 4 срезах, в каждом срезе только несколько ворсин. *Степень 2* – свыше 6 очажков воспаления ворсин в 4 срезах, каждый очаг содержит около

20 ворсин. *Степень 3* – множественные очаги виллита, каждый занимает 1/2 или более площади среза. *Степень 4* – большие поля виллита в большинстве срезов.

Острый виллит развивается при попадании микроорганизмов в плаценту гематогенным путем или из прилегающего эндометрия. Инфекция затем распространяется из ворсин к оболочкам. Редко микробы могут попадать из кровотока плода. Барьер проникновению инфекции обеспечивается плацентарными клетками и тканью (трофобласт, его БМ, строма и КГ клетки ворсин, эндотелий и БМ капилляров ворсин), через которые микроорганизмы должны проходить, вызывая воспаление плаценты, а затем плода. У человека плацентарный барьер неэффективен для многих микроорганизмов, которые преодолевают и нарушают его, вызывая повреждение и гибель плацентарных клеток непосредственно или выделяя токсины, или иницируя воспалительный ответ. Рецепторы для вирусов (например, CD4-рецепторы для ВИЧ) могут присутствовать в клетках плаценты, способствуя прикреплению и попаданию вирусов в клетки плаценты и в дальнейшем к плоду.

Выделяют следующие типы воспаления ворсин.

➤ *Пролиферативный виллит* характеризуется воспалительной инфильтрацией лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками. Он встречается при краснухе, ЦМВИ и сифилисе. Плацента при этих инфекциях увеличена, бледная. Возбудителей можно обнаружить при рутинных или специфических окрасках.

➤ *Некротический виллит* – с некрозом ворсинок и инфильтрацией ПЯЛ. Наиболее частая причина – листериоз, но могут быть и вирусы.

➤ *Гранулематозный виллит* – с образованием гранулем (в центре некроз, по периферии лимфоциты и многоядерные гигантские клетки). Встречается при сифилисе, токсоплазмозе и туберкулезе.

➤ *Острый гранулоцитарный (абсцедирующий) виллит* наблюдается при листериозе и пиогенной инфекции.

➤ *Фиброзирующий виллит* – это конечная стадия любой формы виллита. Характеризуется фиброзом, гипо- и аваскулярностью ворсин. Изредка могут присутствовать клетки хронического воспаления.

Инфекционный характер виллитов подтверждается менее чем в 5% положительной культурой или наличием инфекции у плода. В 95% случаев этиология виллита остается не выясненной (виллит неизвестной этиологии – ВНЭ). Высокая частота ВНЭ свидетельствует скорее о невозможности при существующих методиках выявить определенных возбудителей, а не об их отсутствии. Наличие и выраженность его коррелируют со ЗВУР, гипертензией матери, преэклампсией, аутоиммунными болезнями, повторными выкидышами и мертворождаемостью. Этот виллит может рецидивировать при последующих беременностях с повторной мертворождаемостью.

При *хроническом интервиллезите* инфильтраты могут распространяться в межворсинчатое пространство вследствие изъязвления трофобласта. Однако, инфильтраты в межворсинчатом пространстве наблюдаются и при отсутствии виллита. В таких случаях говорят о хроническом интервиллезите. В инфильтратах содержатся моноциты, лимфоциты, гистиоциты, могут обнаруживаться и ПЯЛ (это клетки материнского происхождения), имеются также значительные перивиллезные и интравиллезные отложения фибриноида. Могут встречаться васкулиты в ворсинах и в интервиллезном пространстве. В некоторых случаях хронический интервиллезит может быть причиной смерти плода или новорожденного, сочетается со ЗВУР плода. Этиология не известна. Предполагаются иммунологические факторы. Описан при СД, гипертензии, преэклампсии, СКВ.

Фуникулит (фунизит) почти всегда сочетается с ОХА. Изолированный фуникулит может наблюдаться в выпавшем и сдавленном сегменте пуповины. В этом случае может быть только эозинофилия или эозинофилия в сочетании с ПЯЛ. Причины и значение эозинофилов в инфильтрате не известны. *Подострый некротический фуникулит* характеризуется беловато-желтоватыми очажками некроза вокруг пуповинных сосудов на поперечном разрезе пуповины. Такие очажки характерны для сифилиса, ВПГ-2 и кандидозной инфекции. Однако этиологический агент некротического фуникулита во многих случаях не известен. *Склерозирующий (подострый) фуникулит* характеризуется ригидностью пуповины, при этом отмечаются склероз и воспалительные инфильтраты вокруг сосудов. Этиология также во многих случаях не известна.

Децидуит бывает острым и хроническим. *Острый децидуит* часто сочетается с ОХА и характеризуется выраженной лимфоидно-клеточной инфильтрацией с большим количеством ПЯЛ и очагами некрозов. У матери могут быть признаки локализованной (эндометрит) или генерализованной инфекции. *Хронический децидуит* характеризуется лимфоплазмоцитарными инфильтратами, сочетается со специфическими виллитами. Очень маленькие лимфоидно-клеточные очажки в *decidua basalis* выявляются практически во всех плацентах. Большинство авторов считают их физиологическим явлением. В таких случаях диагноз децидуита не ставится.

Плацента при вредных привычках матери. При курении 10 и более сигарет в день плацента увеличена или (чаще) уменьшена. Характерна редукция маточно-плацентарного кровотока и интравиллезной перфузии (большие инфаркты, спазм и постоянные повреждения маточно-плацентарных артерий), часты дородовые кровотечения вследствие отслойки, предлежания плаценты и краевых некрозов материнской пластинки, преждевременный разрыв оболочек. Микроскопически

(световая и электронная микроскопия): повреждение интимы и средней оболочки вен, уменьшение продукции простаглицлинов эндотелием артерий и увеличение частоты тромбоза; уменьшение количества и сужение капилляров ворсин; увеличение перикапиллярного коллагена и материала БМ; очаговая дегенерция ЦТФ и эндотелия плодовых сосудов; увеличение количества СУ и уменьшение синцитиальных мостиков; ишемия – очаговый некроз синцития и пролиферация ЦТФ, укорочение и потеря трофобластом микроворсинок. Влияние на плод: более высокая частота спонтанных абортов, мертворождаемости и перинатальной смертности, ЗВУР. Риск выше у более старших матерей.

Алкоголь или его метаболиты (*ацетальдегид*) являются тератогенами. Полный алкогольный синдром наблюдается у 30–40% плодов от хронических алкоголичек, однако фенотип весьма вариабелен, что зависит от дозы, длительности употребления алкоголя и генетических факторов. Аномалии плаценты также вариабельны и неспецифичны. Характерны: более частое развитие ОХА и более тяжелая его степень, васкулиты плодовых сосудов, виллиты неизвестной этиологии, персистенция эмбриональных структур в пуповине. Электронно-микроскопически отмечается гипертрофия ТФБМ и гиперплазия БМ капилляров ворсин. Чаше наблюдаются спонтанные аборты, отслойка плаценты и хроническая гипоксия плода.

При употреблении *кокаина* – более высокая частота отслойки плаценты, раннего разрыва оболочек, преждевременных родов и спонтанных абортов, ЗВУР; при употреблении *героина* – ЗВУР, острого хориоамнионита, окраски оболочек меконием.

Необходимо отметить, что такие матери нередко употребляют не одно, а несколько вредных веществ.

21.3. Перинатальная патология

Перинатальный период начинается с 22-й полной недели (154 дня) беременности (время, когда масса тела при рождении ребенка обычно составляет 500 г) и заканчивается на 7-й полный день (168 ч) после рождения. Этот период делится на *антенатальный* (с 22-й недели до начала родовой деятельности), *интранатальный* (от начала схваток до рождения) и *постнатальный* (с момента рождения младенца по 7-й полный день его жизни).

Неонатальный период начинается с рождения ребенка и заканчивается на 28-й полный день после его рождения. В настоящее время даются следующие определения живорожденности и мертворожденности. **Живорождение** – полное изгнание или извлечение продукта зачатия из организма матери вне зависимости от продолжительности бере-

менности, причем плод после такого отделения дышит или проявляет другие признаки жизни (сердцебиение, пульсация пуповины, определенные движения произвольной мускулатуры) независимо от того, перерезана пуповина и отделилась ли плацента. **Мертворождение** – смерть продукта зачатия до его полного изгнания из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности.

В этом периоде возникают различные заболевания и патологические процессы. Некоторые из них встречаются и в других возрастных группах (пневмония, сепсис, ОРВИ), другие – специфичны для перинатального периода (внутриутробная гипоксия и асфиксия новорожденного, родовая травма и родовые повреждения, гемолитическая болезнь новорожденных, некоторые перинатальные инфекции и др.).

Наиболее частой причиной мертворождаемости и перинатальной смертности является гипоксия. Гипоксические состояния в перинатальном периоде могут явиться результатом разнообразных процессов, развивающихся как в организме плода или новорожденного, так и у матери. Различают гипоксию плода и асфиксию новорожденного, так как причины и механизмы их развития различны. Нередко для установления причины гипоксии необходим детальный клинико-анатомический анализ с обязательным привлечением акушерских данных.

21.3.1. Недоношенность и переношенность

Оценка состояния новорожденного (плода) проводится с учетом гестационного возраста.

Недоношенным считается плод, родившийся на 28–37-й неделях, с массой тела менее 2500 г (1000–2499 г) и длиной тела менее 45 см. На теле недоношенного ребенка имеется первородный пушок – лануго. Ушные раковины мягкие, плотно прилежат к черепу. Ногти не выходят за пределы ногтевых лож. У мальчиков яички не опущены в мошонку, у девочек – большие половые губы не прикрывают малые.

Рождение 28-недельного плода массой 999 г и менее считается **выкидышем**.

Переношенными считают детей, родившихся в возрасте 42 недель и более. Масса и длина их тела могут превышать показатели, соответствующие гестационному возрасту, однако в ряде случаев переношенные дети могут иметь небольшую массу. В таких случаях следует обращать внимание на отсутствие сыровидной смазки, сухую шелушащуюся кожу, десквамацию эпителия ладоней и стоп, закрытие швов черепа. У переношенных детей часто возникают черепные родовые травмы и гипоксические поражения головного мозга, воспалительные заболевания кожи и легких с развитием синдрома дыхательных расстройств.

21.3.2. Асфиксия (гипоксия)

Внутриутробная гипоксия характеризуется недостатком кислорода и повышением уровня продуктов метаболизма в крови и тканях плода и возникает в результате острого нарушения маточно-плацентарного или плацентарно-плодового кровообращения. Она может возникать до начала родов (антенатальная) и во время родов (интранатальная).

Причины *антенатальной гипоксии* чаще обусловлены заболеваниями матери или патологией беременности, реже лежат в патологии самого плода. К ним относятся:

- хронические заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, кровеносной, эндокринной (особенно сахарный диабет, тиреотоксикоз) систем матери;
- интоксикации во время беременности (профессиональные, лекарственные);
- гестозы, главным образом 2-й половины беременности;
- инфекционные заболевания плода;
- некоторые врожденные пороки развития плода и плаценты (в частности, гипоплазия плаценты);
- недостаточность плаценты.

Причины *интранатальной гипоксии* чаще связаны с расстройствами маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, развиваются, как правило, остро, чаще являются осложнениями родового акта. Эти причины следующие:

- преждевременная полная или частичная отслойка плаценты;
- предлежание плаценты;
- чрезмерно длительные, частые и сильные схватки (сжатие сосудов матки, подобные ситуации возникают при длительном безводном периоде);
- выпадение петель пуповины и прижатие их предлежащей частью;
- чрезмерное натяжение короткой пуповины;
- истинные узлы пуповины;
- обвитие пуповины вокруг шеи плода и др.

Патогенез. Плод, особенно недоношенный, лучше ребенка и взрослого переносит недостаток кислорода, что обусловлено наличием резерва гликогена в тканях плода и большей стойкостью его мозга, особенно коры полушарий к кислородному голоданию. Вначале в связи с недостатком поступления кислорода развивается аноксическая гипоксия, позже в связи с присоединением расстройств кровообращения возникает циркуляторная. Гипоксия приводит к развитию метаболического и дыхательного ацидоза, нарастанию гликолитических процессов в тканях плода, что способствует уменьшению содержания в них гликогена.

В результате повреждаются сосудистая стенка и головной мозг. Вследствие повреждения сосудистой стенки повышается артериальное давление, падает сосудистый тонус, развивается венозное полнокровие внутренних органов, что ведет к повышению сосудистой проницаемости, нарушению процессов свертывания, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, развитию геморрагического синдрома. Гипоксия и нарушение тканевого метаболизма способствуют раздражению дыхательного центра мозга и центра блуждающего нерва. Вследствие раздражения дыхательного центра плод начинает дышать, что способствует аспирации околоплодных вод и содержимого родовых путей. Раздражение центра блуждающего нерва приводит к повышению моторики кишечника, параличу сфинктера заднепроходного отверстия и в околоплодные воды выходит меконий.

Морфология. Основные морфологические признаки внутриутробной гипоксии:

1) геморрагический диатез, проявляющийся диапедезными мелкими и очаговыми кровоизлияниями в серозных, слизистых оболочках, внутренних органах (наиболее часто в головном мозге, надпочечниках, легких, почках);

2) венозное полнокровие внутренних органов и ДВС-синдром;

3) отеки и водянки;

4) дистрофические и некротические изменения в тканях.

Легкие лишены воздуха (кусочки их тонут в воде), синюшно-красные, мясистой или тестоватой консистенции. При массивной аспирации околоплодных вод они увеличены в объеме, пастозные, цианотично-серые. В трахее и в бронхах можно обнаружить зеленоватые слизистые массы мекония. Если проводились реанимационные мероприятия, то в легких находят воздушные участки и даже очаги эмфиземы. Микроскопически выявляются признаки острого нарушения кровообращения, степень которого зависит от длительности гипоксии и доношенности ребенка. Быстро развившаяся гипоксия проявляется небольшим отеком и мелкими периваскулярными кровоизлияниями на фоне резкого венозного полнокровия. Более длительная гипоксия, особенно у недоношенных детей, приводит к выраженному отеку и кровоизлияниям в строму и альвеолы, в щелевидных и частично расправленных альвеолах находят элементы околоплодных вод (меконий, лануго, роговые чешуйки, жировые капли) или содержимое родовых путей (слизь, хлопьевидные массы). У доношенных детей отмечается более массивная аспирация.

В сердце и крупных венах – темная жидкая кровь. Характерны субэпикардальные кровоизлияния, в миокарде – дистрофические изменения, некрозы, вплоть до субэндокардиальных инфарктов.

Печень – жировая, вакуольная дистрофия, иногда наблюдаются некрозы отдельных клеток или клеточных групп. Нередко образуются обширные субкапсулярные гематомы, разрыв которых приводит к массивному кровотечению в брюшную полость. Аналогичные гематомы могут быть и в селезенке.

Изменения в *эндокринных железах* соответствуют стадии тревоги и высокого функционального напряжения. В гипофизе и в надпочечниках – различные виды расстройств кровообращения, дистрофические изменения и некрозы.

Изменения в *головном мозге* зависят от длительности гипоксии. При кратковременной гипоксии – парез сосудов, сладж, стазы в сосудах МЦР, отек мозга. Длительная гипоксия приводит к дистонии сосудов МЦР, на фоне стаза образуются тромбы, выраженный отек, очаговые некрозы, вначале в субэпендимальных отделах, а затем в виде крупных очагов в белом веществе. Характерны субарахноидальные кровоизлияния. При многочасовой гипоксии развиваются дистрофические изменения нейронов вплоть до их гибели.

Асфиксия новорожденного может быть продолжением внутриутробной гипоксии, чаще же это вторичный процесс вследствие патологических изменений, развивающихся в организме ребенка (дыхательных расстройств новорожденного (пневмопатии); ВПР легких, сердечно-сосудистой системы, головного мозга и других органов; внутриутробная пневмония; ОРВИ; внутриутробные инфекции; родовая травма и родовые повреждения; спинально-мышечная атрофия – болезнь Верднига – Гоффмана; синдром Вильсона – Микити).

21.3.3. Пневмопатии

Пневмопатиями новорожденных называют группу заболеваний легких у новорожденных невоспалительной природы, которые являются основной причиной развития клинического синдрома дыхательных расстройств (СДР) и асфиксии новорожденного. Они чаще развиваются у недоношенных детей в первые часы и сутки после рождения.

В основе возникновения пневмопатий лежат: незрелость легочной ткани; недостаточность сурфактантной системы; нарушения центра дыхания; внутриутробная гипоксия.

Различают три формы пневмопатий: неонатальные аспирационные синдромы, врожденный (первичный) ателектаз легких и болезнь гиалиновых мембран. Каждая является самостоятельной нозологической единицей.

Неонатальные аспирационные синдромы характеризуются аспирацией амниотической жидкости и(или) мекония, слизи. Массивная аспирация содержимого околоплодных вод является следствием внутри-

утробной гипоксии. В тяжелой форме она наблюдается чаще у доношенных и переносенных детей. Расстройства дыхания выявляются сразу при рождении. При макроскопическом исследовании находят уплотненно-отечные маловоздушные легкие с чередованием мелких очажков ателектаза и эмфиземы без характерной локализации. При аспирации мекония в трахее и бронхах видны зеленоватые слизистые массы, которые при выдавливании имеют вид зеленоватых «червячков». Микроскопически наблюдается полнокровие альвеолярных перегородок, в просветах неравномерно расправленных альвеол с неровными контурами перегородок обнаруживаются элементы амниотической жидкости. При аспирации инфицированного содержимого очень быстро развивается пневмония.

О с л о ж н е н и я. Пневмония, пневмоторакс, интерстициальная эмфизема.

Врожденный (первичный) ателектаз легких – неполное расправление легкого или его части, которое обусловлено незрелостью легочной паренхимы, диафрагмы или другой дыхательной мускулатуры, нарушениями центральной и периферической регуляции дыхательного акта. Может быть следствием повреждения дыхательного центра при родовой травме, обтурации бронхов в случае массивной аспирации, нарушения образования или снижения активности сурфактанта. Наиболее тяжело протекает у недоношенных детей с массой тела менее 1500 г. Они рождаются в тяжелом состоянии, с момента рождения определяются симптомы дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Макроскопически безвоздушные легкие занимают 1/2–2/3 объема плевральных полостей. Микроскопически значительная часть легочной ткани безвоздушная. Воздушные полости небольшие, контуры их неровные, разбросаны диффузно, больше в субплевральных отделах. Сосуды межальвеолярных перегородок полнокровны, расширены, полнокровие может сочетаться с периваскулярным отеком. При продолжительности жизни свыше 2 суток присоединяются отек легочной паренхимы, периваскулярные кровоизлияния и кровоизлияния в альвеолы.

О с л о ж н е н и я. Ателектатическая пневмония, эмфизема альвеолярная и интерстициальная, пневмоторакс (кроме пневмонии, перечисленные осложнения чаще являются следствием интенсивной терапии и относятся к ятрогенной патологии).

Болезнь гиалиновых мембран (БГМ, гиалиновая мембранопатия или синдром дыхательных расстройств) – одна из основных причин смерти новорожденных. Частота и тяжесть течения обратно пропорциональны гестационному возрасту и массе ребенка. Чаще развивается у недоношенных детей (22–30 недель беременности), реже – у детей 35 недель беременности и крайне редко – у доношенных (главным образом,

родившихся с низкой массой). Синдром дыхательных расстройств (СДР) чаще развивается через 1,5–2 ч после рождения. В патогенезе болезни гиалиновых мембран наибольшее значение имеет незрелость легочной ткани, головного мозга, недостаточности сурфактанта, на фоне которых пусковым моментом является гипоксия. Гиалиновые мембраны – это плотные эозинофильные массы, прилегающие к внутренней поверхности альвеол в виде колец или лент, состоящие из фибрина, белков плазмы, гликозамингликанов и фосфолипидов.

Макроскопически легкие увеличены, маловоздушны, темно-красные, иногда печеночной консистенции, в задне-нижних отделах – с отпечатками ребер. Микроскопически ателектаз терминальных отделов респираторной паренхимы, расширение бронхиол и альвеолярных ходов, наличие гиалиновых мембран в расширенных альвеолярных ходах и бронхиолах, стазы, тромбы в МЦР (как при ДВС-синдроме), расстройства кровообращения (полнокровие, кровоизлияния в строме и альвеолах), отек. В участках ателектаза мембраны не обнаруживаются. Альвеолярный эпителий в местах расположения мембран некротизируется. Характерна стадийность в развитии мембран: 1-е сутки – небольшие рыхлые мембраны на фоне отека и ателектаза, 2-е сутки – отек уменьшается, мембраны плотные, ателектаз сохраняется; 4–5-е сутки – мембраны подвергаются фрагментации, резорбируются макрофагами.

О с л о ж н е н и я. Пневмонии, внутрижелудочковые кровоизлияния (гипоксического генеза), гиалиновые мембраны могут подвергаться организации с образованием очагового фиброза.

21.3.4. Родовая травма и родовые повреждения

Родовая травма новорожденных – патологическое состояние, развившееся во время родов и характеризующееся повреждениями тканей и органов ребенка, сопровождающихся, как правило, расстройством их функций. Родовые травмы условно можно подразделить на механические и гипоксические. *Механические травмы* возникают вследствие несоответствия размеров ребенка и родовых путей, патологии родов: крупный плод, диабетическая фетопатия, аномалии положения (лицевое, теменное и тазовое предлежание, поперечное положение плода), переношенная беременность, пороки развития плода (гигантский плод, гидроцефалия, макроцефалия, увеличение живота при асците, увеличении печени и селезенки). Патология со стороны матери – пожилой возраст, аномалии таза (узкий или плоский рахитический таз, экзостозы, перенесенные травмы с переломами тазовых костей). Причиной родо-

вых травм со стороны матери могут быть опухоли матки и шейки матки, ригидность тканей родового канала. Патология родов и, так называемая, акушерская патология – стремительные, быстрые или затяжные роды, неправильно выполняемые акушерские пособия при поворотах и извлечении плода, наложение щипцов, применение вакуум-экстрактора. К механическим формам родовых травм относятся: родовая опухоль, кефалогематома, травма мягких тканей, переломы костей и повреждение нервов.

К *гипоксическим родовым травмам (или родовым повреждениям)* относятся повреждения головного и спинного мозга, а также внутренних органов, возникающие в результате асфиксии или гипоксии плода или новорожденного. Под асфиксией подразумевается острое прекращение поступления кислорода с избыточным накоплением в организме углекислоты и других недоокисленных продуктов. Асфиксия различной тяжести наблюдается у 5–7% новорожденных и у 15–20% из них заканчивается летально, являясь наиболее частой причиной перинатальной смертности.

Родовая травма мягких тканей характеризуется повреждениями кожи и подкожной клетчатки при родах (ссадины, царапины, кровоизлияния и др.). Как правило, они не опасны и требуют только местного лечения для предупреждения, инфицирования. К более тяжелым относятся повреждения мышц. Одним из типичных видов родового травматизма является повреждение грудино-ключично-сосцевидной мышцы, которое характеризуется кровоизлиянием или ее разрывом; последний обычно возникает в нижней трети мышцы. Такое повреждение чаще развивается при родах в ягодичном предлежании, но возникает и при наложении щипцов, других ручных пособиях. В области повреждения и гематомы определяют небольшую, умеренно плотную или тестоватой консистенции, слегка болезненную при пальпации опухоль. Иногда ее диагностируют только к концу 1-й недели жизни ребенка, когда развивается кривошея. При этом голова ребенка наклонена в сторону поврежденной мышцы, а подбородок повернут в противоположную сторону. Дифференцировать гематому грудино-ключично-сосцевидной мышцы следует с *врожденной мышечной кривошеей*. Кровоизлияния в другие мышцы наблюдается крайне редко.

Одно из проявлений родовой травмы – *кефалогематома*, представляющая собой кровоизлияние под надкостницу какой-либо кости свода черепа (чаще одной или обеих теменных, реже затылочной). Ее необходимо дифференцировать с родовой опухолью, которая представляет собой локальный отек кожи и подкожной клетчатки новорожденного, располагается, как правило, на предлежащей части плода и возникает в результате длительного механического сдавления соответствующей области. Родовая опухоль встречается обычно при затяжных родах, а также

при акушерских пособиях (наложение щипцов). В отличие от кефалогематомы родовая опухоль выходит за пределы одной кости, она мягкоэластической консистенции, флюктуации и валика по периферии не отмечается; родовая опухоль исчезает через 1–2 дня.

К *родовой травме костной системы* относятся трещины и переломы, из которых наиболее часто наблюдаются повреждения ключицы, плечевых и бедренных костей. Причинами их являются неправильно проводимые акушерские пособия. Перелом ключицы обычно бывает поднадкостничным и характеризуется значительным ограничением активных движений. При легкой пальпации отмечают припухлость, болезненность и крепитацию над местом перелома. Переломы плечевой и бедренной костей диагностируют по отсутствию активных движений в конечности, болевой реакции при пассивных движениях, наличию отека, деформации и укорочения поврежденной кости. При всех видах переломов костей диагноз подтверждает рентгенологическое исследование. К редким случаям родовой травмы относится травматический эпифизиолиз плечевой кости, который проявляется припухлостью, болезненностью и крепитацией при пальпации в области плечевого или локтевого суставов, ограничением движений пораженной руки. В дальнейшем, из-за пареза лучевого нерва при этом повреждении часто развивается сгибательная контрактура в локтевом и лучезапястном суставах. Диагноз подтверждают с помощью рентгенографии плечевой кости. Дети, перенесшие родовую травму костей, как правило, полностью выздоравливают.

Родовая травма внутренних органов встречается редко и, как правило, является следствием механических воздействий на плод при неправильном ведении родов, оказании различных акушерских пособий. В течение первых двух суток явной клинической картины кровоизлияния во внутренние органы не отмечают («светлый» промежуток). Резкое ухудшение состояния ребенка наступает на 3–5-е сутки в связи с кровотечением вследствие разрыва гематомы, нарастанием кровоизлияния и истощением механизмов компенсации гемодинамики в ответ на кровопотерю. Клинически это проявляется симптомами острой постгеморрагической анемии и нарушением функции того органа, в который произошло кровоизлияние. При разрыве гематомы часто отмечают вздутие живота и наличие свободной жидкости в брюшной полости. Выраженную клиническую картину имеет кровоизлияние в надпочечники, которое часто встречается при ягодичном предлежании. Прогноз родовой травмы внутренних органов зависит от объема и степени тяжести поражения органов. Если ребенок не погибает в острый период родовой травмы, его последующее развитие во многом определяется сохранностью функций пораженного органа. У многих новорожденных,

перенесших кровоизлияние в надпочечники, в дальнейшем развивается хроническая надпочечниковая недостаточность.

Родовая травма центральной и периферической нервной системы является наиболее тяжелой и опасной для жизни ребенка. Она объединяет различные по этиологии, патогенезу, локализации и степени тяжести патологические изменения нервной системы, возникающие в результате воздействия на плод в родах механических факторов. К ним относят внутрочерепные кровоизлияния, травмы спинного мозга и периферической нервной системы вследствие различной акушерской патологии, а также механическое повреждение головного мозга, развивающееся в результате сдавления черепа костями таза матери при прохождении плода по родовому каналу. Родовая травма нервной системы в большинстве случаев возникает на фоне хронической гипоксии плода, обусловленной неблагоприятным течением беременности (токсикозы, угроза выкидыша, инфекционные, эндокринные и сердечно-сосудистые заболевания, профессиональные вредности и др.).

Различают четыре основных типа внутрочерепных кровоизлияний у новорожденных: субдуральные, первичные субарахноидальные, интра- и перивентрикулярные, внутримозжечковые. В их патогенезе основную роль играют травма и гипоксия. Различные типы внутрочерепных кровоизлияний, как и основные патогенетические механизмы их развития, могут сочетаться у одного ребенка, но в клиническом симптомокомплексе всегда доминирует один из них и клиническая симптоматика зависит, соответственно, не только от нарушения мозгового кровообращения, но и от его локализации, а также от степени тяжести механического повреждения головного мозга.

Субдуральные кровоизлияния в зависимости от локализации подразделяются на тенториальные кровоизлияния с повреждением прямого и поперечного синусов вены Галена или мелких инфратенториальных вен; затылочный остеодиастаз – разрыв затылочного синуса; разрыв серповидного отростка твердой мозговой оболочки с повреждением нижнего сагиттального синуса; разрыв соединительных поверхностных церебральных вен. Субдуральные гематомы могут быть одно- или двусторонними, возможно их сочетание с паренхиматозными кровоизлияниями, возникшими в результате гипоксии.

Разрыв и надрыв мозжечкового намета, разрыв серповидного отростка с повреждением нижнего сагиттального синуса сопровождаются массивным кровоизлиянием и характеризуются острым течением с быстрым развитием симптомов сдавления верхних отделов ствола мозга. Если гематома нарастает, появляются симптомы сдавления и нижних отделов ствола мозга. При подостром течении патологического процесса (гематома и разрывы меньших размеров) неврологические

нарушения возникают в конце 1-х суток жизни или через несколько дней после рождения и сохраняются на протяжении нескольких минут или часов. Летальный исход, как правило, наступает в первые дни жизни ребенка от сдавления жизненно важных центров ствола мозга.

Конвекситальные субдуральные гематомы, обусловленные разрывом поверхностных церебральных вен, отличаются минимальными клиническими симптомами или их отсутствием и выявляются только при инструментальном обследовании ребенка. Диагноз субдуральной гематомы устанавливают на основании клинического наблюдения и инструментального обследования. Люмбальная пункция в этих случаях нежелательна, так как она может спровоцировать вклинение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

При односторонней гематоме с признаками смещения полушарий головного мозга, массивных гематомах с хроническим течением необходима субдуральная пункция для эвакуации излившейся крови и снижения внутричерепного давления.

Первичные субарахноидальные кровоизлияния наблюдаются наиболее часто. Возникают при повреждении сосудов различного калибра внутри субарахноидального пространства, мелких вен лептоменингеальных сплетений или соединительных вен субарахноидального пространства. Их называют первичными в отличие от вторичных субарахноидальных кровоизлияний, при которых кровь попадает в субарахноидальное пространство в результате интра- и перивентрикулярных кровоизлияний, разрыва аневризмы. Из-за обширных кровоизлияний вся поверхность головного мозга как бы покрыта красной шапкой.

При массивных кровоизлияниях в вещество головного мозга дети рождаются в состоянии асфиксии. У них наблюдаются беспокойство, нарушение сна, общая гиперестезия, ригидность мышц затылка. На 3–4-й день жизни иногда отмечают синдром Арлекина, проявляющийся изменением окраски половины тела новорожденного от розового до светло-красного цвета; другая половина бывает бледнее, чем в норме. Отчетливо этот синдром выявляется при положении ребенка на боку. Изменение окраски тела может наблюдаться в течение 30 с – 20 мин, в этот период самочувствие ребенка не нарушается. Синдром Арлекина рассматривают как патогномичный признак черепно-мозговой травмы и асфиксии новорожденного.

Интравентрикулярные и перивентрикулярные кровоизлияния наиболее характерны для недоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1500 г. Морфологическая основа этих кровоизлияний – незрелое сосудистое сплетение, расположенное под эпендимой, выстилающей желудочки (герминальный матрикс). До 35-й недели беременности эта область богато васкуляризована, соединительнотканый каркас сосудов

недостаточно развит, поддерживающая строма имеет желатинообразную структуру. Это делает сосуды очень чувствительными к механическим воздействиям, изменениям внутрисосудистого и внутричерепного давления. Примерно у 80% детей перивентрикулярные кровоизлияния прорываются через эпендиму в желудочковую систему головного мозга и кровь распространяется из желудочков через отверстия Мажанди и Лушки в цистерны задней черепной ямы. Наиболее характерна локализация сгустка крови в области большой затылочной цистерны. В этих случаях может развиваться облитерирующий арахноидит задней черепной ямы, вызывающий обструкцию ликвороциркуляции. Интравентрикулярное кровоизлияние может захватывать также перивентрикулярное белое вещество головного мозга, сочетаться с церебральными венозными инфарктами, причиной которых является сдавление путей венозного оттока расширенными желудочками головного мозга. Иногда сгустки крови располагаются в III и IV желудочках. Кровоизлияние в герминальный матрикс также приводит к деструктивным изменениям с последующим образованием кист, которые формируются чаще всего в перивентрикулярном белом веществе головного мозга – перивентрикулярная кистозная лейкомаляция. Летальность среди новорожденных с интра- и перивентрикулярными кровоизлияниями составляет 22–55%. Выжившие дети образуют группу высокого риска развития таких осложнений, как гидроцефалия, задержка психомоторного развития, детский церебральный паралич. Благоприятный прогноз предполагают при легких кровоизлияниях у 80% больных, при кровоизлияниях средней тяжести – у 50%, при тяжелых – у 10–12% детей. Самыми высокими, но не абсолютными критериями неблагоприятного прогноза для детей с интра- и перивентрикулярными кровоизлияниями являются следующие особенности острого периода: обширные гематомы, захватывающие паренхиму головного мозга; молниеносное начало клинических проявлений с взрыванием большого родничка, судорогами, остановкой дыхания; постгеморрагическая гидроцефалия, которая спонтанно не стабилизируется; одновременное гипоксическое поражение головного мозга.

Кровоизлияния в мозжечок возникают в результате массивных супратенториальных внутрижелудочковых кровоизлияний у доношенных детей и кровоизлияний в зародышевый матрикс у недоношенных. Патогенетические механизмы включают сочетание родовой травмы и асфиксии. Клинически характеризуются быстрым прогрессирующим течением.

Травма спинного мозга – результат воздействия механических факторов (избыточная тракция или ротация) при патологическом течении родов, приводящих к кровоизлиянию, растяжению, сдавлению и разрывам спинного мозга на различных уровнях. Позвоночник и его связочный аппарат у новорожденных более растяжимы, чем спинной мозг.

Сверху спинной мозг фиксирован в области большого затылочного отверстия, снизу – конским хвостом. Поэтому повреждения чаще всего обнаруживают в нижнешейном и верхнегрудном отделах, т.е. в местах наибольшей подвижности и прикрепления спинного мозга. Чрезмерное растяжение позвоночника может привести к опусканию ствола мозга и его вклинению в большое затылочное отверстие. Спинной мозг при родовой травме может быть разорван, а позвоночник цел и при рентгенологическом обследовании патология не обнаруживается.

Нейроморфологические изменения в остром периоде сводятся преимущественно к эпидуральным и интраспинальным кровоизлияниям, очень редко наблюдаются повреждения позвоночника – это могут быть переломы, смещения или отрывы эпифизов позвонков. В дальнейшем формируются фиброзные спайки между оболочками и спинным мозгом, фокальные зоны некроза с образованием кистозных полостей, нарушение архитектоники спинного мозга. Неврологические нарушения в конечностях зависят от уровня поражения. При легкой спинальной травме наблюдается преходящая неврологическая симптоматика, обусловленная гемодинамическими расстройствами, отеком, а также изменением мышечного тонуса, двигательных и рефлекторных реакций.

Травма периферической нервной системы включает травму корешков, сплетений, периферических нервов и черепных нервов. Наиболее часто наблюдается травма плечевого сплетения, диафрагмального, лицевого и срединного нервов. Остальные варианты травматических повреждений периферической нервной системы встречаются реже.

Парез плечевого сплетения возникает в результате травмы корешков C_V – Th_I . Частота его составляет от 0,5 до 2 случаев на 1000 живых новорожденных. Травма плечевого сплетения (акушерский парез) отмечается преимущественно у детей с большой массой тела, рожденных в ягодичном или ножном предлежании. Основной причиной травмы являются акушерские пособия, оказываемые при запрокидывании верхних конечностей плода, затрудненном выведении плечиков и головки. Тракция и ротация головки при фиксированных плечиках и, наоборот, тракция и ротация плечиков при фиксированной головке приводят к натяжению корешков нижнешейных и верхнегрудных сегментов спинного мозга над поперечными отростками позвонков. В абсолютном большинстве случаев акушерские парезы возникают на фоне асфиксии плода.

При микроскопическом исследовании обнаруживают перинеуральные геморагии, мелкоточечные кровоизлияния в нервные стволы, корешки; в тяжелых случаях – разрыв нервов, образующих плечевое сплетение, отрыв корешков от спинного мозга, повреждение вещества спинного мозга.

В зависимости от локализации повреждения парезы плечевого сплетения подразделяют на верхний (проксимальный), нижний (дистальный) и тотальный типы. Верхний тип акушерского пареза (Дюшенна – Эрба) возникает в результате повреждения верхнего плечевого пучка плечевого сплетения или шейных корешков, берущих начало из сегментов C_V-C_{VI} спинного мозга. Спонтанные движения затруднены или отсутствуют в плечевом и локтевом суставах, ограничены тыльное сгибание кисти и движения в пальцах; отмечается мышечная гипотония, отсутствует рефлекс двуглавой мышцы плеча. Этот тип пареза может сочетаться с травмой диафрагмального и добавочного нервов.

Нижний тип акушерского пареза (Дежерина – Клюмпке) возникает в результате поражения среднего и нижнего первичных пучков плечевого сплетения или корешков, берущих начало от $C_{VII}-Th_I$ сегментов спинного мозга. В результате пареза сгибателей предплечья, кисти и пальцев нарушается функция дистального отдела руки. Отмечается мышечная гипотония; движения в локтевом, лучезапястном суставах и пальцах резко ограничены; кисть свисает или находится в положении так называемой когтистой лапы. В плечевом суставе движения сохранены.

Тотальный тип акушерского пареза обусловлен повреждением нервных волокон, берущих начало от C_V-Th_I сегментов спинного мозга. Мышечная гипотония резко выражена во всех группах мышц. Рука ребенка пассивно свисает вдоль туловища, ее легко можно обвить вокруг шеи – симптом шарфа. Спонтанные движения отсутствуют или незначительны. К концу периода новорожденности, как правило, развивается атрофия мышц.

Акушерские парезы чаще бывают односторонними, но могут быть и двусторонними. При тяжелых парезах наряду с травмой нервов плечевого сплетения и образующих их корешков в патологический процесс вовлекаются и соответствующие сегменты спинного мозга.

Парез диафрагмы (синдром Кофферата) – ограничение функции диафрагмы в результате поражения корешков $C_{III}-C_V$ диафрагмального нерва при чрезмерной боковой тракции в родах. Парез диафрагмы может быть одним из симптомов врожденной миотонической дистрофии. У 80% больных поражается правая сторона, двустороннее поражение составляет менее 10%. Парез диафрагмы не всегда выражен клинически и часто обнаруживается лишь при рентгеноскопии грудной клетки. Купол диафрагмы на стороне пареза стоит высоко и малоподвижен, что у новорожденных может способствовать развитию пневмонии. Парез диафрагмы часто сочетается с травмой плечевого сплетения.

Парез лицевого нерва – травматическое повреждение в родах ствола и (или) ветвей лицевого нерва. Возникает в результате сжатия лицевого нерва промонториумом крестца, акушерскими щипцами, при перело-

мах височной кости. В остром периоде обнаруживают отек и кровоизлияние в оболочки лицевого нерва.

Клиническая картина характеризуется асимметрией лица, особенно при крике. Угол рта опущен по отношению к другому, рот сдвинут в здоровую сторону. Грубый периферический парез лицевого нерва может затруднять процесс сосания.

Травма глоточного нерва наблюдается при неправильном внутриутробном положении плода, когда головка слегка ротирована и наклонена в сторону. В результате при поражении верхней ветви глоточного нерва нарушается глотание, а при поражении нижней возвратной ветви – смыкание голосовых связок, что приводит к диспноэ. Ротация головки обуславливает прижатие лица к стенкам таза роженицы, поэтому с противоположной стороны может травмироваться лицевой нерв. Если выражено боковое сгибание шеи, то может наблюдаться поражение диафрагмального нерва и соответственно возникает парез диафрагмы.

Травма лучевого нерва происходит при переломе плеча со сдавлением нерва. Это может быть вызвано неправильным внутриутробным положением плода, а также тяжелым течением родов. Дифференциальный диагноз проводят с травмой нижних отделов плечевого сплетения, однако при поражении лучевого нерва сохранен хватательный рефлекс и функция других мелких мышц кисти. Прогноз благоприятный, в большинстве случаев функция кисти быстро восстанавливается.

Травма пояснично-крестцового сплетения возникает в результате поражения корешков $L_{II}-L_{IV}$ и $L_{IV}-S_{III}$ при тракции в чисто ягодичном предлежании; встречается редко. Характерен тотальный парез нижней конечности; особенно нарушено разгибание в колене, отсутствует коленный рефлекс.

Признаком прижизненности родовой травмы является наличие кровоизлияния в ее зоне. Но это не всегда соответствует тому, что оно произошло при жизни. Плод, погибший внутриутробно, продолжает испытывать воздействие родовых сил и это может способствовать его дальнейшей травматизации.

21.3.5. Геморрагическая болезнь новорожденных

Развитию *геморрагической болезни новорожденных* способствуют недоношенность, болезни матери и прием ею во время беременности препаратов, вызывающих К-гиповитаминоз; гипоксия плода и новорожденного; энтеропатия и назначение антибиотиков при пневмонии, сепсисе и других заболеваниях.

Для геморрагической болезни новорожденных характерно появление признаков кровоточивости в промежутке 2–5-й день жизни. Чаще всего это желудочно-кишечные, реже – пупочные и носовые кровоте-

ния, множественные кровоизлияния в кожу и подкожную клетчатку, внутренние органы. При неадекватной терапии летальность может достигать 30% за счет катастрофически быстрого развития заболевания: больные умирают в первые 2–3 дня после начала геморрагических явлений, а некоторые – в течение нескольких часов. Смертельный исход связан с острой кровопотерей, кровоизлиянием в головной мозг, надпочечники или полиорганной недостаточностью, обусловленной множественными геморрагиями во внутренние органы.

21.4. Детские инфекции

21.4.1. Корь

Корь – острая вирусная болезнь, характеризующаяся лихорадкой, общей интоксикацией, энантемой, макулопапулезной сыпью, поражением конъюнктив и верхних отделов респираторного тракта.

Этиология и патогенез. Возбудитель кори (*Polinosa morbillarum*) относится к парамиксовирусам (семейство *Paramyxoviridae*, род *Morbillivirus*). Морфологически вирус кори сходен с другими парамиксовирусами, диаметр его вириона – 120–250 нм. Оболочка содержит три слоя – белковую мембрану, липидный слой и наружные гликопротеидные выступы. Содержит РНК, обладает гемагглютинирующей и гемолизирующей активностью.

Источником инфекции является только больной человек, который выделяет вирус кори во внешнюю среду с последних 2 дней инкубационного периода до 4-го дня после высыпания. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем. Лица, не болевшие корью и непривитые против нее, остаются высоковосприимчивыми к кори в течение всей жизни и могут заболеть в любом возрасте. Через 10–15 лет после иммунизации отмечается значительное снижение иммунитета.

Воротами инфекции служит слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Вирус размножается в эпителии респираторного тракта, а также в других эпителиальных клетках. Возбудитель гематогенно разносится по всему организму, фиксируется в органах ретикулоэндотелиальной системы, где размножается и накапливается. В конце инкубационного периода наблюдается вторая, более напряженная волна вирусемии. Возбудитель обладает выраженной эпителиотропностью и поражает кожные покровы, конъюнктиву, слизистые оболочки респираторного тракта и ротовой полости. Вирус можно обнаружить также в слизистой оболочке трахеи, бронхов, иногда в моче. В отдельных случаях вирус может заноситься в головной мозг, обуславливая развитие специфического коревого энцефалита. В гиперплазированных лим-

фоидных тканях, в частности в лимфатических узлах, миндалинах, селезенке, вилочковой железе, можно обнаружить гигантские ретикуло-эндотелиоциты (клетки Уортина – Финкельдея). Эпителий дыхательных путей может некротизироваться, что способствует наслоению вторичной бактериальной инфекции. С 3-го дня высыпания вирусемия резко снижается, а с 4-го дня вирус обычно не определяется. С этого времени в крови начинают обнаруживаться вируснейтрализующие антитела.

При кори развивается специфическая аллергическая перестройка организма, сохраняющаяся длительное время. Имеются данные о связи вируса кори с так называемыми медленными инфекциями, протекающими с дегенеративными процессами в ЦНС (хронический энцефалит, подострый склерозирующий панэнцефалит). Корь приводит к состоянию анергии, что проявляется в исчезновении аллергических реакций у инфицированных лиц. Иммунодепрессия сохраняется несколько месяцев. Инкубационный период длится 9–11 дней.

Патологическая анатомия. Начальный, или продромальный, период характеризуется появлением коревой энантемы в виде мелких красных пятен, расположенных на слизистой оболочке щек, мягкого и твердого нёба (пятна Бельского – Филатова – Коплика). Они представляют собой мелкие белесоватые, слегка возвышающиеся над уровнем слизистой оболочки пятнышки, окруженные узкой красноватой каемкой, и прочно сидят на слизистой оболочке. По внешнему виду напоминают манную крупу или отруби. С появлением экзантемы они исчезают.

Коревая экзантема характеризуется этапностью высыпания: в 1-й день элементы сыпи появляются на лице, шее; на 2-й день – на туловище, руках и бедрах; на 3-й день сыпь захватывает голени и стопы, а на лице начинает бледнеть. Наиболее густо элементы сыпи расположены на лице, шее и верхней части туловища. Высыпания состоят из небольших папул (около 2 мм), окружены пятном неправильной формы диаметром более 10 мм. Элементы сыпи склонны к слиянию, образуя сложные фигуры с фестончатыми краями. Однако даже при самой густой сыпи можно обнаружить участки совершенно нормальной кожи. В некоторых случаях на фоне коревой экзантемы можно заметить кровоизлияния (петехии). Через 3–4 дня элементы сыпи бледнеют, на их месте остаются буроватые пятна – пигментация, особенно выраженная и длительная при наличии геморрагических превращений сыпи. На месте сыпи на лице и туловище в дальнейшем наблюдается отрубевидное шелушение.

Болезнь характеризуется выраженным конъюнктивитом, который является обязательным проявлением кори. Иногда при этом отмечается гнойное отделяемое, склеивающее ресницы по утрам. У некоторых больных помимо конъюнктивы может поражаться и роговица. Периферические лимфатические узлы (заднешейные, затылочные, подмышечные) увеличены.

Митигированная корь – у детей, которым во время инкубационного периода профилактически вводили иммуноглобулин или делали переливание крови и плазмы, протекает легко. Митигированная корь отличается инкубационным периодом до 21 дня, обычно отмечается субфебрильная температура, катаральные явления со стороны дыхательных путей выражены слабо, пятен Бельского – Филатова – Коплика нет и также нет характерной для кори этапности. Сыпь представлена единичными элементами. Осложнений митигированная корь не дает.

О с л о ж н е н и я. Поражение вирусом кори слизистой оболочки респираторного тракта может приводить к развитию бронхита, ложного крупа, бронхиолита, а также обусловить наиболее частое осложнение кори – пневмонию. По генезу она вирусно-бактериальная. Большую роль играет наслонившаяся вторичная бактериальная микрофлора.

В некоторых случаях в развитии пневмонии основную роль играет вирус, который вызывает интерстициальную гигантоклеточную пневмонию. Такая пневмония чаще всего развивается у лиц с иммунодефицитами, протекает тяжело, в легких выявляются инфильтративные изменения, в мокроте можно обнаружить многоядерные гигантские клетки.

Кератоконъюнктивит является осложнением, которое иногда может привести к слепоте. К редким осложнениям относятся миокардит, гепатит, гломерулонефрит. При вторичной бактериальной пневмонии может развиваться абсцесс легкого.

Тяжелым осложнением является энцефалит или менингоэнцефалит, который наблюдается у 1 на 1000 больных корью и чаще развивается через неделю после появления экзантемы, реже – через 2–3 недели.

21.4.2. Ветряная оспа

Ветряная оспа (*varicella*, англ. – *chicken-pox*, нем. – *Windpocken*, фр. – *petiteverole volante*) – острое вирусное заболевание, характеризующееся везикулезной экзантемой на коже и слизистых оболочках, умеренно выраженной общей интоксикацией.

Этиология и патогенез. Ветряная оспа и опоясывающий лишай вызываются одним и тем же вирусом, относящимся к семейству вирусов герпеса. Вирус содержит ДНК, размеры нуклеокапсида – 150–200 нм. Имеет липидную оболочку. Заболевание относится к антропонозам. Единственным резервуаром инфекции является человек. Болезнь чрезвычайно контагиозная. Передается воздушно-капельным путем. Свыше 90% людей восприимчивы к ветряной оспе, которая широко распространена во всех странах мира. Заболевание переносят преимущественно в детском возрасте (5–9 лет). Больные ветряной оспой могут стать источником инфекции за 48 ч до появления сыпи и сохраняют эту способность до подсыхания корок.

Воротами инфекции являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Выраженных изменений в области ворот инфекции не отмечается. Вероятно, здесь происходит репликация и первичное накопление вируса, затем он по лимфатическим путям проникает в кровь. Вирусемия доказана выделением вируса из крови, а также генерализованной по всему телу экзантемой. Возбудитель ветряной оспы находится в содержимом пузырьков. После стихания острых проявлений первичной инфекции вирус длительно сохраняется в организме в виде латентной инфекции. Предполагают, что вирус накапливается в задних корешках спинного мозга и спинномозговых ганглиях, где и сохраняется в латентном состоянии. После первичной инфекции возникает стойкий (нестерильный) иммунитет, повторных заболеваний не наблюдается. Инкубационный период составляет 10–21 день.

Патологическая анатомия. Характерным проявлением болезни является везикулярная сыпь, первые элементы которой могут появиться на любом участке кожи: животе, бедрах, плечах, груди, а также на лице и голове. В отличие от натуральной оспы, лицо поражается позже туловища и конечностей и сыпь здесь менее выражена. Элементы сыпи появляются с интервалами в 24–48 ч. Новые элементы возникают между старыми и общее число их увеличивается. Микроскопически процесс образования сыпи начинается с баллонной дистрофии клеток шиповатого слоя эпидермиса, гибель которых заканчивается образованием пузырьков, заполненных серозной жидкостью.

Отмечена динамика развития отдельных элементов сыпи. Вначале появляется пятно округлой или овальной формы диаметром от 5 до 10 мм, затем, чаще в центре пятна, возникает папула, которая превращается в везикулу, заполненную прозрачным содержимым. Образовавшиеся пузырьки имеют различную форму (округлые, куполообразные, продолговатые). Размеры пузырьков – от булавочной головки до 8–10 мм. Пузырьки довольно мягки на ощупь. В течение 1–2 суток везикула подсыхает и образуется поверхностная корочка, которая быстро отпадает. Иногда содержимое пузырька мутнеет; образуется пустула, формируется и понемногу сморщивается светло-коричневая корочка, которая к 6–8-му дню отпадает, не оставляя после себя рубцов. Но иногда остаются небольшие рубцы, которые чаще исчезают, лишь в некоторых случаях сохраняются стойкие рубцы, заметные в течение нескольких лет. Элементы сыпи не всегда прорывают весь цикл развития. Иногда на стадии пятна начинается обратное развитие, иногда успевает образоваться папула, но без образования везикулы элементы сыпи исчезают. Интервал между первым и последним высыпанием обычно равняется 8 дням. Общее количество элементов сыпи у отдельных больных существенно различается, чаще колеблется от 20 до 70

элементов (минимум 10 элементов и максимум 800 элементов сыпи). Время от появления первых элементов сыпи и до отпадения корочек обычно составляет 2–3 недели.

Сыпь может появляться не только на коже, но и на слизистых оболочках (энантема) в те же сроки, что и экзантема, но наблюдается лишь у 20–30% больных. Энантема располагается на твердом нёбе, слизистых оболочках щек, деснах, языке, на задней стенке глотки, а у девочек даже на слизистых оболочках половых органов. Ветряночные пузырьки напоминают герпес или афты, однако пузырьки быстро повреждаются и образуются небольшие поверхностные язвочки (эрозии).

При генерализации инфекции мелкие очаги коагуляционного некроза появляются во внутренних органах. По периферии таких очагов обнаруживаются вирусные включения, перифокальная клеточная реакция и кровоизлияния.

О с л о ж н е н и я. Ветряная оспа считается доброкачественным заболеванием, однако в ряде случаев (примерно у 5% больных) могут возникать тяжелые осложнения: обычно со стороны кожи в виде нагноения, абсцессов, геморрагического и даже гангренозного воспаления. В результате наслоения вторичной инфекции (чаще стафилококк) может развиваться сепсис. Тяжело протекает и не поддается антибиотикотерапии так называемая ветряночная (вирусная) пневмония. К другим осложнениям относятся энцефалит, миокардит, кератит, нефрит, артрит, гепатит, но наблюдаются они редко.

Если беременная женщина за 4–5 дней до родов заболевает ветряной оспой, у детей может развиваться врожденная ветряная оспа. Нередко врожденная ветряная оспа протекает тяжело, сопровождается развитием обширной бронхопневмонии, поносом, перфорацией тонкой кишки, а также поражением внутренних органов. Заболевание развивается чаще в период с 6-го по 11-й день после рождения. Вероятность заболевания детей равняется 17% и летального исхода – 31% от числа заболевших.

Длительная персистенция вируса в виде латентной инфекции, при активизации чаще после 60 лет протекает в виде опоясывающего лишая. При этом процесс может захватывать не только кожу, но ЦНС и внутренние органы. Активизация происходит при ослаблении иммунной системы.

21.4.3. Коклюш

Коклюш (фр. – *coqueluche*, лат. – *pertussis*) – острая антропонозная воздушно-капельная бактериальная инфекция, характеризующаяся поражением дыхательных путей, наиболее типичным признаком которой является приступообразный спазматический кашель.

Этиология и патогенез. Вызывается бактериями Борде – Жангу (по имени впервые описавших ее в 1906 г. бельгийского ученого Ж. Борде и французского О. Жангу). Врожденный иммунитет, обусловленный материнскими антителами, не развивается. Это опасное инфекционное заболевание дыхательных путей, особенно для детей младше 2 лет. Чаще заболевают дети дошкольного возраста. Вероятность заражения при контакте составляет 90%. Заражение осуществляется воздушно-капельным путем. Размножение бактерий происходит в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, в которой эндотоксин возбудителя вызывает раздражение нервных рецепторов гортани с формированием стойкого очага раздражения. Даже незначительный раздражитель может вызвать приступ спастического кашля со спазмом гортани и бронхов. Приступы кашля вызывают застой в системе верхней полой вены и развитие гипоксии. Особенно тяжело болезнь протекает у грудных детей у которых эквивалентом спастического кашля являются приступы апноэ с потерей сознания и асфиксией. Инкубационный период длится от 7 до 14 дней. Большой заразен с 1-го до 25-го дня заболевания. Длительность заразного периода может сократиться при своевременном проведении антибактериальной терапии. Длительность болезни составляет 1,5–3 месяца.

Патологическая анатомия. В случаях смерти во время приступа на аутопсии обнаруживаются кровоизлияния в конъюнктиве, в слизистых оболочках полости рта, плевральных листках, перикарде, коже лица. Выражена гиперемия слизистой оболочки верхних дыхательных путей, которая покрыта слизью. Легкие вздуты с признаками интерстициальной эмфиземы, пузырьки которой макроскопически определяются в виде цепочек под плеврой. Иногда развивается спонтанный пневмоторакс. Воздух может распространяться на клетчатку средостения, шеи и туловища. Характерный признак коклюша – разрыв и появление язвочек на уздечке языка вследствие его трения о передние зубы во время приступов кашля.

При микроскопическом исследовании в гортани, трахее и бронхах обнаруживается серозное катаральное воспаление с гиперсекрецией слизи и лимфогистиоцитарной инфильтрацией. В легких – признаки эмфиземы, чередующейся с участками ателектазов, спазм мелких бронхов. У грудных детей возможно развитие коклюшной пневмонии, в очагах которой в серозно-гнойном экссудате обнаруживается большое количество палочек возбудителя. В головном мозге – выраженные циркуляторные нарушения, особенно в области ретикулярной формации и ядрах дна IV желудочка.

О с л о ж н е н и я. Панбронхит, перибронхиальная пневмония вследствие присоединения вторичной инфекции. Смертельный исход наступает у грудных детей преимущественно от асфиксии и пневмонии. В настоящее время встречается редко.

21.4.4. Дифтерия

Дифтерия – острое инфекционное заболевание, характеризующееся токсическим поражением организма, преимущественно сердечно-сосудистой и нервной систем, а также местной реакцией в виде фибринозного воспаления.

Этиология и патогенез. Возбудителем дифтерии являются токсигенные штаммы дифтерийных микробов (*Corynebacterium diphtheriae*). Они представляют собой палочки, морфологический признак которых – колбовидные утолщения на концах и расположение особей микробов друг к другу под углом в виде римской цифры V. Коринебактерии дифтерии в процессе жизнедеятельности выделяют экзотоксин, нейраминидазу, а также ряд продуктов, обладающих биохимической активностью. Синтез дифтерийного токсина микробными клетками детерминирован специальным геном *tox*, локализуемым в ДНК лизогенного фага. Источником инфекции при дифтерии являются люди – больные или здоровые носители токсигенных дифтерийных микробов. Наибольшую эпидемическую опасность представляют больные дифтерией зева, носа и гортани, активно выделяющие возбудителей заболевания во внешнюю среду с выдыхаемым воздухом.

Входными воротами для возбудителей дифтерии может быть слизистая оболочка ротоглотки, намного реже – гортани, носа, конъюнктив, половых органов, раневая поверхность, кожа и др. Возбудитель фиксируется на клетках тканей, размножается и продуцирует экзотоксин, оказывающий местное и общее воздействие, обуславливающее практически все проявления патологического процесса. Микробные клетки за пределы тканей, являющихся воротами инфекции, как правило, не распространяются.

Дифтерийный экзотоксин содержит гиалуронидазу, которая разрушает гиалуроновую кислоту капилляров и повышает их проницаемость, и некротоксин, вызывающий некроз эпителия в области ворот инфекции с выделением из эпителиальных клеток тромбокиназы. Последняя способствует превращению фибриногена в фибрин и образованию на поверхности пораженных тканей фибринозной пленки. Основной компонент дифтерийного токсина способен вытеснять из клеточных структур цитохром Б и блокировать в них процессы клеточного дыхания и синтеза белковых молекул.

Нёбные миндалины, в отличие от других органов, покрыты многослойным эпителием. В результате образующаяся при дифтерии фибриновая пленка проникает глубоко внутрь эпителиального покрова и плотно спаяна с тканями. Наиболее чувствительными к этим изменениям являются миокард, капилляры и нервные клетки. В кардиомиоцитах разви-

ваются явления миокардиодистрофии с последующим их некрозом, миолизом и развитием инфекционно-токсического миокардита. Поражение капилляров при дифтерии сопровождается инфекционно-токсическим шоком. Повреждение нервных клеток приводит к дистрофическим изменениям шванновских клеток и демиелинизации нервных волокон. Наряду с отмеченным, общее действие дифтерийного токсина приводит к общей интоксикации.

Патологическая анатомия. Различают дифтерию зева (92%), гортани (1%), носа (0,5%), глаз (0,3%), половых органов, кожи, раны и др. Независимо от локализации патологического процесса она протекает в атипичной (катаральной) или в типичной (фибринозной) формах.

Типичная дифтерия, в свою очередь, бывает локализованной, распространенной и токсической. Исключением является дифтерия гортани, которая протекает только в локализованной или распространенной формах.

Типичные формы *дифтерии зева* независимо от тяжести течения патологического процесса характеризуются рядом общих признаков. Местный воспалительный процесс сопровождается гиперемией, отеком пораженных тканей и наличием на них пленчатого фибринозного налета, который выступает над поверхностью тканей. В первые 2–3 дня заболевания пленка имеет белый цвет, а затем – серый или желтовато-серый, плотно спаяна с тканями. Она снимается с трудом, после чего на этом месте остается кровоточащий дефект ткани. Иногда пленка имеет вид отдельных островков диаметром до 5 мм.

При *распространенной форме дифтерии зева* отек и фибринозная пленка распространяются с миндалин на нёбные дужки, язычок, мягкое нёбо. Увеличиваются углочелюстные лимфатические узлы.

Токсическая дифтерия зева всегда имеет тяжелое течение. Она сопровождается гиперемией и резко выраженным отеком миндалин, которые полностью закрывают зев и покрыты толстой фибринозной пленкой, распространяющейся на окружающие ткани. Углочелюстные лимфатические узлы увеличены до 3,5–4,0 см в диаметре. Вокруг них отмечается отек подкожной клетчатки, распространяющийся на другие области шеи, а иногда и на грудную клетку.

Токсическая дифтерия, как правило, характеризуется быстрым прогрессированием общих и местных проявлений инфекционного процесса. Она сопровождается распространением отека из миндалин на мягкое, твердое нёбо, а нередко и на ткани носоглотки. Затрудняется носовое дыхание и больные вынуждены дышать через рот. Голос часто приобретает гнусавый оттенок. В этих случаях налет на миндалинах нередко пропитывается кровью и приобретает коричневую окраску. Классическим признаком токсической дифтерии зева является отек

подкожной клетчатки шеи. При субтоксической форме заболевания он односторонний, а при токсической – двусторонний. При токсической дифтерии I степени он распространяется до середины шеи, II степени – до ключиц и III степени – опускается на грудную клетку. В результате шея приобретает вид короткой и толстой. Исчезают подчелюстная, при токсической II степени – надключичная, а при токсической III степени – также и подключичная ямки. В результате отека подкожной клетчатки шеи кожа на ней приобретает студнеобразную консистенцию (выявляется посредством постукивания по ней пальцем).

При *дифтерии гортани и верхних дыхательных путей* образующаяся фибриновая пленка слабо связана с поверхностью слизистой оболочки и фибринозное воспаление этой локализации носит крупозный характер. Отсутствие клетчатки в гортани ограничивает резорбцию дифтерийного токсина и не способствует развитию лихорадки и интоксикации. Отторжение фибриновых пленок приводит к асфиксии («истинный круп»). Распространение инфекционного процесса на бронхи, а нередко и на бронхиолы (распространенная дифтерия гортани) заканчивается острой дыхательной недостаточностью. Развивающаяся асфиксия также обусловлена рефлекторным спазмом гортани, вызванным воспалительным процессом.

При *дифтерии носа* первоначально поражается лишь один из носовых ходов. Из него появляется серозно-гнойное или кровянисто-гнойное отделяемое. Вскоре поражается и второй носовой ход. На крыльях носа отмечаются участки мокнутия и корочки. Сухие корочки без воспалительной реакции возникают на щеках, лбу и подбородке. При катаральном характере поражения риноскопия выявляет разрыхление, эрозии и кровоточивость слизистой оболочки носа. При локализованной форме заболевания на переднем и среднем отделах нижних носовых раковин видны пленчатые налеты. При распространении дифтерии носа в патологический процесс вовлекаются придаточные пазухи. При токсической дифтерии носа наблюдается отек подкожной клетчатки щек и шеи.

Катаральная форма *дифтерии глаза* характеризуется теми же признаками, что и банальный конъюнктивит – умеренная гиперемия и отек конъюнктивы века, небольшое количество серозно-гнойного отделяемого из конъюнктивального мешка, а также безуспешность неспецифических терапевтических мероприятий. Пленчатая дифтерия глаза отличается от катаральной выраженным отеком век, наличием на их конъюнктиве трудно снимаемых пленок серовато-белого цвета. Токсическая дифтерия глаза, наряду с отмеченным, сопровождается также и отеком околоорбитальной клетчатки.

Для **дифтерия раны** характерны длительное незаживление раневого процесса, гиперемия краев поврежденных тканей, наличие на них грязно-серого налета, плотная инфильтрация окружающей кожи.

Выделяющийся бактериями дифтерии экзотоксин оказывает повреждающее действие на внутренние органы. Особо чувствительными к дифтерийному токсину являются сердечно-сосудистая, нервная система, надпочечники, почки.

На 3–4-й сутки болезни может развиваться токсический дифтерийный миокардит, сопровождающийся сердечной недостаточностью (ранний паралич сердца). Сердце при этом увеличено в размерах (миогенная дилатация), дряблой консистенции. Миокард на разрезе пестрый. Микроскопически выявляются очаги некроза миокардиоцитов, инфильтрация межклеточной ткани нейтрофилами, лимфоцитами, плазматическими, гистиоцитами. В отдельных случаях преобладает альтеративный компонент, в других – продуктивно-экссудативный. Миокардит заканчивается очаговым кардиосклерозом.

В надпочечниках также развиваются альтеративные изменения, вплоть до некрозов. При двустороннем поражении может развиваться острая надпочечниковая недостаточность.

Экзотоксин оказывает выраженное повреждающее действие на периферические нервы, в которых развивается морфологическая картина паренхиматозного неврита в виде распада миелина, пролиферации шванновских клеток, инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками. Особенно страдает языкоглоточный (IX пара) и блуждающий (X пара) нервы, повреждение которых приводит к развитию позднего паралича сердца на 2–3-й неделе болезни.

В почках экзотоксин повреждает проксимальные канальцы, развивается острая тубулопатия типа некротического нефроза.

Смерть больных наступает от выраженной интоксикации, раннего или позднего паралича сердца, острой почечной и надпочечниковой недостаточности, присоединившейся вирусно-бактериальной пневмонии.

21.4.5. Скарлатина

Скарлатина – острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, явлениями острого тонзиллита и обильной точечной сыпью.

Этиология и патогенез. Возбудителями скарлатины являются токсигенные стрептококки группы А, т.е. штаммы микроорганизмов, способные продуцировать экзотоксин (токсин Дика, скарлатинозный токсин). Возбудители скарлатины содержат в клеточной мембране глюкуроновую и липотейхоевую кислоты, М-, Т- и R-протеины, липопр-

теиназу, групповой полисахарид, пептидогликан, а в процессе жизнедеятельности продуцируют стрептолизины-О и -S, глюконоидазу и некоторые другие вещества, способные оказывать биологическое действие на макроорганизм.

Источником инфекции чаще всего служат больные скарлатиной, реже – ангиной и носители токсигенных штаммов стрептококков (здоровые или реконвалесценты после стрептококковых заболеваний). Основным путем заражения является воздушно-капельный. Входными воротами служит слизистая оболочка ротоглотки (97%). Реже имеет место инфицирование путем контакта (через предметы быта, ухода, перевязочный материал) и с пищевыми продуктами или раневая (ожоговая) поверхность (2%), в отдельных случаях – легкие (1%).

При заражении через слизистую оболочки ротоглотки развивается фарингеальная, а при инфицировании через раневую поверхность и легкие – внеглоточная (экстрафарингеальная) формы скарлатины.

Инфицирование людей, не обладающих иммунитетом к эритрогенному токсину Дика, токсигенными штаммами стрептококков группы А ведет к развитию местных и общих явлений инфекционного процесса. Содержащаяся в оболочке стрептококков липотейхоевая кислота обеспечивает их фиксацию к лимфоидным клеткам. М-протеин подавляет функциональное состояние фагоцитов.

Токсин Дика состоит из двух фракций – термолабильной (эритрогенный токсин), способной оказывать токсическое влияние на организм людей, подавлять функциональное состояние ретикулоэндотелиальной системы, повышать проницаемость клеточных мембран, и термостабильной – обладающей аллергенными свойствами.

Продуцируемые в процессе жизнедеятельности стрептококков продукты обмена оказывают местное и общее воздействие. Местное действие проявляется в тканях, являющихся воротами инфекции, и характеризуется воспалительной реакцией, а общее – токсическим поражением ЦНС, сердечно-сосудистой и других систем организма. Инкубационный период при скарлатине продолжается от 1 до 12 суток (чаще всего 1–3 дня).

Скарлатиной, как правило, болеют один раз в жизни, чаще всего – в детском возрасте. Повторная скарлатина встречается в 2–4% случаев.

Патологическая анатомия. Клинико-морфологически различают фарингеальные и экстрафарингеальные формы скарлатины. Каждая из них может быть типичной и атипичной. При типичной скарлатине выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы инфекционного процесса. Тяжелая скарлатина, в свою очередь, может протекать с преобладанием токсического, септического или токсико-септического компонентов. Атипичная скарлатина протекает в субклинической (стертой) и рудиментарной формах.

Патологический процесс при скарлатине связан в основном со скарлатинозным токсином и проявляется развитием катарального тонзиллита и появлением через 6–12 ч с момента заболевания на коже больного (шея, верхняя часть туловища, проксимальные отделы конечностей) обильной точечной сыпи, сгущающейся в естественных складках кожи и отсутствующей в области носогубного треугольника. Сыпь сохраняется в течение 2–5 суток; состоит из множества сливающихся точечных элементов, расположенных на гиперемизованном фоне. Особенно выражена сыпь в естественных складках подмышечных областей и локтевых ямок (симптом Пастиа). Морфологически сыпь характеризуется острым воспалением верхних слоев дермы с резким расширением капилляров и последующим некрозом эпителия. Сыпь практически всегда сопровождается зудом и поэтому на коже больных часто имеются расчесы. На месте сыпи появляется шелушение кожи, интенсивность которого соответствует выраженности элементов сыпи. На туловище шелушение носит отрубевидный, а на ладонях, стопах и кончиках пальцев кистей и стоп – пластинчатый характер. Параллельно происходит увеличение и болезненность лимфатических узлов в области углов челюстей, набухание лимфоидных образований мягкого нёба. Они приобретают вид бугорков ярко-красного цвета размером 1–1,5 мм.

Постоянным признаком скарлатины является острый тонзиллит, который характеризуется гиперемией и отеком слизистой оболочки ротоглотки и миндалин. Во всех случаях заболевания миндалины выглядят гиперемизованными, отечными, содержащими на поверхности большое количество серозного экссудата. В большинстве случаев тонзиллит носит катаральный характер и более редко – гнойный. При тяжелом течении заболевания поражение миндалин сопровождается некротическими изменениями. У этих больных некротический процесс часто распространяется на прилегающие к миндалинам ткани. Практически при всех формах тонзиллита воспалительный процесс в ротоглотке носит однотипный характер. Он проявляется ярко-красной гиперемией тканей, очерченной мягким нёбом, которую обычно сравнивают с заревом и называют «пылающим зевом». Зернистость слизистой оболочки ротоглотки сохраняется более продолжительное время. С 3–4-го дня заболевания кончик языка очищается от налета и приобретает зернистую поверхность («малиновый» язык). Эти его изменения сохраняются в течение 7–10 дней.

Легкая форма скарлатины характеризуется незначительно выраженными признаками интоксикации и элементами сыпи, катаральным тонзиллитом и небольшой продолжительностью (4–5 суток) основных проявлений заболевания.

Среднетяжелая форма скарлатины сопровождается ярко выраженной экзантемой, катаральным или гнойным тонзиллитом, сохраняющимися в течение 6–8 суток.

Тяжелая токсическая скарлатина протекает с точечно-геморрагической экзантемой, катарально-гнойным тонзиллитом и частым развитием инфекционно-токсического шока.

Тяжелая септическая скарлатина отличается наличием некротического тонзиллита с распространением некротического процесса с миндалин на мягкое нёбо, слизистую оболочку ротоглотки и носоглотки, резко выраженного углочелюстного лимфаденита с частым вовлечением в патологический процесс окружающей клетчатки (периаденит) и возможностью нагноения пораженных лимфатических узлов (аденофлегмона).

При экстрафарингеальной скарлатине ткани ротоглотки и углочелюстных лимфатических узлов интактны. Однако при этом имеются лимфаденит регионарный к воротам инфекции и все остальные проявления, характерные для этого заболевания. Субклиническая (стертая) форма скарлатины диагностируется в случаях, когда отсутствуют или незначительно выражены отдельные типичные для нее проявления. Рудиментарная скарлатина протекает с незначительно выраженной и кратковременной (в течение 1–2 дней) симптоматикой заболевания.

Осложнения. Тяжелые осложнения скарлатины (стрептококковый сепсис, аденофлегмона и мастоидит) с момента применения в качестве этиотропного средства бензилпенициллина практически исчезли. В настоящее время встречаются лишь отит и синусит. Кроме них после перенесенного заболевания (2-й период болезни) могут возникать постстрептококковые болезни – инфекционно-аллергические (токсические) миокардиты и нефриты. Миокардит развивается в период ранней реконвалесценции. Гломерулонефрит при скарлатине развивается на 8–14-е сутки заболевания. В современных условиях он, как правило, протекает в латентной форме, характеризуясь лишь мочевым синдромом: умеренно выраженными протеинурией, лейкоцитурией, эритроцитурией и цилиндрурией.

21.4.6. Менингококковая инфекция

Менингококковая инфекция – острая инфекционная болезнь, вызываемая менингококком, с капельным (аэрозольным) механизмом передачи возбудителя; характеризующаяся поражением слизистой оболочки носоглотки (назофарингит), воспалением мягких мозговых оболочек (менингит) и генерализацией в форме септицемии (менингококкемия).

Этиология и патогенез. Возбудитель болезни – менингококк Вексельбаума (*Neisseria meningitidis*). Он представляет собой грамотрицательный диплококк, неподвижный, жгутиков и капсул не имеет, спор не образует. Менингококковая инфекция регистрируется во всех странах мира, во всех климатических зонах. Наиболее высокая заболеваемость – в странах Африки, особенно в Центральной и Западной (так называемый «менингитный пояс»). Доказано, что если количество носителей менингококка достигает в коллективе 20% и более, то появляются клинически манифестированные формы болезни.

Входными воротами инфекции служат слизистые оболочки носоглотки. Однако лишь в 10–15% случаев попадание менингококка на слизистую оболочку носа и глотки приводит к развитию воспаления (назофарингит, катаральный тонзиллит). Основной путь распространения возбудителя в организме – гематогенный. Бактериемия может быть транзиторной или длительной. В патогенезе менингококкемии ведущим является инфекционно-токсический шок. Он обусловлен массивной бактериемией с интенсивным распадом микробов и токсинемией. Эндотоксины, освобождающиеся из клеточных стенок менингококков, приводят к расстройствам гемодинамики, прежде всего – сосудов МЦР, ДВС-синдрому, глубоким метаболическим расстройствам (гипоксия, ацидоз, гипокалиемия и др.). Инкубационный период колеблется от 2 до 10 дней (чаще 4–6 дней).

Патологическая анатомия. *Острый менингококковый назофарингит* может быть самостоятельным клиническим проявлением менингококковой инфекции или продромальной стадией гнойного менингита. Назофарингит характеризуется катаральным воспалением с выраженной гиперемией и отечностью задней стенки глотки, гиперплазией лимфоидной ткани.

При проникновении менингококка в мозговые оболочки развивается патоморфологическая картина *менингита*. Воспалительный процесс затем может периваскулярно распространяться в вещество мозга, чаще ограничиваясь наружным слоем коры. Характер воспаления в первые часы серозный, затем – гнойный. Образование гноя в плотные массы происходит к 5–8-му дню, вследствие присоединения фибринозного экссудата. Локализация экссудата: на поверхности лобных и теменных долей в виде желтовато-зеленоватого «чепчика» или «шапочки», на основании головного мозга, на поверхности спинного мозга, во влагалищах начальных отрезков черепных нервов и спинномозговых корешков (невриты). При поражении эпендимы желудочков возникает эпендиматит. При нарушениях циркуляции ликвора экссудат может скапливаться в желудочках, что приводит (у маленьких детей) к гидроцефалии или пиоцефалии. Гнойный экссудат начинает рассасываться на 3-й не-

деле болезни. При наличии большого количества фибрина в экссудате последний может организовать и блокировать отток ликвора из вентрикулярной системы. Вследствие этого развивается обструктивная внутренняя гидроцефалия.

Менингококкемия характеризуется генерализованным поражением сосудов МЦР, сыпью, изменениями суставов, надпочечников, почек, сосудистой оболочки глаз. В первые часы болезни на коже нижних конечностей, туловища появляется скудная петехиальная сыпь с отдельными элементами звездчатого характера, выступающими над уровнем кожи. Затем геморрагические звездчатые элементы появляются на коже голеней, бедер, ягодиц, в паховых и подмышечных областях, на животе и груди. Элементы сыпи могут увеличиваться в размерах, достигая в диаметре 3–7 мм. Отмечаются кровоизлияния в склеры, конъюнктивы, слизистые оболочки носоглотки. Могут наблюдаться и другие геморрагические проявления: носовые, желудочные, маточные кровотечения, микро- и макрогематурия, субарахноидальные кровоизлияния.

Изменения суставов и сосудистой оболочки глаз представлены гнойным артритом, преимущественно мелких суставов, гнойным увеитом или иридоциклитом. В надпочечниках возникают очаговые некрозы и массивные кровоизлияния с развитием острой надпочечниковой недостаточности – синдром Уотерхауза – Фридериксена. В почках – картина некротического нефроза.

Крайне тяжелая менингококкемия у взрослых, как правило, сочетается с менингитом. При этом могут наблюдаться эндокардит, миокардит и перикардит; тромбозы крупных сосудов с последующей гангреной пальцев, конечностей; инфекционно-токсический шок, часто сочетающийся с синдромом Уотерхауза – Фридериксена.

Осложнения. Наиболее грозными и часто встречающимися осложнениями у молодых людей являются острый отек и набухание головного мозга, инфекционно-токсический шок. Отек и набухание головного мозга возникают чаще в конце 1-х – начале 2-х суток болезни. Смерть наступает при остановке дыхания в результате паралича дыхательного центра. Инфекционно-токсический шок возникает на фоне бурного течения менингококкемии. Летальный исход наступает через 18–22 ч после появления первых признаков сочетанных осложнений.

21.4.7. Кишечная коли-инфекция

Кишечная коли-инфекция – острое инфекционное заболевание грудных детей и детей раннего возраста с локализацией воспалительного процесса преимущественно в тонкой кишке.

Этиология и патогенез. Возбудителем болезни являются энтеропатогенные штаммы кишечной палочки (*Escherichiae coli*), которые содержат термостабильный антиген О и Н и термолabile антиген К. Заражение происходит от больных и реконвалесцентов, через воду, молоко. Полагают, что болезнь развивается из-за переселения кишечной палочки в верхние отделы желудочно-кишечного тракта, чему способствует дисбактериоз и особенности кишечника у новорожденных, особенно недоношенных. Выделяемый кишечной палочкой экзотоксин, оказывает токсическое воздействие на сосудистое русло и нервную систему. Эндотоксин вызывает повреждение слизистой оболочки преимущественно тонкой кишки.

Патологическая анатомия. При легком течении болезни развивается катарально-дескваматичный энтерит. При заболевании средней тяжести – кишечник вздут, серозная оболочка липкая. С ее поверхности тянутся тонкие липкие нити. В слизистой оболочке – явления катарально-геморрагического энтерита. Слизистая ярко-красная, с точечными кровоизлияниями. При тяжелом течении болезни развивается язвенный энтерит, процесс может переходить на толстую кишку – язвенный энтероколит. Язвы обычно расположены по линии прикрепления брыжейки, имеют округлую форму. Язвы неглубокие, при длительном течении – с признаками склероза и атрофии слизистой оболочки.

Осложнения. Заболевание может осложниться пневматозом слизистой оболочки и подслизистого слоя (рис. 146 на цв. вкл.), иногда пневматозом серозного покрова. Осложнением также является присоединение вирусно-бактериальной инфекции с развитием пневмонии, в ряде случаев возможно развитие коли-сепсиса.

21.4.8. Пупочный сепсис

При *пупочном сепсисе* входными воротами и первичным септическим очагом является культя пуповины или пупочная ямка после ее отторжения, в области которых развиваются флебит и артериит. Реже в качестве септического очага выступает омфалит.

Этиология. Возбудителями заболевания в настоящее время чаще является грамотрицательная флора, грибы, стрептококки группы В. Инфекция может быть внесена в пупочные сосуды при инъекциях и катетеризации. Распространение инфекции осуществляется гематогенным путем.

Патологическая анатомия. Пупочный сепсис протекает в виде септицемии и септикопиемии. Воспаленный пупочный сосуд утолщен. В его просвете располагается тромб с признаками гнойного

расплавления. При поражении артерии развивается гнойный тромб-артериит, при поражении вены – гнойный тромбофлебит. В процесс могут вовлекаться как обе артерии, так и вена. При сепсисе, обусловленном грибами, может развиваться продуктивное воспаление в виде гранулем с наличием гигантских клеток рассасывания инородных тел. Стенка кровеносного сосуда обильно инфильтрируется нейтрофилами, расплавляется и процесс переходит на окружающие ткани, развивается омфалит: язвенно-некротический или гнойно-некротический.

Септицемия характеризуется преобладанием общих изменений в виде геморрагического синдрома и появления лейкомоидных инфильтратов в межлунной ткани легких, печени, миокарда, почек. При септикемии гнойные метастазы обнаруживаются в легких, почках, миокарде, в мозговых оболочках в виде гнойного менингита.

О с л о ж н е н и я. Частым осложнением пупочного сепсиса являются ДВС-синдром, вирусно-бактериальные пневмонии. При катетеризации подключичной вены может развиваться септический эндокардит новорожденного.

ГЛАВА 22. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Профессиональные болезни – это группа заболеваний, возникающих исключительно или преимущественно в результате воздействия на организм неблагоприятных условий труда (профессиональных вредностей).

Единой классификации профессиональных заболеваний нет. В настоящее время принята классификация, основанная на этиологическом принципе. Выделяют следующие профессиональные заболевания, вызываемые воздействием:

- промышленной пыли;
- химических производственных факторов;
- физических производственных факторов;
- биологических производственных факторов;

Многие профессиональные факторы в современных условиях оказывают комплексное воздействие, поэтому клиническая картина и морфология некоторых профессиональных болезней может отличаться от описанных «классических» форм.

В настоящей главе рассмотрены профессиональные заболевания, наиболее часто развивающиеся в условиях промышленных регионов.

22.1. Профессиональные болезни, вызываемые воздействием промышленной пыли (пневмокониозы)

Пневмокониозы (от лат. *pneumon* – легкие, *conia* – пыль) – болезни легких, возникающие в результате вдыхания пыли. Различают неорганическую и органическую пыль. К неорганической пыли относят кварцевую (на 97–99% состоящую из свободного диоксида кремния), силикатную, металлическую, к органической – растительную (мучную, древесную, хлопковую, табачную и др.) и животную (шерстяную, меховую, волосяную и др.). Встречается смешанная пыль, содержащая в различном соотношении каменноугольную, кварцевую и силикатную пыль, или пыль железной руды, состоящая из железной и кварцевой пыли.

Частицы *промышленной* пыли подразделяют на видимые (более 10 мкм в поперечнике), микроскопические (от 0,25 до 10 мкм) и ультрамикроскопические (менее 0,25 мкм), обнаруживаемые с помощью электронного микроскопа. Наибольшую опасность представляют частицы размером от 1 до 5 мкм, проникающие в глубокие отделы легочной паренхимы. Большое значение имеют форма, консистенция пылевых частиц и их растворимость в тканевых жидкостях. Пылевые частицы с острыми зазубренными краями травмируют слизистую оболочку дыхательных путей. Волокнистые пылинки животного и растительного происхождения вызывают хронический ринит, ларингит, трахеит, бронхит, пневмонию. При растворении частиц пыли возникают химические соединения, оказывающие раздражающее, токсическое и гистопатогенное влияние. Они обладают способностью вызывать в легких развитие соединительной ткани, т.е. пневмосклероз.

При поступлении в легкие пыли разного состава легочная ткань может реагировать по-разному. Реакция легочной ткани бывает:

- инертной (при обычном пневмокониозе шахтеров);
- фиброзирующей (при массивном прогрессивном фиброзе, асбестозе и силикозе);
- аллегрической (при экзогенном аллергическом пневмоните);
- неопластической (мезотелиома и рак легкого при асбестозе).

Локализация процесса в легких зависит от физических свойств пыли. Частицы диаметром менее 2–3 мкм могут достигать альвеол, более крупные частицы задерживаются в бронхах и носовой полости, откуда путем мукоцилиарного транспорта могут быть удалены из легких. Исключением из этого правила является асбест, частицы которого в 100 мкм способны оседать в терминальных отделах респираторного тракта. Это происходит в результате того, что частицы асбеста очень тонкие (диаметром около 0,5 мкм). Частицы пыли фагоцитируются альвеолярными макрофагами, которые затем мигрируют в лимфатические сосуды и направляются в прикорневые лимфатические узлы.

Среди пневмокониозов различают силикоз, силикатозы, антракоз, карбокониозы, металлокониозы, пневмокониозы от смешанной пыли, пневмокониозы от органической пыли.

22.1.1. Силикоз

Силикоз (от лат. *silicium* – кремний) представляет собой заболевание, которое развивается в результате длительного вдыхания пыли, содержащей свободный диоксид кремния. Кремниевая пыль встречается во множестве промышленных производств, в частности в золотых, оловянных и медных рудниках, при огранке и шлифовке камней, производстве стекла, плавке металлов, производстве гончарных изделий и фарфора. Во всех этих производствах имеет значение размер частиц. Только мелкие частицы, попадающие в бронхиолы и альвеолы, способны вызвать их повреждение. Кремний, особенно его частицы размерами 2–3 нм, является мощным стимулятором развития фиброза. В развитии силикоза играет также большую роль количество и длительность воздействия кремния. Примерно 10–15 лет работы в условиях производственного запыления без респираторов способны вызвать силикоз. Но если концентрация пыли значительна, то может возникнуть и острая форма заболевания за 1–2 года (*острый силикоз*). В некоторых случаях болезнь проявляется через несколько лет после окончания воздействия производственной пыли (*поздний силикоз*). В группу риска по данному заболеванию входят работники упомянутых выше профессий.

В настоящее время развитие силикоза связывают с химическими, физическими и иммунными процессами, возникающими при взаимодействии пылевой частицы с тканями. При этом не исключается значение механического фактора.

По современным представлениям, патогенез силикоза включает в себя следующие этапы:

- ингаляцию частицы кремния диаметром менее 2 мкм с проникновением их в терминальные отделы воздухоносных путей (бронхиолы, альвеолы);
- поглощение (фагоцитоз) этих частиц кремния альвеолярными макрофагами;
- гибель макрофагов;
- высвобождение содержимого погибших клеток, в том числе и частиц кремния;
- повторный фагоцитоз частиц кремния другими макрофагами и гибель последних;

- появление волокнистой гиалинизированной соединительной ткани;
- возможное развитие дальнейших осложнений.

Точная природа факторов происхождения фиброза пока не определена. В отличие от угольной пыли, силикаты являются токсичными для макрофагов и приводят к их гибели с высвобождением протеолитических ферментов и неизменных частиц силикатов. Энзимы вызывают местное повреждение тканей с последующим фиброзом; частицы силикатов снова поглощаются макрофагами и цикл повторяется бесконечно. Согласно этой теории, речь идет о ведущей роли гибели макрофагов с последующей стимуляцией фибробластов продуктами распада макрофагов в патогенезе силикотического фиброза. Поскольку в очагах поражения выявляются плазмоциты и иммуноглобулины, предполагается участие в фибрилогенезе и иммунных реакций, однако механизм их развития при силикозе пока неясен. Согласно иммунологической теории, при распаде тканей и клеток под воздействием диоксида кремния появляются аутоантигены, что ведет к аутоиммунизации. Возникающий при взаимодействии антигена и антител иммунный комплекс оказывает патогенное влияние на соединительную ткань легких, в результате чего образуется силикотический узелок. Однако специфических антител при силикозе не обнаружено.

При хроническом течении силикоза в слизистой оболочке и в подслизистом слое носовых раковин, гортани, трахеи обнаруживаются атрофия и склероз.

В легких силикоз проявляется в виде двух основных форм:

- узелковой;
- диффузно-склеротической (или интерстициальной).

При *узелковой форме* внешний вид легких весьма характерен: они увеличены в объеме, очень плотны, значительно тяжелее, чем в норме, при разрезах ткани слышится хруст. Ткань легких усеяна выступающими над поверхностью разреза силикотическими узелками и узлами размерами от 1 до 10 мм, имеющими характерный серый, серо-черный цвет. Количество узелков и узлов бывает различным; иногда они видны во всех долях в небольшом количестве. При тяжелом силикозе узелки сливаются в крупные силикотические конгломераты, занимающие большую часть доли или даже целую долю. В таких случаях говорят об опухолевидной форме силикоза легких.

Силикотические узелки (рис. 147 на цв. вкл.) по их морфологии можно подразделить на типичные и менее типичные. *Типичные узелки* по величине выделяют субмилиарные, милиарные и более крупные. Очертания их большей частью круглые и овальные. Типичные узелки бывают двоякого рода: одни состоят из концентрически расположен-

ных, большей частью гиалинизированных пучков соединительной ткани. Другие – из пучков соединительной ткани, имеющих разнонаправленную, «вихреобразную» ориентацию.

Менее типичные силикотические узелки большей частью имеют неправильные очертания, в них отсутствует описанное выше концентрическое или «вихреобразное» расположение пучков соединительной ткани.

Во всех узелках много частиц пыли, лежащих свободно или в макрофагах, которые называют *пылевыми клетками* или *кониофагами*. Силикотические узелки развиваются в просветах альвеол и альвеолярных ходов, а также на месте лимфатических сосудов. Альвеолярные гистиоциты фагоцитируют частицы пыли и превращаются в кониофаги. При длительном и сильном запылении не все пылевые клетки удаляются, поэтому в просветах альвеол и альвеолярных ходах образуются их скопления. Между клетками появляются коллагеновые волокна, образуется *клеточно-фиброзный узелок*. Постепенно пылевые клетки гибнут, количество же волокон увеличивается – образуется типичный *фиброзный узелок*. Таким образом, узелок, вначале являющийся исключительно клеточным, становится клеточно-фиброзным, а затем превращается в вышеописанный типичный фиброзный узелок. Аналогичным образом строится силикотический узелок и на месте лимфатического сосуда. При силикозе в центре крупных силикотических узлов может происходить распад соединительной ткани с образованием *силикотических каверн*. Распад происходит вследствие структурных изменений в кровеносных сосудах и нервном аппарате легких, а также в результате нестойкости соединительной ткани силикотических узелков к воздействию коллагеназы.

Узелковая форма возникает, как правило, при высоком содержании в пыли свободного диоксида кремния и при длительном воздействии пыли.

При *диффузно-склеротической форме* типичные силикотические узелки в легких отсутствуют или их очень мало. Эта форма наблюдается при вдыхании промышленной пыли с малым содержанием свободного диоксида кремния. При этой форме в легких соединительная ткань разрастается в межальвеолярных перегородках, перибронхиально и периваскулярно. Развиваются диффузная эмфизема, деформация бронхов, различные формы бронхиолита, бронхита (чаще катарально-десквамативного, реже – гнойного). Следует отметить важный с диагностической точки зрения факт: нередко при полном отсутствии при этой форме в легких типичных силикотических узелков они обнаруживаются при микроскопическом исследовании в регионарных лимфатических узлах.

При силикозе легких часто наблюдается наличие туберкулезного процесса, при этом имеется сложное сочетанное заболевание, обозначаемое как *силикотуберкулез*. Туберкулез чаще встречается при узелковой и реже – при диффузно-склеротической форме силикоза. Наличие туберкулеза при силикозе, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах – от 30 до 70%.

В большинстве случаев силикотуберкулеза туберкулезные и силикотические изменения имеют излюбленную для этих заболеваний локализацию, т.е. основные туберкулезные изменения локализуются преимущественно в верхушках легких, в то время как силикотические изменения – главным образом в средних и в нижних отделах легких. Иногда эти изменения хорошо отграничены друг от друга, часто же такое разграничение весьма затруднительно. В большинстве случаев остается неясным последовательность развития двух этих болезней: силикоз с последующим присоединением туберкулеза или туберкулез с присоединившимся силикозом. Предполагается, что наблюдаемые при этом изменения могут вызываться одновременным действием пыли с диоксидом кремния и туберкулезной палочки. Микроскопически при этом обнаруживаются так называемые силикотуберкулезные очаги, периферия которых представлена поясом гиалинизированной, бедной клетками соединительной ткани, а в центре – некротическим участком, большей частью имеющим неспецифическую морфологию. Эти очаги имеют своеобразный характер, их нельзя назвать ни чисто силикотическими, ни чисто туберкулезными; в них обнаруживается в различном количестве пыль диоксида кремния, иногда туберкулезные палочки.

Некротические очаги, сливаясь в более крупные и располагаясь около бронхов, разрушают их стенку и могут вести к бронхогенному распространению туберкулезного процесса, а также к образованию на их месте каверн.

Причиной смерти при силикотуберкулезе является активизирующийся туберкулезный процесс в легких, или, как при неосложненном силикозе, правожелудочковая сердечная недостаточность.

21.1.2. Асбестоз

Асбестоз – пневмокозиоз, характеризующийся развитием интерстициального легочного фиброза в результате ингаляции асбестовых волокон. Асбест («горный лен») – минерал, имеющий волокнистое строение и представляющий собой водный силикат магния. Волокна асбеста дают двойное лучепреломление в поляризованном свете, что может быть использовано при микроскопической диагностике. Асбест используется на протяжении многих веков, так как он является огне-

упорным в качестве термоизоляционного материала, битумного покрытия, в промышленных конструкциях, аудиопродукции, тормозных устройствах, сцеплениях, а также во множестве других изделий. Начало клинической манифестации пневмокониоза разнообразно. Бывает, что легочные проявления возникают и через 1–2 года контакта с асбестом, но чаще всего через 10–20 лет. Патогенез легочного фиброза неизвестен.

Волокна асбеста, несмотря на большую длину (5–100 мкм), имеют малую толщину (0,25–0,5 мкм), поэтому они глубоко проникают в альвеолы в базальных отделах легких. Волокна обнаруживаются не только в легких, но и в брюшине и других органах. Они повреждают стенки альвеол и бронхиол, что сопровождается мелкими геморрагиями, которые служат причиной образования гемосидерина. Комплексы, состоящие из асбестовых волокон, покрытых иногда протеинами, но чаще всего гликозаминогликанами, на которых оседают зерна гемосидерина, получили название *асбестовых тельц*. В оптическом микроскопе они представляют собой красноватые или желтоватые продолговатые структуры, имеющие форму колец или нанизанных жемчужин, напоминающих вид «элегантных гантелей». Эти тельца (длиной 10–100 мкм и шириной 5–10 мкм) обнаруживаются в мокроте и помогают дифференцировать асбестоз с фиброзирующим альвеолитом. Гистологически в легких наблюдается распространенный интерстициальный фиброз. Склероз характеризуется мощным разрастанием коллагеновых волокон, между которыми встречаются клетки лимфоидного и гистиоцитарного ряда, здесь же видны значительные скопления пыли, асбестовые тельца. В отличие от силикоза, при асбестозе не обнаруживаются хорошо очерченных узелков и узлов. Фиброз и эмфизема легких выявляются преимущественно в базальных отделах легких. Макроскопически легкие на поздних стадиях имеют вид медовых сот. Достаточно часто в процесс вовлекается плевра с развитием диффузного фиброза висцеральной плеврой и бляшковидным фиброзом париетальной плеврой.

В лимфатических узлах бифуркации, ворот легких и перибронхиальных узлах много пыли, отмечается склероз капсулы, очаговый или распространенный склероз, особенно вокруг сосудов, но без образования силикотических узелков, что отличает асбестоз от силикоза. Асбестовые тельца встречаются в небольшом количестве, обычно они мелкие и имеют вид так называемых «обломков».

Для работающих с асбестом характерно частое появление на пальцах рук и ног, кистях, ладонях и подошвах, реже на коленях так называемых *асбестовых бородавок*. Микроскопически в этих местах отмечается резкий гиперкератоз. На поверхности и среди роговых масс выявляются мелкие волоконца и глыбки кристаллов асбеста, окрашивающихся гематоксилином в фиолетовый цвет. Во многих местах

отмечается выраженный акантоз с разрастанием эпителия в виде тяжей в подлежащую ткань и одновременным удлинением сосочков. Эпителиальные клетки шиповидного и особенно базального слоев набухшие.

Установлено, что волокна асбеста могут явиться причиной развития мезотелиомы плевры или брюшины, а также карциномы бронхов и желудочно-кишечного тракта. По мнению большинства авторов, канцерогенность асбеста зависит от длины волокон. Так, волокна размерами более 5 микрон не обладают канцерогенными свойствами, в то время как волокна менее 3 микрон имеют выраженный канцерогенный эффект. Риск возникновения рака легкого у больных асбестозом увеличивается примерно в 10 раз, а если речь идет о курильщиках, то в 90 раз. У больных асбестозом в 2 раза чаще выявляется рак пищевода, желудка, толстой кишки. Сейчас доказано, что асбест потенцирует действие других канцерогенов.

22.1.3. Талькоз

Тальк – весьма распространенный в природе магнезиальный силикат. Тальк находит значительное применение в резиновой, керамической промышленности, в бумажном и картонном производствах, при изготовлении изоляторов, на текстильных, лакокрасочных и парфюмерных предприятиях. Высшие сорта молотого талька служат для изготовления косметической пудры, в которую он входит в количестве 25–35%. В медицине применяется мельчайший порошок талька в виде адсорбирующей присыпки.

Талькоз – пневмокониоз от чистого талька, возникает при длительной работе в атмосфере, содержащей тальковую пыль. В большинстве случаев проходит более 10 лет, прежде чем у рабочих обнаруживаются первые симптомы заболевания.

Макроскопически обнаруживаются распространенные спайки плевральных полостей. Легкие уплотнены, имеют склеротические тяжи и узелки (диаметром 2–3 мм) и более крупные узлы вокруг склеротических участков – эмфизема.

Гистологически талькоз характеризуется развитием преимущественно межуточного склероза, напоминая в этом отношении асбестоз, но со слабой, по сравнению с силикозом, тенденцией к формированию узелков. Узелки и узлы при талькозе по своей морфологии значительно отличаются от типичных силикотических. В соединительной ткани появляются так называемые *талькозные тельца*. Постоянно обнаруживаются бронхоэктазы, эмфизема легких. При поляризационной микроскопии пылинки талька имеют вид типичных двоякопреломляющих, игольчатых кристаллов и пластинок.

Тальк, применяемый при припудривании операционных резиновых перчаток, может попадать при операциях в брюшной полости на раневые поверхности, серозные оболочки и, являясь инородным телом, обладающим сильным раздражающим действием, вызывать в тканях воспалительный процесс с образованием спаек, узелков-гранулем, напоминающих по своему виду туберкулезные бугорки. Кристаллы талька по лимфатическим сосудам могут переноситься в отдаленные от места операции области и там вызывать воспалительный процесс с образованием гранулем, фистул.

Для возникновения хронического слипчивого воспалительного и гранулематозного процесса достаточно минимальных количеств тальковой пудры, невидимых невооруженным глазом.

Образующиеся тальковые гранулемы после различных операций ведут к развитию в брюшной полости спаек, иногда распространенных. Гранулемы и спайки вызывают тяжелые хронические боли, непонятные для клиницистов, заставляющие их иногда заподозрить туберкулез брюшины, опухолевые процессы, вынуждающие производить новые операции, иногда даже спустя 15–20 лет после первой. При этом на серозных оболочках и в спайках обнаруживаются миллиарные узелки или даже узлы величиной с лесной орех, часто напоминающие туберкулезные бугорки и неоднократно с ними смешиваемые. Тальковые узелки плотной консистенции, в них никогда не отмечается творожистого некроза. При микроскопическом исследовании они напоминают туберкулезные бугорки с многочисленными гигантскими клетками, имеющими, однако, характер гигантских клеток инородных тел. При поляризационной микроскопии в этих клетках и между ними видны пылинки талька. Таким образом, гистологическое исследование присылаемых патологоанатому узелков, взятых на операции, выясняет истинную природу процесса.

Нередко к тальковому пневмокониозу присоединяется туберкулез легких и возникает сложное заболевание – *талькотуберкулез*.

22.1.4. Антракоз

Ингаляция угольной пыли сопровождается локальными скоплениями, незаметными до тех пор, пока не образуется массивный легочный фиброз. Скопление угля в легких, обозначаемое как *легочный антракоз*, является типичным для жителей промышленных городов. Его можно наблюдать практически у всех взрослых людей, особенно у курильщиков. Частицы пыли обнаруживаются в макрофагах, в просвете альвеол, внутри и вокруг бронхиол, в лимфатической дренажной системе.

У горожан эта пигментация не токсична и не приводит к развитию какого-либо заболевания органов дыхания.

Лишь у шахтеров-угольщиков, пребывающих в течение многих лет и подолгу в шахтах, особенно сильно запыленных, может возникнуть целый ряд тяжелых последствий.

Различают две основные формы антракоза шахтеров-угольщиков:

- доброкачественный антракозный фиброз легких, или «пятнистый антракоз»;

- прогрессирующий массивный фиброз.

В наиболее легкой доброкачественной форме *антракозного фиброза*, или *пятнистого антракоза*, легкое содержит лишь локальные очаги черноватой пигментации, разделенные широкими зонами здоровой ткани. Такой очаг черноватой пигментации получил название *антрацитное пятно*. Оно состоит из скопления макрофагов, заполненных углеродом вокруг респираторных бронхиол, легочных артериол и вен. Аналогичные клетки обнаруживаются в лимфатических сосудах и лимфатических узлах корней легких. Фиброз слабо выражен, однако часто обнаруживается локальная дилатация респираторных бронхиол, что служит проявлением локальной центрлобулярной эмфиземы. Эти изменения могут развиваться не только в результате ингаляции угольной пыли, но и сопутствующего курения. В зависимости от количества антрацитовых пятен, степени выраженности хронического бронхита, эктазии бронхов и локальной эмфиземы у больных будут клинические проявления расстройств дыхания. При прогрессировании пятнистого антракоза появляются узелки диаметром до 10 мм, которые хорошо видны на рентгенологических снимках. В просвет альвеол, переполненных пылевými клетками, происходит постепенное прорастание вначале аргирофильных, а затем и коллагеновых волокон с формированием фиброзных очагов неправильной формы. Такая разновидность получила название *узловой формы пятнистого антракоза*. На данной стадии также не наблюдается выраженного фиброза, нарушение функции легких незначительное.

Прогрессирующий массивный фиброз (ПМФ) представляет собой дальнейшее продолжение заболевания и обычно рассматривается как вторичный, возникший из-за наложения интеркуррентных осложнений. При этом пигментация становится значительно более интенсивной, антрацитные пятна больше и многочисленнее (*болезнь черного легкого*) и постепенно окружаются фиброзной тканью. Прогрессирующий массивный фиброз характеризуется образованием больших узлов фиброза неправильной формы. Эти узлы имеют диаметр более 10 мм и могут достигать значительных размеров. В них может отмечаться разжижение в центре и при их разрезании на вскрытии вытекает вязкая

чернильно-черная жидкость. В таких случаях могут наблюдаться кровохарканье и симптомы, напоминающие туберкулез, что дало основание назвать такую форму *черной чахоткой*. Узлы могут подвергаться контракции, приводящей к развитию смешанной эмфиземы вокруг рубца. Большие узлы обычно располагаются в верхних и средних отделах легкого, часто билатерально. Сопутствующая эмфизема сильно выражена.

В нодулярных фиброзных легочных повреждениях обнаруживаются антитела, чаще всего IgA, одновременно происходит увеличение их количества в сыворотке крови. Поэтому с этим была отмечена связь между развитием ревматоидного полиартрита и прогрессирующего массивного фиброза у шахтеров-угольщиков, которую называют *синдромом Каплана и Колине*.

Известно, что в группе шахтеров при одинаковом стаже работы у одних может развиваться ПМФ, а у других – только небольшое нарушение функции легких. Причины неизвестны. Предполагается, что в данном случае могут влиять следующие факторы:

- количество вдыхаемых с угольной пылью кремния и кварца, а также породы угля (битуминозные угли более опасны в отношении фиброза, чем древесные);
- сопутствующее инфицирование туберкулезной палочкой или атипичными микобактериями;
- развитие реакций гиперчувствительности, обусловленной гибелью макрофагов и высвобождением антигенов;
- развитие фиброза, связанного с отложением иммунных комплексов.

Однако ни одна из теорий не доказана, а некоторые исследователи считают, что определяющим фактором является только количество поглощенной пыли.

В финале заболевания легкие имеют вид медовых сот, наблюдается формирование легочного сердца. Больные погибают либо от легочно-сердечной недостаточности, либо от присоединения интеркуррентных заболеваний.

22.1.5. Бериллиоз

Пыль и пары бериллия очень опасны и чреваты поражением легких и развитием системных осложнений. Благодаря стойкости в отношении разрушения и «изнашивания» этот металл получил широкое применение в сплавах, изготовлении инструментария и в самолетостроении. Риск, связанный с использованием этого металла, был известен еще со Второй мировой войны. Бериллий использовался в люминесцентных лампах, а внезапный их разрыв способен нанести эпизоди-

ческий, но ощутимый вред. Использование бериллия в люминесцентной промышленности было прекращено прежде всего именно из-за бериллиоза.

В настоящее время наибольшему риску подвергаются лица, работающие в сфере добычи бериллия. Бериллиоз развивается также у людей, живущих поблизости от объектов, выделяющих пыль, пары или дым, содержащих этот металл. По неясным причинам существует индивидуальная склонность к бериллиозу примерно у 2% людей. Бериллиоз имеет тенденцию возникать чаще всего у тех, кто возвращается к своей рискованной профессии, которую они оставили на довольно длительное время. Использование кожных тестов показало, что у больных бериллиозом имеет место развитие поздней положительной гиперсенсibilизации на этот металл, которая объясняет сверхчувствительность в развитии интоксикации. Доказано, что Т-лимфоциты чувствительны к бериллию. Предполагается, что металл соединяется с белками больного и провоцирует против себя иммунную реакцию, что позволяет считать бериллиоз аутоиммунным заболеванием.

Проникновение бериллия либо в виде мелких частиц, либо в виде оксидов или солей в одинаковой степени сопровождается развитием бериллиоза. В зависимости от растворимости и концентрации бериллия во вдыхаемом воздухе развиваются два типа пневмокониоза: острый и хронический бериллиоз, последний – наиболее частый.

Острый бериллиоз обычно возникает при попадании в организм растворимых кислых солей бериллия. Развивается острая бронхопневмония, которая носит характер «острой химической пневмонии». Резко выражен отек, стенка альвеол инфильтрирована полинуклеарными нейтрофилами, в составе экссудата примесь эритроцитов и фибрина. Через несколько дней в экссудате появляются макрофаги и лимфоциты. Затем происходит внутриальвеолярная организация экссудата (карнификация) и параллельно развивается межальвеолярный фиброз. В течение нескольких недель больные могут погибнуть от легочной недостаточности. В менее тяжелых случаях наблюдается полное излечение. При остром бериллиозе гранулем нет.

Хронический бериллиоз часто называют *гранулематозным*, потому что он характеризуется развитием мелких гранул, напоминающих туберкулезные или саркоидозные. Эти гранулемы многочисленны, локализируются субплеврально, в интерстициальной ткани вокруг мелких сосудов и бронхов. Гранулемы состоят из эпителиоидных, лимфоидных, плазматических клеток, а также клеток типа Лангханса или гигантских клеток инородных тел. В гранулемах, а иногда внутри гигантских клеток выявляются особые базофильные образования с положительной реакцией на железо и отрицательной на эластин, так

называемые конхоидальные (раковинообразные) тельца. Гранулематозные узелки могут сливаться между собой, образуя более крупные узлы. Узелки и узлы подвергаются склерозу, иногда полному. В центре гранулем может наблюдаться некроз, что является свидетельством менее благоприятного течения заболевания. Для хронического бериллиоза характерно развитие прогрессирующей диффузной интерстициальной хронической фиброзной пневмонии. Наличие бериллия в ткани легких можно идентифицировать химическим путем. Клинически гранулематозная форма развивается скрытно. Срок между началом болезни и появлением симптомов длится от нескольких недель до нескольких десятилетий. Для ее развития достаточно одной экспозиции вдыхания пыли бериллия из лопнувшей люминесцентной лампы. В отличие от асбестоза, бериллиоз не вызывает предрасположенности к раку легкого. При хроническом бериллиозе наряду с поражениями почек гранулематозные изменения наблюдаются в печени, селезенке, лимфатических узлах и коже. При попадании частиц бериллия через поврежденную кожу развивается гранулематозное воспаление с образованием длительно незаживающих ран.

22.1.6. Алюминоз

Алюминоз – заболевание легких, обозначаемое некоторыми авторами как *алюминиевые легкие*, вызывается вдыханием пыли и паров металлического алюминия и его соединений.

Иногда заболевание протекает очень быстро, с развитием тяжелых изменений в легких через 1–2 года работы на соответствующем предприятии. В большинстве случаев течение болезни медленное, исчисляемое многими годами.

Изменения в легких характеризуются распространенным склерозом, ведущим к значительному уплотнению органа и его сморщиванию. Склероз и плотность ткани легких убывают по направлению сверху вниз. На разрезах можно видеть сильно измененные участки аспидно-серого цвета, с особым блестящим металлическим оттенком, хорошо заметными толстыми и тонкими тяжами соединительной ткани, втяжениями на плевре соответственно этим участкам. Узелковых и узловатых склеротических изменений, напоминающих силикотические, не обнаруживается. Отмечается небольшое, но распространенное расширение бронхов, иногда хронический катаральный бронхит, различной распространенности плевральные спайки. Описаны случаи пневмоторакса.

Лимфатические узлы у ворот легких слегка увеличены, немного уплотнены, на разрезе серо-черного цвета, с единичными тяжами серо-белого цвета. Несколько более увеличены бифуркационные узлы (величиной с грецкий орех), они имеют плотную консистенцию, серо-черный цвет на разрезе.

Микроскопически при далеко зашедших изменениях в легких обнаруживается распространенное разрастание соединительной ткани вокруг бронхов и сосудов, в перегородках, ведущее к их утолщению. Соединительная ткань бедна клетками, лишь местами инфильтрирована лимфоидными, плазматическими и гистиоцитарными клеточными элементами; отмечается выраженный гиалиноз. В таких склеротических участках иногда совершенно не видно альвеол, местами же они сохраняются в небольшом количестве, просвет их резко сужен, они выстланы однослойным уплощенным кубическим или обычным кубическим эпителием и напоминают железистые образования.

В участках сплошного склероза алюминиевой пыли немного, но в мало измененных участках просветы альвеол целиком заполнены пылевыми клетками с плотно лежащими частицами алюминия; последние в большом количестве располагаются и вне клеток.

Лимфатические узлы у ворот, бифуркационные узлы имеют хорошо сохранившуюся структуру. В фолликулах и синусах видны немногочисленные пылевые клетки с плотно лежащими в протоплазме мелкими, черного цвета, пылевыми частицами. Разрастания соединительной ткани и гиалиноза не наблюдается.

В легких при этом не отмечается переноса пыли по лимфатическим путям. На основании проведенных специальных исследований сделан вывод о том, что обнаруживаемая в лимфатических узлах фагоцитированная пыль является угольной, а не алюминиевой.

22.1.7. Сидероз

Сидероз (pneumoconiosis siderotica) является пневмокозиозом, возникающим от вдыхания металлической железной пыли. Последняя по своему происхождению бывает различного характера: 1) пыль железных руд, в которых железо находится в чистом виде или в виде его соединений; 2) пыль, образующаяся при полировке изделий порошком оксида железа; 3) пыль чистого железа или его оксида, возникающая при заточке стального инструмента искусственными абразивами; 4) пыль при очистке деталей и машин от ржавчины; пыль окалины при прокатке железных листов; 5) пыль чистого железа или его окиси, образующаяся путем конденсации из паров металлического железа при плавлении или электросварке.

В легких обнаруживается слабо выраженный диффузный фиброз, находят милиарные и субмилиарные узелки округлой, овальной, неправильной формы. Узелки состоят в основном из железосодержащей пыли, они, несомненно, обладают резкой контрастностью и при рентгенологическом исследовании могут дать картину распространенного мелкоузелкового процесса в легких. При гистологическом исследовании узелки совершенно не напоминают силикотические; соединительнотканых волокон в них мало. При прекращении контакта с железосодержащей пылью часть пылевых клеток и свободно лежащих пылинок может удаляться из легких, в силу чего возможно «обратное развитие» таких узелков, оставляющих после себя лишь слабые склеротические изменения.

Помимо описанных узелков, в легких отмечается распространенное, но слабо выраженное утолщение перегородок с отложением в них пылинок, частью свободно лежащих, частью фагоцитированных, т.е. находящихся в пылевых клетках.

Скопления различного количества пылевых клеток обнаруживаются вокруг многих кровеносных сосудов, в том числе вокруг мелких артерий. В этих скоплениях пылевые клетки и лежащие вне их пылинки располагаются очень тесно, с малым количеством между ними коллагеновых волокон.

В лимфатических узлах видны большие скопления пыли и хорошо выраженный распространенный склероз, но образования узелков, напоминающих силикотические, не наблюдалось.

В тяжелых случаях сидероза, как это описывается в большинстве прежних руководств по патологической анатомии, наблюдается картина так называемого красного и черного сидероза. *Красный сидероз* вызывается пылью, содержащей оксиды железа. Легкие при этом увеличены в объеме, имеют желтовато-бурый цвет. *Черный сидероз* возникает при вдыхании пыли, содержащей гидроксид железа или углекислое и фосфорнокислое его соединения. Легкие при этом черного цвета, напоминают легкие при антракозе. При черном сидерозе вдыхаемое соединение железа превращается в сидерин. Туберкулез при сидерозе наблюдается редко.

22.2. Профессиональные заболевания, вызываемые промышленными химическими производственными ядами

22.2.1. Отравление ртутью

Основные проявления отравления ртутью в качестве профессиональной болезни, описанные Л. Кэрроллом как «тряска шляпника» и «безумие шляпника», и до настоящего времени остаются классически-

ми. Раньше этот металл иногда применялся для серебрения зеркал и производства фетровых шляп. У рабочих часто наблюдались психические нарушения токсического характера, называвшиеся безумием. Хлористая ртуть используется в производстве некоторых инсектицидов и фунгицидов. В наши дни отравления ртутью редки, но тем не менее эта проблема заслуживает внимания.

Производные ртути способны инактивировать ферменты, в частности цитохромоксидазу, принимающую участие в клеточном дыхании. Кроме того, ртуть может соединяться с сульфгидрильными и фосфатными группами и таким образом повреждать клеточные мембраны. Соединения ртути более токсичны, чем сама ртуть.

Морфологические изменения при отравлении ртутью наблюдаются там, где наиболее высокая концентрация металла, т.е. в полости рта, в желудке, почках и толстой кишке. Органическая и неорганическая ртуть накапливаются в почках, для неорганических соединений также характерно поражение головного мозга.

При остром отравлении солями ртути отмечается развитие токсического нефроэпителиоэктоза проксимальных канальцев почки с развитием острой почечной недостаточности. При хронической интоксикации возможно развитие нефротического синдрома. Морфологически при этом выявляется мембранозный гломерулонефрит с субэпителиальными электронно-плотными депозитами (иммунными комплексами).

Неврологические эффекты при отравлении ртутью известны как болезнь Минамата. В клинической картине отмечается сужение полей зрения, парестезии, атаксия, дизартрия и снижение слуха. Морфологически отмечаются церебральная и cerebellarная атрофия. Микроскопически в мозжечке имеет место атрофия зернистого слоя без потери клеток Пуркинье, губчатое размягчение зрительной зоны коры головного мозга, а также других ее отделов.

Помимо этого, при острой интоксикации ртутью отмечаются массивные некрозы в желудке, толстой кишке. В головном мозге никаких характерных повреждений не отмечается. Резко выражен отек. При хронической интоксикации в ротовой полости, из-за выделения ртути усиленно функционирующими слюнными железами, возникает обильное слюноотделение. Ртуть скапливается по краям десен и вызывает гингивит и окраску десен, похожую на «свинцовую каемку». Могут расшатываться зубы. Часто возникает гастрит, который сопровождается изъязвлениями слизистой.

22.2.2. Отравление свинцом

Свинец – тяжелый металл, большинство соединений которого не растворимо или почти нерастворимо в воде. Пары свинца быстро конденсируются, окисляются, превращаясь в аэрозоль – взвесь мельчайших частиц оксида свинца в воздухе. Концентрация аэрозоля свинца в рабочем помещении нарастает с повышением температуры при нагревании этого металла.

Промышленное значение свинца и его соединений велико благодаря широкому использованию в различных отраслях промышленности: для изготовления аккумуляторов, кабелей, глазури, эмали, типографских и литографских сплавов, свинцовых белил, применяемых для малярных работ и в живописи, в спичечном производстве, текстильной промышленности, сельском хозяйстве в качестве инсектицида, при вулканизации в резиновой промышленности.

Свинец, как и все тяжелые металлы, является сильнодействующим токсическим веществом; проникает в организм через органы дыхания и желудочно-кишечный тракт, частично в виде паров или аэрозолей или в виде мелких пылевых частиц. При случайном приеме свинца в желудочно-кишечный тракт сразу могут попадать значительные его количества. Труднорастворимые соединения свинца переходят в кишечнике в растворимые соединения, в результате чего их всасываемость повышается.

Проникнув в кровь, свинец откладывается в костях, зубах, ногтях и волосах. Уровень свинца в этих тканях не связан с тяжестью интоксикации, в то время как его содержание в мозге, печени, почках и костном мозге напрямую связано с токсическим действием.

Острые отравления свинцом возникают чрезвычайно редко при случайном приеме внутрь больших доз солей свинца. Смерть наступает через несколько дней от тяжелого гастроэнтерита, возникающего вследствие прижигающего действия свинца на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта.

При хронической интоксикации (*сатурнизм*) до 90% свинца накапливается в костях. При этом у детей в процессе метафизарного роста костей отмечается отложение кальция и свинца в этих отделах с повышением костной плотности («*свинцовые линии*»). В клинической картине отмечаются следующие симптомы: 1) свинцовая кайма, возникающая на границе десен с зубами, преимущественно передними, фиолетового цвета со стальным оттенком вследствие отложения сернистого свинца непосредственно под эпителием слизистой оболочки десен и в гистиоцитах соединительной ткани. Однако часто наблюдается выраженная интоксикация без наличия свинцовой каймы; 2) свинцовый

колорит кожи – своеобразная землисто-серая окраска кожи, связанная с анемией и спазмом кожных сосудов; 3) появление свинца в кале, моче и крови. Отравление свинцом проявляется в дисфункции нервной системы, почек и системы кроветворения.

Поражение мозга с развитием энцефалопатии, сопровождающейся нарушением умственного развития и двигательными дисфункциями, отмечается у детей, у взрослых имеет место развитие периферических нейропатий.

На вскрытии органы (и особенно мышцы) имеют своеобразный сероватый оттенок, мышцы атрофичны. Ткань мозга скорее суховата, чем отечна, извилины сглажены, кое-где имеются кровоизлияния по ходу сосудов. Наблюдаются атрофия коры различных отделов мозга, главным образом теменных и лобных долей, иногда также атрофия полосатых тел. Ткань в области солнечного сплетения бледная, уплотненная. При параличах и парезах кистей мышечные ветви лучевых нервов на разрезе имеют серый цвет, соответствующие мышцы кисти атрофированы.

При гистологическом исследовании значительные изменения обнаруживаются в центральной нервной системе в виде некробиотических изменений нейронов, диффузной пролиферации глии как в сером, так и в белом веществе головного мозга. В различных отделах нервной системы отмечаются сосудистые расстройства: стазы, свежие и старые мелкие кровоизлияния, тромбоз сосудов и изменения в их стенках.

В случаях, клинически протекавших с явлениями парезов и параличей нервов (чаще всего лучевого), микроскопическое исследование пораженных нервов обнаруживает выраженные периаксональные изменения в виде распада миелина на зерна и глыбки, иногда полное его растворение, гипертрофию шванновских клеток, пролиферацию клеток эндо- и периневрия. В отдельных случаях четко видны вздутия и набухание аксонов и даже распад их на фрагменты.

Свинцовая нефропатия возникает в результате токсического действия металла на нефроэпителий проксимальных отделов канальцев почек, что проявляется аминоацидурией, глюкозурией и гиперфосфатурией (синдром Фанкони). Микроскопически в ядрах нефроэпителия проксимальных канальцев определяются характерные включения, состоящие из свинцово-протеинового комплекса.

Поражение кроветворной системы с развитием анемии является кардинальным признаком свинцовой интоксикации. Отмечается микроцитарная гипохромная анемия, связанная с ингибированием свинцом ряда ферментов эритропоэза. Эритроциты содержат большое количество базофильных зерен.

Изменения, возникающие в кроветворной системе и почках, до определенного момента носят обратимый характер, в ЦНС изменения необратимы.

22.2.3. Отравление метиловым спиртом

Метиловый спирт (метанол) широко используется в промышленности, в химических лабораториях. Отравления метанолом обычно связаны с ошибочным приемом его внутрь вместо винного спирта.

Ведущую роль в патогенезе острого отравления метиловым спиртом играют ядовитые продукты его окисления в организме – формальдегид и муравьиная кислота. Они вызывают резкое расстройство тканевого дыхания за счет усиленного разрушения витаминов С и В, являющихся биологическими катализаторами окислительно-восстановительных процессов.

Симптомы отравления метиловым спиртом достаточно характерны. После непродолжительного опьянения обычно наблюдается скрытый период длительностью от нескольких часов до суток, во время которого отравившийся чувствует себя относительно благополучно. Затем появляются первые признаки отравления, быстро сменяющиеся прогрессирующим ухудшением общего состояния. Отмечается сильная головная боль, помрачение сознания, психомоторное возбуждение, тошнота, рвота, резкие боли в животе. Характерным признаком отравления является расстройство зрения – расширение зрачков, ослабление или отсутствие реакции на свет, прогрессирующее понижение остроты зрения, вплоть до полной слепоты. Смерть может наступить в течение нескольких часов, нередко на 2–3-е сутки.

На вскрытии, как и при отравлении этиловым алкоголем, ничего характерного не находят. Отмечается резко выраженное венозное полнокровие внутренних органов, множественные распространенные мелкоочечные кровоизлияния во внутренние органы и под их оболочки. При затянувшемся отравлении наблюдаются дистрофические изменения миокарда, печени, почек, атрофия волокон зрительного нерва. Ввиду замедленного окисления метанол, в отличие от этилового спирта, обнаруживается в крови и внутренних органах в течение нескольких дней после приема. Смертельная доза метилового спирта – 30–50 мл.

22.2.4. Отравление этиленгликолем

Этиленгликоль – желтоватая опалесцирующая жидкость, в виде 40–50%-го водного раствора используется в качестве антифриза – жидкости, не замерзающей при низкой температуре. Отравления этиленгли-

колем – почти всегда несчастные случаи, связанные с приемом его внутрь вместо спиртных напитков. Смертельная доза антифриза – 200–300 мл, чистого этиленгликоля – около 100 мл.

Острое отравление этиленгликолем может протекать в двух формах – мозговой и гепаторенальной. При *мозговой форме* наблюдается возбуждающее, а затем наркотическое и парализующее действие на ЦНС. Для *гепаторенальной формы* характерно преобладание симптомов, связанных с действием продуктов окисления этиленгликоля, в основном щавелевой кислоты. При этом поражаются главным образом печень и почки.

Смертельный исход при острых отравлениях часто наступает на 1–2-е сутки при явлениях тяжелой мозговой комы. Иногда после мозговых явлений наступает некоторое улучшение общего состояния, однако через 1–2 недели развиваются осложнения со стороны почек и печени. В таких случаях смерть может наступить от острой почечной или печеночной недостаточности.

На вскрытии обнаруживаются изменения, соответствующие клиническим формам отравления. При смерти от мозговой комы обычно отмечаются резкая гиперемия вещества головного мозга и его оболочек, множественные мелкие кровоизлияния во внутренних органах, под серозные и слизистые оболочки. При смерти в более поздние сроки преобладают изменения со стороны почек и печени. В печени наблюдаются полнокровие, отек, жировая дистрофия, очаги некроза. Почки увеличены, имеют пестрый вид из-за множественных крупноочаговых кровоизлияний и участков некроза серовато-желтоватого цвета, преимущественно в корковом слое. В просветах канальцев при гистологическом исследовании обнаруживаются кристаллы оксалатов.

22.3. Профессиональные заболевания, вызываемые воздействием физических факторов

22.3.1. Декомпрессионные заболевания

Наиболее часто декомпрессионные заболевания возникают у водолазов (при глубоководных погружениях), летчиков, рабочих в кессонах (*кессонная болезнь*) в результате насыщения крови и тканей организма азотом, гелием или другими газами в период пребывания человека в зоне высокого давления с последующим его снижением – декомпрессией. Насыщение тканей организма азотом или гелием в зоне повышенного давления продолжается до уравнивания давления этих газов во вдыхаемом воздухе с их давлением в тканях. Этот процесс обычно длится несколько часов, причем различные ткани насыщаются азотом

или гелием с разной скоростью. Кровь, например, насыщается быстрее, чем жировая ткань, но последняя растворяет азота в 5 раз больше, чем кровь и другие ткани. Насыщение тканей азотом при давлении до 4 атм (при соблюдении правил создания повышенного давления) не оказывает на организм неблагоприятного воздействия. Однако при быстром переходе из зоны высокого давления в зону пониженного давления, избыточно растворенный азот не успевает выводиться через легкие, следствием чего является переход газов крови и тканей из растворенного состояния в газообразное с образованием пузырьков.

Непосредственной причиной декомпрессионных заболеваний является закупорка кровеносных сосудов газовыми пузырьками. Существенное значение имеют сопутствующие факторы – тяжелая физическая работа, охлаждение организма, травмы и т.д.

Признаки заболевания чаще всего появляются в течение 1-го часа после выхода из зоны высокого давления, но нередко и значительно позже. Заболевание проявляется кожным зудом, болями в суставах и мышцах. Наиболее тяжелые клинические симптомы возникают при закупорке газовыми пузырьками сосудов мозга, легких и других жизненно важных органов.

При поражении сосудов мозга наблюдаются головокружение, оглушенность, рвота, слабость, обмороки, иногда парезы и параличи. При поражении сосудов легких возникают за грудинные боли, резкий кашель. В зависимости от тяжести заболевания смерть может наступить либо через несколько минут после декомпрессии, либо период времени от 1 суток до 3 недель.

При быстром наступлении смерти сильно выражено трупное окоченение. Отмечается распространенная эмфизема подкожной клетчатки туловища, шеи и лица. При пальпации кожи слышна крепитация (напоминает хруст снега под ногами). Из-за наличия газа в кровеносных сосудах и неравномерного кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла кожа приобретает мраморный вид. Скопившаяся в венах кровь остается жидкой (из-за гипоксии) и приобретает пенистый вид. При микроскопическом исследовании внутренних органов в сосудах отмечается обилие пузырьков воздуха (газовая эмболия). В легких выявляют отек, периваскулярные кровоизлияния, интерстициальную эмфизему, в печени – жировую дистрофию. В головном и спинном мозге имеются множественные мелкие ишемические очаги серого размягчения.

При длительном воздействии повышенного атмосферного давления в трубчатых костях обнаруживают очаги разрежения с перифокальным склерозом, в суставах – деформирующий остеоартроз.

22.3.2. Вибрационная болезнь

Вибрационная болезнь возникает у рабочих, которые используют в процессе своей трудовой деятельности вибрационную технику: пневматические молотки, установки для шлифовки и полировки металлических и деревянных изделий, для уплотнения бетона, асфальтовых покрытий дорог, забивания свай и др.

Заболевание носит хронический характер. В основе лежит своеобразный *вибрационный ангионевроз*, одним из симптомов которого является спазм не только мелких, но и более крупных кровеносных сосудов. Помимо спазма сосудов, иногда наблюдается их атония. У рабочих возникает морфологическая картина облитерирующего эндартериита. Изменения сосудов сопровождаются нарушением питания тканей верхних и нижних конечностей. Развиваются контрактуры пальцев, деформирующий артроз, на заключительном этапе – гангрена пальцев кистей и стоп. В спинном мозге отмечаются дистрофические изменения вплоть до полной гибели нейронов. В головках костей запястья, в эпифизах лучевой и локтевой костей наблюдаются кистозные очаги разрежения и склероза.

22.3.3. Болезни, вызываемые производственным шумом

В производственных условиях воздействию сильного шума подвергаются значительные группы рабочих: котельщики, клепальщики, чеканщики, мотористы, молотобойцы, кузнецы, жестянщики, рабочие цехов металлообрабатывающих заводов и т.д. Длительная работа в условиях сильного шума и стука вызывает сначала понижение слуха, а затем **профессиональную глухоту**.

В периферическом отделе нерва улитки (*n. cochlearis*) отмечаются дистрофические изменения, аналогичные наблюдаемым при воздействии различных токсических веществ. Изменения находят в нервных клетках спирального узла, а также в миелиновых нервных волокнах, которые представляют собой периферические отростки биполярных клеток спирального узла, направляющихся к кортиеvu органу.

При сильной степени глухоты наблюдается *атрофия спирального (кортиева) органа* во всех завитках улитки; на его месте появляется плоский тяж из клеток кубической формы, с которым сливается вестибулярная перепонка. Сохранные нервные волокна находят в верхних завитках улитки, частично или полностью атрофированные – в среднем и основном ее завитках. В связи с этим возникают атрофические изменения в спиральном узле, где сохраняются лишь отдельные нервные

клетки. Изменения в слуховом нерве и концевом аппарате вестибулярного нерва при этом могут отсутствовать. В суставах слуховых косточек возникает тугоподвижность.

При действии сверхмощных шумов и звуков изменения носят характер механической травмы: происходит разрыв барабанных перепонок с кровотечением из ушей, повреждение и гибель кортиева органа.

22.3.4. Болезни, вызываемые воздействием электромагнитных волн радиочастот

Электромагнитные волны радиочастот находят широкое применение в области радио (радиолокации, радионавигации, радиоастрономии, радиотелефонных связей – радиотелефоны и др.), телевидения, при проведении физиотерапевтических процедур.

Острые смертельные случаи среди людей, подвергшихся массивно-му воздействию электромагнитных волн радиочастот, не описаны.

Хроническое воздействие малых интенсивностей электромагнитных волн радиочастот различных диапазонов встречается в промышленности, рабочих радиотелевизионных и радиорелейных станций, у жителей прилегающих районов. У пострадавших отмечается поражение функции нервной, сердечно-сосудистой систем и половых желез.

Морфологические изменения обнаруживаются в синапсах и чувствительных нервных волокнах рецепторных зон кожи внутренних органов. В головном мозге нарушается нейросекреторная функция нейронов гипоталамической области, что сопровождается стойким падением артериального давления. В миокарде имеет место жировая дистрофия кардиомиоцитов. В семенниках возникают дистрофические изменения герминативного эпителия вплоть до его некроза. Наиболее выраженные клинические и морфологические изменения отмечаются в результате воздействия микроволн (СВЧ).

22.3.5. Радиационное повреждение ионизирующим излучением

К ионизирующему излучению относят рентгеновское, гамма- и космическое излучения. Также существует излучение элементарных частиц: альфа, бета или электронов, нейтронов, мюонов и дейтрино. Энергию этих частиц измеряют в мегаэлектронвольтах (МЭВ).

Доза ионизирующего излучения измеряется в следующих единицах:

- рентген – доза ионизирующего излучения, при действии которого в 1 см³ воздуха образуются ионы, несущие заряд в 1 электростатическую единицу;

- рад – доза излучения, при воздействии которой 1 г ткани поглощает 100 Ерг;
- грей (Гр) – доза излучения, при воздействии которой 1 кг ткани поглощает 1 Дж энергии;
- бэр – доза излучения, которая производит биологический эффект, равный действию 1 рад рентгеновского или гамма-излучения;
- зиверт (Зв) – доза излучения, которая производит биологический эффект, равный действию 1 Гр рентгеновского или гамма-излучения; 1 Зв равен 100 бэр.

На клеточном уровне действие ионизирующего излучения реализуется в виде двух основных эффектов:

- ▶ соматического, который проявляется в виде некроза клеток. Он может варьировать от выраженного некроза при больших дозах (более 10 Гр), гибели пролиферирующих клеток при средних дозах (от 1 до 2 Гр) до отсутствия гистопатологического эффекта при дозах менее 0,5 Гр;
- ▶ индукции генетических изменений: мутации, хромосомные абберации, генетическая нестабильность. Эти генетически поврежденные клетки могут стать основой возникновения злокачественных опухолей; наиболее сильно поражаются быстро растущие ткани.

Ионизирующее излучение может причинить различные повреждения ДНК: образование перекрестных связей в белках ДНК, перекрестных связей между цепями ДНК, оксидацию и разрушение оснований, разрушение углеводно-фосфатных цепей, разрыв одной и двух цепей ДНК. Эти повреждения возникают как в результате непосредственного действия элементарных частиц или коротковолнового излучения, так и в результате действия свободных радикалов и растворимых веществ, образующихся при перекисном окислении липидов.

Острая лучевая болезнь – заболевание, возникающее при тотальном массивном облучении всего тела. Болезнь потенциально летальна, клинические проявления зависят от дозы. При облучении всего тела в дозе 300 рад через 2 недели развивается гематopoэтическая форма острой лучевой болезни, смерть наступает через 3 недели. В костном мозге отмечается быстрое прогрессирующее опустошение и на высоте заболевания почти нет нормальной кроветворной ткани (панмиелофтиз). Возникают анемия, лимфоцитопения и тромбоцитопения. В лимфоидной ткани отмечается распад лимфоцитов и подавление их образования.

При дозе 1000 рад основной причиной смерти является развитие гастроинтестинального синдрома. Он развивается в течение 3 дней, смерть наступает в течение 2 недель. Язвенно-некротические процессы в кишечнике связаны с гибелью покровного эпителия. Доза в 2000 рад и более приводит к смерти в течение нескольких часов от

поражения ЦНС. В большинстве случаев развивается отек головного мозга, отмечается поражение гематоэнцефалического барьера. При чрезмерных дозах возможны радиационные некрозы нейронов.

Радиационные повреждения могут также носить локальный характер и чаще возникают при радиотерапии. Подобные изменения чаще наблюдаются в коже, легких, сердце, почках, мочевом пузыре и кишечнике – органах, которые достаточно тяжело защитить при проведении радиотерапии.

Кровеносные сосуды. После первоначальной воспалительной реакции, сопровождаемой некрозом эндотелиальных клеток, в кровеносных сосудах в облученной области развивается субэндотелиальный фиброз, фиброз мышечной оболочки, разрушение внутренней эластической мембраны, значительное сужение просвета сосуда. Может наблюдаться как тромбоз и облитерация капилляров, так и их эктазия. В органах, которые кровоснабжаются через пораженные сосуды, наблюдаются ишемические повреждения, атрофия и фиброз.

Кожа. Волосяные фолликулы и эпидермис наиболее чувствительны к воздействию ионизирующей радиации. Часто наблюдается десквамация эпидермиса, очаги ее замещаются атрофичным эпидермисом с гиперкератозом, гипер- или гипопигментацией. Сосуды могут истончаться и расширяться, они часто окружены плотными пучками коллагеновых волокон. Наблюдается нарушение заживления ран, повышенная чувствительность к инфекциям и язвообразование. Рак кожи, особенно базальноклеточный и плоскоклеточный, может развиваться через 20 лет и более после облучения.

Сердце. Сердце и перикард часто повреждаются в результате проведения радиотерапии в области грудной клетки при лимфомах, раке легких и молочной железы. Фиброз перикарда приводит к развитию констриктивного перикардита. Реже в результате повреждения коронарных артерий развивается ишемия миокарда и, как следствие, кардиосклероз.

Легкие. Легкие легко повреждаются ионизирующим излучением. Часто развивается острая легочная недостаточность, в более поздние сроки – радиационный пневмонит. В них развивается как внутриальвеолярный, так и интерстициальный фиброз. Риск возникновения рака легкого намного выше у курильщиков, так как наблюдается синергичное действие этих двух факторов в канцерогенезе.

Почки и мочевой пузырь. Почки имеют среднюю восприимчивость к радиационному повреждению. Постепенно в них развивается перитубулярный некроз, повреждение сосудов, гиалиноз клубочков. В мочевом пузыре может наблюдаться некроз эпителия, затем развивается подслизистый фиброз, контрактуры, кровотечения и язвообразование.

Желудочно-кишечный тракт. В результате воздействия ионизирующего излучения могут развиваться эзофагит, энтерит, колит, проктит. Они сочетаются с десквамацией эпителия, повышенной восприимчивостью к инфекциям, нарушением всасывания электролитов и жидкости. В результате повреждения сосудов возникают ишемия, язвообразование и атрофия слизистой. Из-за фиброза могут развиваться стриктуры, приводящие к непроходимости кишечника.

Молочная железа. Даже диагностические лучевые исследования грудной клетки могут приводить к увеличению риска развития рака молочной железы. Радиотерапия рака молочной железы способствует развитию выраженной фиброзной реакции с высоким полиморфизмом эпителиальных клеток.

Яичники и яички. Сперматогенные клетки очень чувствительны к облучению; даже небольшие дозы могут приводить к нарушению мейоза и бесплодию. В результате склероза кровеносных сосудов наблюдается фиброз семенных канальцев. При этом клетки Сертоли и интерстициальные клетки Лейдига не повреждаются. Фолликулы в яичнике быстро разрушаются.

Глаза и нервная система. Хрусталик неустойчив к действию ионизирующего излучения, в нем часто развивается катаракта. Нередко повреждаются сосуды сетчатки и цилиарного тела. В головном мозге могут развиваться очаги некроза и демиелинизации нервных волокон. В результате облучения спинного мозга в нем возникает склероз кровеносных сосудов, что ведет к некрозу клеток, демиелинизации волокон и, как следствие, параплегии. Этот процесс назван *поперечным миелитом*.

По преимущественному поражению тех или иных органов выделяют следующие формы лучевой болезни: 1) костно-мозговую (поражение кроветворных органов при дозе 1–10 Гр); 2) кишечную (поражение органов желудочно-кишечного тракта при дозе 10–15 Гр); 3) токсическую (с вторичными поражениями ЦНС при дозе 50–80 Гр); 4) церебральную (при дозе более 80 Гр).

22.3.6. Профессиональные заболевания, вызываемые биологическими производственными факторами

У людей, по характеру работы соприкасающихся с инфекционными больными или зараженным материалом, а также больными животными, могут возникать некоторые инфекционные или паразитарные заболевания, например туберкулез, бруцеллез, сибирская язва и др.

ГЛАВА 23. БОЛЕЗНИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ И ПОЛОСТИ РТА

23.1. Болезни твердых тканей зуба

Среди болезней твердых тканей зуба наибольшее значение имеют кариес и некоторые некариозные поражения зубов.

23.1.1. Кариес

Кариес – заболевание твердых тканей (эмали, дентина, цемента) прорезавшегося зуба, характеризующееся прогрессирующей деминерализацией неорганического компонента и протеолизом органического матрикса, что в последующем приводит к образованию полости в зубе.

Кариес – самое частое заболевание зубов. По данным ВОЗ, им страдают 90% населения земного шара. Он поражает мужское и женское население всех возрастных групп, но чаще детей и подростков. Нередко кариесом поражаются зубы верхней челюсти, за исключением моляров, в которых поражение верхней и нижней челюстей наблюдается примерно с одинаковой частотой. Кариес чаще выявляется в молярах и премолярах, значительно реже – в резцах и клыках. Также отмечается различная частота кариозного поражения в отдельных участках зубов. В молярах и премолярах кариес наблюдается на жевательной поверхности, реже – на поверхности соприкосновения зубов, еще реже – на щечной поверхности и совсем редко – на язычной поверхности зубов. В зависимости от локализации очага поражения выделяют кариес фиссурный, пришеечный и контактных поверхностей.

Этиология и патогенез. Развитие кариеса обусловлено тремя факторами: восприимчивая поверхность зубов, определенная микрофлора и благоприятная для микроорганизмов среда. Одна из основных причин кариеса – микроорганизмы. Выделено 200 видов бактерий и грибов, которые принимают участие в развитии кариеса, но ведущее значение придается *Streptococcus mutans*. Основное звено в патогенезе кариеса – это образование на поверхности прорезавшегося зуба зубной пленки (зубного налета). Она состоит из внеклеточных полисахаридов, гликопротеинов слюны, слущенных клеток слизистой оболочки, остатков пищи и микроорганизмов. Вирулентность *S. mutans* определяется его способностью синтезировать внеклеточный полисахарид, входящий в состав зубной пленки. Промежуточным продуктом этого синтеза являются органические кислоты, способствующие деминерализации твердых тканей зуба. Главные субстраты этого процесса – моно- и ди-

сахариды. Клейкие внеклеточные полисахариды увеличивают объем зубной бляшки, способствуя размножению микроорганизмов и их фиксации на поверхности зуба. Органические кислоты (в первую очередь молочная кислота) и ферменты, выделяемые микроорганизмами, вызывают деминерализацию неорганического компонента, протеолиз органического матрикса твердых тканей зуба, что приводит к развитию кариеса. Если зубная бляшка не разрушается, она кальцифицируется и образуется зубной камень, который сам по себе не приводит к развитию кариеса, но способствует дальнейшему образованию зубного налета. Сахар из пищи стимулирует развитие кариеса зубов. Важным фактором для возникновения кариозного процесса является уменьшение количества слюны в полости рта, так как она оказывает механическое очищающее воздействие и содержит бактерицидные вещества (лизоцим и IgA). Кроме того, в происхождении кариеса играют роль и другие факторы: общее состояние организма, наследственная предрасположенность, возраст, нарушение минерального и углеводного обмена, избыточное и длительное поступление фтора, недостаток витаминов, гормонов, микроэлементов и др.

Согласно Международной классификации кариеса зубов (МКБ 10-го пересмотра) различают: 1) кариес эмали; 2) кариес дентина; 3) кариес цемента; 4) приостановившийся кариес; 5) одонтоклазия; 6) другой кариес; 7) неуточненный кариес.

В Республике Беларусь применяется клинико-анатомическая классификация кариеса, которая учитывает глубину кариозного процесса. Выделяют четыре стадии: стадию пятна, кариес поверхностный, средний и глубокий. По течению процесса различают медленно и быстро текущий кариес.

Патологическая анатомия. Стадия пятна (начальный кариес) характеризуется очаговой деминерализацией эмали, которая может протекать интенсивно (белое пятно) и медленно (коричневое пятно). При этом на фоне блестящей поверхности эмали появляется белое непрозрачное пятно (меловое пятно) без видимого дефекта. Микроскопически в подповерхностной зоне эмали снижается содержание кальция, фосфора, фтора и других минеральных веществ. Вначале соли кальция исчезают из межпризменного вещества, а затем – и из призм. Межпризменные промежутки расширяются, контуры призм стираются и превращаются в бесструктурную массу. Эмаль теряет однородность и блеск, размягчается, повышается ее проницаемость. Меловое пятно может стать пигментированным, что связано с накоплением тирозина и превращением его в меланин.

Поверхностный кариес возникает в области белого или пигментированного пятна вследствие деструктивных изменений в эмали. В участке

поражения обнаруживают неглубокий дефект (полость). Характерно разрушение и деминерализация эмали в пределах эмали, до эмалево-дентинного соединения. Из эмалевых призм исчезают соли кальция, разрушается межпризменное вещество, в призмах появляется поперечно-полосатая исчерченность – неравномерность растворения солей кальция, призмы располагаются беспорядочно и постепенно полностью разрушаются. В участках дефекта эмали накапливаются микробы, которые распространяются в разрыхленном межпризменном веществе по щелям между призмами.

Средний кариес характеризуется нарушением дентиноэмалевого соединения с распространением деструктивных процессов на дентин. На данной стадии обнаруживают неглубокую кариозную полость, выполненную размягченным дентином, под которой сохраняется довольно толстый слой неизмененного дентина. Дентинные каналцы расширяются, заполняются микробами, отростки одонтобластов разрушаются, гибнет оболочка, выстилающая изнутри просвет каналцев. Формируется кариозная полость. В области ее дна выявляются три зоны: 1) размягченного дентина; 2) прозрачного дентина – это обызвествленный дентин; 3) заместительного дентина, который образуется одонтобласти. Это является компенсаторной реакцией, способствующей стабилизации процесса.

Глубокий кариес – поражение глубоких слоев дентина (остается неповрежденной полоска дентина в 1,5 мм и менее). Имеется глубокая кариозная полость, выполненная размягченным дентином с нередко нависающими краями эмали, при этом между дном кариозной полости и пульпарной полостью сохраняется тонкий слой дентина. Содержащиеся в кариозной полости микроорганизмы и их токсины могут проникнуть в пульпу через отверстие, образующееся в результате ее пенетрации (пенетрирующий кариес), или через дентинные каналцы. Сохраняется тонкое дно кариозной полости, в случае разрушения этого слоя кариозная полость достигает пульпы. Осложнением среднего и глубокого кариеса является пульпит.

Помимо вышеописанной типичной морфологической картины кариеса существуют некоторые варианты его течения и развития, наблюдаемые у детей и касающиеся молочных и неправильно сформированных зубов при нарушениях обмена кальция. К ним относятся следующие.

➤ **Циркулярный кариес**, начинающийся в области шейки зуба и охватывающий ее кольцеобразно. Течение кариозного процесса быстрое, без образования зоны пограничного прозрачного дентина, сопровождается значительным разрушением тканей зуба.

➤ **Ранний, или подэмалевый, кариес** развивается непосредственно под слоем эмали.

➤ **Боковой кариес**, возникающий на боковых сторонах зуба, напоминает циркулярный кариес, но отличается более медленным течением.

➤ **Стационарный кариес** ограничивается только растворением эмали и на этом приостанавливается, встречается исключительно в первых молярах.

➤ **Ретроградный кариес** развивается со стороны пульпы, поражает дентин и затем выходит на поверхность зуба, разрушая эмалевый покров. Микроскопическая картина сходна с картиной обычного кариеса, но как бы в обратном виде. Этот кариес наблюдается при гнойных пульпитах гематогенного происхождения, при травме и аномалиях зубов.

Особой разновидностью кариеса зубов является кариес цемента (кариес корня). Он обычно наблюдается у лиц пожилого возраста и возникает в области обнаженного корня зуба. В этиологии кариеса цемента, по-видимому, основное значение принадлежит нитевидным микроорганизмам и *Streptococcus salivaris*. По всей вероятности, микроорганизмы проникают в цемент вдоль прободающих (шарпеевых) волокон с последующим разрушением корневого цемента. Деструктивные изменения в эмали и дентине формируют кариозную полость, которая обычно бывает конусообразной формы с основанием, расположенным на наружной поверхности зуба. Проявляется цементолизом, иногда наблюдается гиперцементоз.

23.1.2. Некариозные поражения

К некариозным поражениям относят: 1) клиновидные дефекты; 2) флюороз; 3) эрозию зуба; 4) кислотный некроз и др.

Клиновидные дефекты твердых тканей зуба располагаются на вестибулярной поверхности зуба, чаще – клыков и премоляров. Их причиной в основном является неправильная (чрезмерная) чистка зубов. Дефекты формируются в области шейки зуба и возникают на почве трофических поражений органического вещества эмали и дентина, обычно в связи с перенесенными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы. Пульпа остается закрытой вторичным уплотненным дентином, подвергается атрофии и склерозу. Развитие клиновидного дефекта длится годами.

Флюороз – заболевание, развивающееся при длительном и избыточном поступлении в организм фтора в период формирования тканей зуба, сопровождается поражением не только зубов, но и многих органов. Встречается в отдельных эндемических очагах, где содержание фтора в воде превышает 2 мг/л при норме 0,5–1,0 мг/л (ВОЗ, 1995 г.). В зубах нарушаются процессы формирования и обызвествления эмали.

Флюороз (крапчатые зубы) проявляется на зубах вскоре после их прорезывания изменением цвета эмали, которая теряет прозрачность, становится матовой, желто-коричневой. Эти изменения возникают на коронках зубов в виде полосок и пятен. Характерны двусторонние и симметричные очаги, локализующиеся, в отличие от кариеса, преимущественно ближе к режущему краю. Различают пять степеней флюороза:

➤ I степень – очень легкая: выявляемые полоски или точечные белые (фарфороподобные или меловидные) пятнышки слабо отличаются от нормального цвета эмали, располагаются на губной, язычной половине поверхности зуба;

➤ II степень – легкая: отмечаются элементы поражения в виде полосок и пятен белого цвета, которые занимают менее 25% коронки зуба. Встречаются также пигментированные пятна, но поражение касается только эмали;

➤ III степень – умеренная: выявляемые полоски и пятна темно-желтого и коричневого цвета, занимают менее 50% поверхности коронки, отмечается разрушение эмали и дентина;

➤ IV степень – средней тяжести: отмечается преимущественно коричневое окрашивание более 50% поверхности зубов;

➤ V степень – тяжелая: на фоне коричневого окрашивания имеются очаги разрушения эмали в виде ямок, эрозий, неровностей. Наблюдаются выраженные расстройства минерализации, вследствие чего зубы становятся хрупкими, легко разрушаются. Часто складывается впечатление, что зубы подверглись коррозии.

Эрозия зубов – прогрессирующая чашеобразной формы убыль эмали и дентина на вестибулярной поверхности вначале резцов, а затем клыков и премоляров верхней челюсти. Встречается у людей среднего возраста. Причина не установлена, но исследования подтверждают влияние напитков и продуктов с высоким кислотным потенциалом. Течение хроническое. Дефекты очень болезненны.

Кислотный некроз твердых тканей зубов – профессиональное заболевание у людей, работающих на предприятиях, производящих кислоты, под действием которых происходит стирание твердых тканей зуба. Процесс развивается медленно и носит распространенный характер. Пульпит не возникает, так как образуется заместительный дентин.

23.2. Болезни пульпы и периапикальных тканей зуба

Эту группу болезней составляют пульпит и апикальный (верхушечный) периодонтит. Пульпа осуществляет трофику зуба и может подвергаться самым разнообразным изменениям.

К реактивным изменениям пульпы зуба относят: расстройства крово- и лимфообращения, атрофию, дистрофию, некроз, гиалиноз, амилоидоз, кальциноз, дентикли, внутрипульпарные кисты.

Расстройства крово- и лимфообращения проявляются малокровием, полнокровием, кровоизлияниями, тромбозом, эмболией сосудов, отеком пульпы. Наблюдается атрофия клеток одонтобластов и пульпоцитов, развивается сетчатая атрофия пульпы. Дистрофия чаще бывает гидрорической в одонтоблестах, но может быть жировой, а также в виде мукоидного и фибриноидного набухания пульпы. Некроз пульпы встречается при гнойном пульпите, возможна также гангрена пульпы при проникновении инфекции и разрушении кариозной полости. Гиалиноз пульпы сопровождается уплотнением стенок сосудов, коллагеновых волокон. Амилоидоз пульпы характеризуется появлением амилоидных тел в пульпе, а кальциноз – появлением петрификатов.

Дентикли представляют собой округло-овальные образования, локализующиеся в пульпе в одних случаях свободно, в других пристеночно – соединяясь с дентином зуба, или внутри массы дентина. Различают высоко- и низкоразвитые дентикли. Первые по своей структуре близки к заместительному дентину и образуются в результате активной деятельности сохранившихся одонтобластов. Вторые представлены участками кальциноза соединительной ткани. Часто встречаются при хронических пульпитах и болезнях периодонта.

Внутрипульпарные кисты образуются в исходе различных патологических процессов в пульпе зубов.

23.2.1. Пульпит

Пульпит – воспаление пульпы зуба.

Этиология и патогенез. Причиной пульпита является воздействие на пульпу биологических, механических, термических и химических факторов.

Биологические факторы – чаще всего бактерии (стрептококки, стафилококки, лактобактерии и др.). Бактерии и их токсины проникают в пульпу из кариозной полости зуба через дентинные каналы или через отверстие, образовавшееся в результате ее пенетрации (пенетрирующий кариес). Очень редко пульпит возникает вследствие гематогенного заноса бактерий из воспалительных очагов в организме.

Механические факторы – травмы, полученные в результате несчастного случая (переломы зубов с обнажением пульпы), ятрогенные повреждения в процессе лечения зубов, барометрические изменения и др.

Термические факторы – сильное тепловое воздействие, которое может быть следствием препарирования кариозной полости или коронки зуба (с целью изготовления искусственной коронки), полирования, или же является результатом химических реакций материалов, применяемых при лечении и протезировании зубов.

Химические факторы могут быть следствием эрозии или воздействия некоторых веществ (эфир, спирт и др.), которыми врач обрабатывает кариозную полость.

Патологическая анатомия. Особенность воспалительного процесса в пульпе заключается в том, что он протекает в замкнутой пульпарной полости, ограниченной ригидной стенкой. Вначале происходит дегрануляция тучных клеток, нарушаются метаболические процессы, возникает повреждение клеток пульпы. Высвобождаются многочисленные медиаторы воспаления (гистамин, брадикинин, нейропептиды и др.). Они вызывают расширение сосудов, увеличение притока крови и повышение сосудистой проницаемости с образованием экссудата. Возникающий в замкнутой пульпарной полости воспалительный отек приводит к нарушению венозного оттока из пульпы. Этому способствуют узость корневого канала и отечное состояние корневой части пульпы. Расстройства кровообращения могут привести к некрозу пульпы. Эти явления наиболее ярко выражены при остром пульпите.

К л а с с и ф и к а ц и я п у л ь п и т а. По течению выделяют: 1) острый (серозный, гнойный очаговый, гнойный диффузный); 2) хронический (гангренозный, гиперпластический, фиброзный); 3) хронический с обострением.

В зависимости от распространенности воспалительного процесса бывают очаговые и диффузные пульпиты. Кроме того, пульпиты делят на инфекционные и стерильные; по локализации на: 1) коронковые; 2) тотальные; 3) корневые.

С точки зрения лечения пульпиты подразделяют на обратимые и необратимые.

Под *обратимым пульпитом* понимают степень воспаления пульпы, при которой ткань способна вернуться в нормальное состояние, если ликвидирована причина пульпита.

Необратимый пульпит предполагает более высокую степень воспаления, при которой пульпа не способна к восстановлению. Бактериальная инвазия пульпы способствует переходу обратимого пульпита в необратимый.

Острый пульпит чаще всего является следствием кариозного процесса. Он может быть серозным и гнойным. Серозный пульпит бывает очаговым и диффузным. При серозном пульпите в пульпе появляются

отек, полнокровие, незначительная лейкоцитарная инфильтрация, кровоизлияния, слабо выраженные дистрофические изменения в нервных клетках. Острый пульпит в подавляющем большинстве случаев бывает кратковременным (в течение нескольких часов). Он часто оказывается стерильным и может быть обратимым. Нередко серозный пульпит переходит в гнойный.

Гнойный пульпит развивается при бактериальной инвазии пульпы. Он может быть очаговым и диффузным. При очаговом гнойном пульпите наблюдается выраженная лейкоцитарная инфильтрация с формированием полости, заполненной гноем, т.е. абсцессом, а при диффузном – экссудат заполняет не только коронковую, но и корневую часть пульпы, развивается флегмона. Под влиянием анаэробной флоры полости рта может развиваться гангрена пульпы. Макроскопически пульпа имеет вид серо-черной массы с гнилостным запахом. Микроскопически пульпа бесструктурна, иногда зернистая, может содержать кристаллы жирных кислот и микробы. При развитии некроза корневой пульпы развивается апикальный периодонтит. Таким образом, гнойный пульпит может быть первым звеном в развитии одонтогенной инфекции. Общая продолжительность острого пульпита длится 3–5 дней.

Хронический пульпит чаще является следствием кариозного процесса. Он может быть самостоятельной формой или является исходом острого пульпита. Различают хронический гангренозный, фиброзный и гиперпластический пульпиты.

Гангренозный пульпит может возникать из острого после частичной гибели пульпы.

При фиброзном пульпите большая часть полости зуба выполнена соединительной тканью и лимфоплазмочитарными инфильтратами. Со временем развивается гиалиноз коллагеновых волокон, образуются петрификаты и дентикли. Слой одонтобластов полностью погибает.

Особой формой хронического пульпита является хронический гиперпластический пульпит (полип пульпы). Встречается у детей и молодых взрослых с кариозным разрушением коронки зуба. Чаще поражаются временные и постоянные моляры. Механическое раздражение и бактериальная инвазия пульпы вызывают хроническое воспаление такой степени, при которой образуется гиперплазированная грануляционная ткань, выступающая за пределы пульпарной полости в виде своеобразного грибовидного разрастания. Созревание грануляционной ткани приводит к склерозу, может быть петрификация, появляются дентикли. Хронические пульпиты заканчиваются атрофией и склерозом пульпы.

23.2.2. Апикальный периодонтит

Апикальный периодонтит – воспаление периапикальных тканей. Он возникает в результате распространения бактерий (стрептококков, стафилококков и других микроорганизмов) из пульпы (обычно уже некротизированной вследствие воспаления) через отверстие верхушки зуба в периапикальные ткани. Тяжесть апикального периодонтита и его последствий варьирует в зависимости от типа и вирулентности поражающего микроорганизма, состояния иммунной системы, местоположения пораженного зуба и эффективности лечения. Различают острый и хронический апикальный периодонтит.

Острый апикальный периодонтит характеризуется развитием абсцесса или флегмоны в области периапикальных тканей. Воспалительный процесс может распространяться на челюстную кость с развитием острого гнойного остеомиелита. В дальнейшем прогрессирующий в костномозговых пространствах воспалительный процесс может достигнуть периоста и вызвать образование субпериостального (поднадкостничного) абсцесса. Возможно дальнейшее прогрессирование нагноительного процесса.

Хронический апикальный периодонтит возникает из острого или может развиваться первично и бывает гранулирующим и гранулематозным.

Хронический апикальный гранулирующий периодонтит – заболевание, при котором в области апекса корня зуба наблюдается развитие грануляционной ткани, находящейся на различных этапах созревания и не имеющей четких границ. В области ее разрастания наблюдается резорбция костной ткани зубной альвеолы, а также твердых тканей корня зуба (цемента и дентина). Грануляции прорастают в костную ткань, вызывая разрушение компактного вещества кости и надкостницы, а также могут распространяться в окологлазничные мягкие ткани. Иногда в области верхушки корня зуба периодически открывается десневой свищ, через который выделяется гной. Также может возникать свищевой ход, открывающийся на коже (наружный свищ).

Хронический апикальный гранулематозный периодонтит характеризуется развитием периапикальной гранулемы. Это образование не имеет ничего общего с гранулемой в современном понимании данного термина. Периапикальная гранулема представляет собой шаровидное или овальное образование, плотно прикрепленное к верхушке корня зуба. Она располагается внутри резорбированной кости зубной альвеолы и построена из грануляционной ткани, окруженной плотной фиброзной оболочкой. Грануляционная ткань содержит лимфоциты,

нейтрофилы, плазматические клетки, гистиоциты, реже – тучные клетки, эозинофилы. Можно также обнаружить эпителиальные остатки Малассе – потенциальный источник корневых кист.

Исходы и осложнения. В благоприятных случаях в исходе апикального периодонтита может происходить восстановление ранее резорбированной костной ткани зубной альвеолы, а также образование рубца. Воспалительный процесс в гранулеме может стимулировать пролиферацию эпителия в остатках Малассе, в результате чего постепенно образуется киста, выстланная многослойным плоским эпителием, известная под названием *радикулярной кисты*. В неблагоприятных случаях при обострении хронического апикального периодонтита, редко при остром апикальном периодонтите, возникают абсцессы и флегмоны мягких тканей лица и шеи. При локализации обострившегося (редко острого) нагноительного процесса в нижней челюсти создается серьезная опасность для жизни в случаях распространения воспаления на средостение с возникновением гнойного медиастинита. При локализации обострившегося (редко острого) нагноительного процесса в верхней челюсти создается серьезная опасность для жизни в случаях распространения воспаления в направлении основания черепа с развитием септического тромбоза пещеристого синуса с возможным развитием абсцесса головного мозга, менингита и в направлении глазницы с возникновением флегмоны глазницы.

К числу серьезных, нередко смертельных осложнений обострившегося или острого апикального периодонтита относятся септикопиемия, септицемия, а также ангины Людвига (гнилостно-некротическая флегмона с поражением клетчатки дна полости рта, окологлоточного и крыловидно-челюстного пространства, шеи).

23.3. Болезни десен и периодонта

23.3.1. Гингивит

Гингивит – воспаление слизистой десны, которое характеризуется отеком, гиперемией и кровоточивостью без нарушения целостности зубодесневого соединения. Гингивит – распространенное заболевание. Клинически выявляемые воспалительные изменения десны начинают появляться в детстве, особенно в пубертатном периоде, и с возрастом усиливаются. В большинстве возрастных групп заболеваемость гингивитом у женщин ниже, чем у мужчин. Гингивит может быть самостоятельным заболеванием или частным проявлением ряда болезней (скорбут, пеллагра, сахарный диабет и т.д.).

Гингивит бывает локализованным или генерализованным. Воспаление десны может носить диффузный характер, ограничиваться ее свободными краями (маргинальный гингивит) или межзубными сосочками (папиллярный гингивит). При гингивитах чаще поражаются десны передних зубов обеих челюстей.

По течению гингивит разделяют на острый, хронический и рецидивирующий.

Этиология и патогенез. Причиной гингивита чаще служит несоблюдение гигиены полости рта, что приводит к образованию зубной бляшки. Важную роль играют также патология прикуса, зубной камень, остатки пищи, неправильно поставленные пломбы, травмы, курение, ротовое дыхание. Ведущим фактором являются микроорганизмы, содержащиеся в обычных условиях в полости рта (пептострептококки, виды *Bacteroides*, фузобактерии и др.). В некоторых случаях гингивит имеет аллергическое происхождение. Причиной гингивита могут быть также отравления тяжелыми металлами (например, висмутом, свинцом), гипо- и авитаминозы, лейкопения.

Патологическая анатомия. По морфологии выделяют: 1) катаральный; 2) язвенный (острый и хронический по течению); 3) гипертрофический (хронический) гингивит.

При *катаральном гингивите* отмечаются гиперемия и отек десневого края и межзубных сосочков, кровоточивость, незначительная лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

Язвенный гингивит характеризуется изъязвлением десневого края с усеченностью вершин сосочков, язвенная поверхность покрыта фибринозным налетом, при удалении которого появляется кровоточивость, массивная лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

Для *гипертрофического гингивита* характерны разрастания десен. Выделяют две стадии: отечную (отек десневых сосочков, кровоточивость, массивная лимфоплазмоцитарная инфильтрация) и фиброзную (выявляются разросшиеся, плотные десневые сосочки, кератоз и акантоз покровного эпителия, кровоточивость отсутствует). В период обострения в инфильтрате помимо нейтрофильных лейкоцитов, обнаруживаются скопления тучных клеток.

Осложнения и исходы. Острый гингивит при устранении причины обычно заканчивается выздоровлением. При тяжелых формах гингивита может развиваться пиогенная гранулема. Хронический катаральный, язвенный и гипертрофический гингивиты нередко являются предстадией периодонтита.

23.3.2. Периодонтит

Периодонтит – воспалительное заболевание, которое поражает поддерживающие структуры зубов: периодонтальную связку, костную ткань альвеолярных отростков и цемент. Болезнь начинается с маргинального гингивита, что приводит к разрушению зубодесневого соединения. Прогрессирование заболевания вызывает развитие периодонтальных карманов, расшатывание и последующее выпадение зубов.

К л а с с и ф и к а ц и я. Периодонтит объединяет неоднородную группу заболеваний, различающихся по происхождению. По классификации периодонтит подразделяют на периодонтит взрослых, ранний, связанный с системными заболеваниями, язвенно-некротический и резистентный. По распространенности периодонтит может быть локальным (острый и хронический) и генерализованным (хронический с обострением).

Периодонтит взрослых – основная причина потери зубов у пациентов старше 35 лет. Течение хроническое. Начало связано с хроническим маргинальным гингивитом. Часто длится годами и десятилетиями, типичны циклические обострения и ремиссии.

Ранний периодонтит детей и молодых людей клинически может быть выставлен только в тех случаях, когда исключен периодонтит, связанный с системными заболеваниями. Ранний периодонтит в основном связан с дефектами иммунной реакции, а не с образованием зубных бляшек и зубных камней. Во многих случаях раннего периодонтита выявлена генетическая предрасположенность. Причиной болезни являются микроорганизмы.

Различают три разновидности раннего периодонтита: препубертатный, ювенильный и быстро прогрессирующий.

Препубертатный периодонтит развивается в возрасте около 4 лет, у девочек чаще, чем у мальчиков. Различают генерализованный и локализованный варианты. Генерализованный вариант – оральное проявление системной болезни – недостаточность адгезии лейкоцитов. При локализованном варианте часто наблюдаются минимальные зубные бляшки и гингивит. Поражения находят только в области отдельных временных зубов.

Ювенильный периодонтит может быть локализованным и генерализованным.

Быстро прогрессирующий периодонтит – крайне деструктивная разновидность раннего периодонтита, встречается преимущественно в возрасте от 20 до 35 лет. У большинства пациентов отмечено нарушение функций лейкоцитов. В зубных бляшках обнаруживают те же микроорганизмы, которые содержатся в них при периодонтите взрослых. Характеризуется обширной и быстрой резорбцией костной ткани альвеолярных отростков. Происходит потеря зубов.

Периодонтит, связанный с системными заболеваниями, наблюдается при СПИДе; болезнях системы крови (лейкоз, наследственные нейтропении); болезни Крона, сахарном диабете, саркоидозе и др.

Этиология и патогенез. Существует много теорий возникновения заболевания (сосудистая, неврогенная, аутоиммунная), но все они до конца не раскрыли сущность болезни. Важную роль в развитии периодонтита отводят инфекции зубного налета (бактерии, фузобактерии, спирохеты, актиномицеты, анаэробные кокки).

Правильнее говорить о местных и общих факторах.

Местные факторы:

- аномалии прикуса и развития зубов;
- аномалии развития мягких тканей.

Общие факторы:

- эндокринные болезни (сахарный диабет);
- нейротрофический фактор (нарушение трофики, приводящее к дегенеративным изменениям в тканях);
- сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия, атеросклероз);
- болезни желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, хронический гастрит);
- авитаминозы;
- психосоматические факторы (ксеростомия, связанная с приемом препаратов при депрессии, других заболеваниях);
- иммунологические нарушения;
- курение.

Патологическая анатомия. Воспаление десны характеризуется хроническим катаральным, гипертрофическим или язвенно-некротическим гингивитом. В начальной стадии выявляются умеренно выраженные резорбтивные изменения с лимфомакрофагеальными инфильтратами в верхушках альвеолярного гребня. Склеротические изменения незначительные. Нередки случаи отложения наддесневого и поддесневого зубного камня, который пенетрирует зубодесневое соединение. В дальнейшем в результате воспаления разрушается зубодесневое соединение, а затем и круговая связка зуба, формируется зубодесневой канал. Туда проникают микробы, начинается воспалительный процесс, происходит резорбция костной ткани: пазушной, лакунарной и гладкой. Наиболее частый вид рассасывания – лакунарный. Формируется периодонтальный карман. Из кармана, особенно в период обострения, выделяется гной – пиорея. Затем развивается остеопороз в альвеолярных отростках. По мере ретракции десны и разрушения зубодесневого соединения корень зуба обнажается, и с прогрессированием этого процесса создаются условия для элиминации зуба.

В зависимости от глубины сформированного периодонтального кармана выделяют легкую (до 3,5 мм), среднюю (до 5 мм) и тяжелую (более 5 мм) степень периодонтита. Существует четыре степени резорбции костной ткани лунок:

- I степень – убыль костных краев лунок не превышает 1/4 корня зуба;
- II степень – убыль костных краев лунок достигает 1/2 корня зуба;
- III степень – убыль костного края лунок на уровне 2/3 длины корня зуба;
- IV степень – полное рассасывание костной ткани лунок.

Осложнения и исходы. Выпадение зубов; гнойное воспаление в периодонте, способное привести к одонтогенному сепсису.

23.3.3. Десневой фиброматоз

Десневой фиброматоз – опухолевидное медленно прогрессирующее разрастание плотной волокнистой соединительной ткани с небольшим количеством клеток и сосудов в виде валиков вокруг коронки зубов с последующим разрушением межзубных перегородок и гребня альвеолярного отростка.

В большинстве случаев начинается в возрасте до 20 лет и часто связан с появлением молочных или постоянных зубов. Десневой фиброматоз подразделяют на наследственный и идиопатический.

Наследственные разновидности наблюдаются при ряде синдромов.

23.4. Болезни челюстей

Болезни челюстей (челюстных костей) бывают самостоятельными (например, одонтогенные опухоли) или являются частным выражением ряда заболеваний костей скелета. Их можно разделить на заболевания воспалительной природы, кисты челюстей, опухолеподобные заболевания и опухоли.

23.4.1. Воспалительные заболевания

Одонтогенная инфекция (ОИ) – понятие, объединяющее заболевания гнойно-воспалительного характера, развитие которых связано с гнойным пульпитом или гнойным воспалением периапикальных тканей зуба.

К одонтогенным инфекциям относят остит, периостит, остеомиелит, абсцессы, флегмоны с различной локализацией в челюстно-лицевой области, мягких тканях дна полости рта, языке, шее.

Этиология и патогенез. Примерно в половине случаев причиной являются аэробные бактерии (прежде всего стафилококки и грамотрицательные бактерии), в остальных наблюдениях – анаэробы, преимущественно виды *Bacteroides*, фузобактерии и анаэробные кокки. В зависимости от путей попадания инфекционного начала в челюстные кости различают одонтогенный, травматический и гематогенный гнойный остеомиелит. Источником одонтогенного остеомиелита обычно является периапикальный абсцесс; травматического – перелом челюсти, пулевое или осколочное ранение, хирургическое вмешательство; гематогенного – гнойный воспалительный процесс на отдалении от челюстных костей.

Морфогенетически эти заболевания связаны с апикальным периодонтитом, нагноением кист челюсти, гнойным периодонтитом.

Остит – воспаление костной ткани челюсти за пределами периодонта одного зуба. Самостоятельно существует ограниченное время, быстро присоединяется периостит.

Периостит – воспаление надкостницы. По течению выделяют острый и хронический периостит. По характеру воспаления периостит может быть: 1) серозным; 2) гнойным (оба протекают остро); 3) фиброзным (хроническим).

При *серозном периостите* отмечаются отек, гиперемия, умеренная нейтрофильная инфильтрация надкостницы. Чаще возникает после травмы. Может переходить в гнойный периостит.

Гнойный периостит чаще проявляется как осложнение гнойного периодонтита. Инфекция проникает в надкостницу по каналам остеона (гаверсовым) и питательным (фолькмановским) каналам. Очаг гнойного воспаления возникает в альвеолярном отростке челюсти. Нередко плотная надкостница препятствует распространению гнойного процесса, тогда образуется поднадкостничный абсцесс с отслоением надкостницы. Образование поднадкостничного гнойника сопровождается перифокальным отеком мягких тканей. В кортикальном отделе челюсти наблюдается лакунарная резорбция костной ткани. Гнойный периостит может привести к расплавлению надкостницы и прилежащих мягких тканей с образованием свищей, чаще в полость рта, реже – через кожные покровы лица.

Фиброзный хронический периостит чаще протекает с выраженным остеогенезом, сопровождается уплотнением кортикального слоя кости – оссифицирующим периоститом. Кость становится утолщенной, бугристой.

Из воспалительных заболеваний челюстей наибольшее практическое значение имеет **гнойный остеомиелит** – гнойное воспаление костного мозга, обычно с поражением компактного и губчатого веще-

ства кости, а также надкостницы. В большинстве случаев поражает нижнюю челюсть соответственно молярам при прогрессирующем гнойном периодонтите. Поражение верхней челюсти преобладает у детей. По течению может быть острым и хроническим.

Вначале возникает гнойное воспаление костномозговых пространств альвеолярного отростка, а затем и челюсти. Костные балочки подвергаются лакунарной или гладкой резорбции и истончаются. Далее, в связи с тромбозом сосудов микроциркуляторного русла, возникают участки некроза костной ткани, образуется костный секвестр. При хроническом течении формируется пиогенная мембрана и лейкоциты выделяются в секвестральную полость. Снаружи определяется соединительная ткань, образующая капсулу. При гнойном расплавлении капсулы возникают свищи, которые чаще открываются в полость рта, реже – в кожные покровы.

О с л о ж н е н и я. Любой гнойный очаг одонтогенной инфекции при снижении сопротивляемости организма и развитии иммунодефицита способен стать септическим очагом и привести к развитию одонтогенного сепсиса. Могут развиваться синусит с тромбозом, медиастенит, перикардит, одонтогенный гайморит при локализации в верхней челюсти, патологические переломы, амилоидоз почек; одонтогенный сепсис – при наличии только гнойного пульпита, гнойного периодонтита периодонтального кармана, корневых гранулем, остеомиелита без поражения прилежащих мягких тканей в результате повышенной реактивности организма, при иммунодефицитных состояниях и вирулентной инфекции.

Очаг одонтогенной инфекции (стоматогенный очаг) – понятие собирательное, включающее различные локализованные хронические воспалительные заболевания органов и тканей полости рта, наиболее вероятные ворота для развития одонтогенного сепсиса. Этот очаг формируется в челюстно-лицевой области при наличии гнойного пульпита, гнойного периодонтита и пародонтита, гнойного периостита и остеомиелита, при переходе воспаления на окружающие мягкие ткани, где возникают абсцессы, флегмона, аденофлегмона, свищевые ходы. В процесс нередко вовлекаются лимфатические сосуды и лимфатические узлы с развитием гнойных лимфангитов и лимфаденитов. Особенно вероятной становится возможность развития сепсиса при вовлечении в гнойный процесс вен. Одонтогенный сепсис может быть в форме септицемии и септикопиемии, осложняться развитием бактериального шока.

23.4.2. Кисты челюстей

Кисты челюстей являются самым распространенным поражением. Под ***истинной кистой*** понимают полость, внутренняя поверхность которой выстлана эпителием, а стенка представлена фиброзной тканью.

Кистообразование имеет разную природу. Выделяют одонтогенные и неодонтогенные кисты.

Одонтогенные кисты могут быть дизонтогенетическими и воспалительными. Дизонтогенетические кисты образуются в результате спонтанной пролиферации одонтогенных эпителиальных остатков, сохранившихся внутри челюстей и десен. Такие кисты являются пороками развития. В образовании же воспалительных кист пролиферация эпителиальных остатков происходит в ответ на воспалительный процесс.

Дизонтогенетические кисты. *Одонтогенная кератокиста (примордиальная)* составляет 5–10% всех челюстных кист и обычно возникает на 2-м и 3-м десятилетиях жизни, чаще у мужчин. Локализуется в области моляров, угла и ветви нижней челюсти. Может быть однокамерной или многокамерной. Предполагают, что кератокиста образуется из зубных пластинок. Внутренняя ее поверхность бывает выстлана многослойным плоским эпителием с явлениями ороговения. Содержимое кист напоминает холестеатому. Различают два типа одонтогенной кератокисты: паракератозный и ортокератозный.

Возможны рецидивы. Иногда в одонтогенных кератокистах наблюдается развитие плоскоклеточного рака и амелобластомы. Множественные кератокистомы могут сочетаться с другими пороками развития.

Зубная киста (фолликулярная) – наиболее распространенная из дизонтогенетических одонтогенных кист. Возникает в эмалевом органе в области непрорезавшегося 2-го премоляра и 3-го моляра нижней челюсти, а также клыка и 3-го моляра верхней челюсти. Киста покрывает коронку непрорезавшегося зуба и прикрепляется к зубу в месте соединения коронки и корня. Обычно наблюдается у мужчин в возрасте до 30 лет. Киста выстлана тонким слоем многослойного плоского эпителия без ороговения. Иногда присутствуют клетки, секретирующие слизь, или реснитчатые клетки. Эпителиальная выстилка располагается на соединительнотканной капсуле. В полости содержится зуб или несколько зубов, сформированных или рудиментарных.

Осложнения и прогноз. Если зубная киста не подвергается лечению, то она может стать крупной и вызвать разрушение челюстной кости. Из зубной кисты может развиваться амелобластома.

Киста прорезывающегося зуба располагается поверхностно по отношению к коронке прорезывающегося зуба (обычно молочного). Представляет собой разновидность зубной кисты. Макроскопически: синеватое припухание в той области, где должен прорезаться зуб. Микроскопически: киста выстлана многослойным плоским эпителием без ороговения.

Радикулярная киста – часто встречающаяся киста челюстей (80–90%). Она развивается из одонтогенных эпителиальных остатков, присутствующих в периодонтальной связке, а также из остатков Малассе.

Ее развитие бывает связано с хроническим воспалительным процессом, обусловленным периапикальной гранулемой, содержащей различное количество гнезд одонтогенного эпителия.

Радикулярные кисты подразделяют на несколько подтипов. Наиболее распространенной является *периапикальная киста*, которая образуется в костной ткани вокруг верхушки (апекса) корня. *Латеральная киста* возникает в костной ткани соответственно боковой поверхности корня зуба. *Резидуальная киста* развивается после удаления зуба из оставшейся в челюсти периапикальной гранулемы.

Микроскопически киста выстлана многослойным плоским эпителием без ороговения. Фиброзная стенка инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами. При обострении воспаления эпителий гиперплазируется, образуются сетевидные отростки, направленные в толщу стенки и не встречающиеся в других кистах. В воспалительном инфильтрате появляются нейтрофильные лейкоциты. В случае расплавления эпителия полость кисты заполняется грануляционной тканью. Киста часто нагнаивается. В фиброзной стенке кисты находят значительные отложения кристаллов холестерина и ксантомных клеток.

Прогноз. Кисты верхней челюсти способны проникать в гайморовую пазуху, осложняться развитием одонтогенного гайморита. В одонтогенных кистах дизонтогенетического характера могут возникать одонтогенные опухоли, в некоторых случаях в резидуальной радикулярной кисте наблюдается развитие плоскоклеточного рака.

Неодонтогенные кисты. *Киста носонёбного канала* образуется в результате пролиферации эпителиальных остатков носонёбного (резцового) канала в области средней линии верхнечелюстной кости в передней части нёба. Является наиболее частой неодонтогенной кистой. Обычно возникает у мужчин среднего возраста. Ее форма овальная, круглая или, что особенно характерно, в виде сердца. Достигая крупных размеров, киста может вызвать увеличение верхней челюсти. Микроскопически: в силу особенностей происхождения кисты (между ротовой и носовой полостями) выстилающий ее эпителий может быть различным. Выстилка из многослойного плоского эпителия встречается в кистах, которые возникают ближе к ротовому концу канала, а выстилка из псевдомногослойного цилиндрического реснитчатого эпителия – в кистах, которые образуются ближе к полости носа.

23.4.3. Опухолеподобные болезни

Опухолеподобные образования полости рта представлены эпулисом (наддесневиком); фиброзной дисплазией челюстных костей; херувизмом; эозинофильной гранулемой (болезнь Таратынова); фиброматозом десен (см. Болезни десен).

Эпулис (наддесневик) – опухолевидное разрастание ткани десны вследствие хронического раздражения (плохо поставленные коронки, пломбы).

Чаще возникает в области клыков, резцов, реже – премоляров с вестибулярной поверхности, нередко – у женщин. Имеют грибовидную или округлую форму, размеры 1–2 см. К десне прикреплен ножкой или широким основанием.

Гистологические варианты:

- ангиоматозный (капиллярная гемангиома);
- фиброматозный (твердая фиброма);
- гигантоклеточный (гигантоклеточная гранулема).

Фиброзная дисплазия челюстных костей – доброкачественное опухолевидное разрастание соединительной ткани с разрушением кости, примитивным остеогенезом (рис. 149 на цв. вкл.), которое сопровождается деформацией лица.

Херувизм – семейная множественная кистозная болезнь челюстей. Между костными балками челюстей разрастается богатая клетками и сосудами соединительная ткань, вокруг сосудов накапливаются ацидофильный материал и гигантские многоядерные клетки. Костные балки подвергаются лакунарной резорбции. Одновременно в новообразованной соединительной ткани возникают примитивные костные балочки, окруженные остеоидом и постепенно превращающиеся в зрелую кость.

Заболевание начинается в раннем детском возрасте с появления бугристых наслоений в области обоих углов и ветвей нижней челюсти, реже – боковых отделов верхней челюсти, которые обычно обнаруживаются на 2-м или 3-м году жизни. При распространении заболевания на верхнюю челюсть происходит оттягивание нижних век вниз. Это приводит к приоткрыванию нижнего отдела склеры, в связи с чем создается впечатление, что ребенок смотрит в небо. Это придает заболевшим детям сходство с херувимом, что и послужило основанием для названия болезни. Лицо становится округлым, херувимо- или ангелоподобным. Рентгенографически обнаруживаются множественные кистоподобные участки, обусловленные остеолизом. Нарушается развитие зубов, зубы могут отсутствовать, смещаться или преждевременно выпадать. К 12 годам процесс приостанавливается и происходит образование новой костной ткани.

Эозинофильная гранулема (болезнь Таратынова) относится к группе гистиоцитозов-Х (болезни крови). Встречается у детей и молодых людей в разных костях, в том числе и в челюстях. Выделяют следующие формы: очаговую (очаги деструкции кости одиночные, дырчатые, без поражения альвеолярного отростка) и диффузную (поражаются межзубные перегородки альвеолярного отростка).

Микроскопически очаг поражения построен из крупных клеток типа гистиоцитов с большой примесью эозинофилов.

23.5. Опухоли зубочелюстной системы

Опухоли зубов и челюстей подразделяются на органоспецифические (одонтогенные) и органонеспецифические (неодонтогенные). Около 50% всех опухолей зубочелюстной системы составляют одонтогенные опухоли. Они могут быть доброкачественными и злокачественными. Кроме того, в челюстях наблюдаются метастатические опухоли.

23.5.1. Одонтогенные опухоли

Органоспецифические (одонтогенные) опухоли составляют около 10% всех опухолей зубов, челюстей и полости рта. В основе их развития лежит нарушение эмбриогенеза на тканевом уровне, представленное персистенцией различных эмбриональных тканей зуба, а именно – эмалевого органа и островков Малассе (эпителиальные опухоли), а также зубного сосочка (мезенхимальные опухоли). Из эмалевого органа формируется эмаль зуба, из сосочка – одонтобласты, дентин, цемент, пульпа зуба. Одонтогенные опухоли являются редкими внутрочелюстными опухолями, но чрезвычайно разнообразными по структуре. Развитие этих опухолей, даже доброкачественных, сопровождается деформацией и деструкцией костной ткани. Они могут прорастать в полость рта, сопровождаться спонтанными переломами челюстей. Исходя из особенностей гистогенеза, их подразделяют на опухоли эпителиального, мезенхимального и смешанного (эпителиально-мезенхимального) происхождения.

Опухоли эпителиального происхождения. *Доброкачественные:* амелобластома; плоскоклеточная одонтогенная опухоль; кальцифицирующая эпителиальная одонтогенная опухоль; светлоклеточная одонтогенная опухоль.

Злокачественные: злокачественная амелобластома; первичная внутрикостная карцинома; злокачественные варианты других одонтогенных эпителиальных опухолей.

Опухоли мезенхимального происхождения. *Доброкачественные:* одонтогенная фиброма; миксома; доброкачественная цементобластома.

Опухоли смешанного происхождения. *Доброкачественные:* амелобластическая фиброма; амелобластическая фибродентинома и фиброодонтома; одонгамелобластома; аденоматоидная опухоль; кальцифицирующая одонтогенная киста; сложная одонтома; составная одонтома.

Злокачественные: амелобластическая фибросаркома; амелобластическая фибродентиносаркома и амелобластическая фибродонтосаркома; одонтогенная карциносаркома.

Одонтогенные опухоли эпителиального происхождения. *Доброкачественная амелобластома (адамантинома)* – доброкачественная, но локально инвазивная опухоль, построенная из пролиферирующего одонтогенного эпителия. Возникает из остатков одонтогенного эпителия. Диагностируется в 40–50 лет; 80% амелобластом возникает в нижней челюсти, из них 70% – в области моляра и восходящей ветви. Рентгенологически определяется многогнездное разрушение кости.

Гистологические варианты. Фолликулярный вариант строения наиболее типичен. Он характеризуется формированием островков эпителиальных клеток, напоминающих развивающийся эмалевый орган зубного зачатка. На периферии островков располагаются высокие цилиндрические клетки, а их центральная часть состоит из рыхлой сети клеток, приобретающих звездчатую форму, что напоминает сеть звездчатых клеток эмалевого органа. Между эпителиальными островками располагается бедная клетками рыхлая соединительная ткань – строма опухоли.

Плексиформный вариант представлен тяжами эпителия, которые имеют неправильные очертания и переплетаются в виде сети. По периферии тяжей располагаются клетки цилиндрической формы, а центральная их часть занята клетками, похожими на звездчатый ретикулум.

Акантоматозный вариант характеризуется плоскоклеточной метаплазией, иногда с формированием структур, подобных роговым жемчужинам, особенно в островках амелобластомы фолликулярного строения.

Зернисто-клеточный (гранулярно-клеточный) вариант характеризуется избыточным накоплением в цитоплазме эпителиальных клеток эозинофильных гранулярных частиц (лизосом). Это приводит к увеличению размеров клеток, которые могут быть кубовидными, цилиндрическими или округлыми.

Базально-клеточный вариант напоминает базально-клеточный рак из покровного эпителия слизистой оболочки рта.

Однокистозная амелобластома – особая разновидность опухоли, которая развивается в одонтогенной кисте. Опухолевые разрастания выступают в полость кисты или инфильтрируют ее стенку. При нерадикальном удалении дает рецидивы.

Злокачественная амелобластома – опухоль, имеющая строение амелобластомы и цитологические признаки злокачественного процесса (клеточный полиморфизм, высокая пролиферативная активность) в первичном очаге в челюстях и(или) в любом метастатическом очаге.

Может возникать в результате злокачественной трансформации в предсуществующей амелобластоме или как первичная злокачествен-

ная амелобластома. Опухоль характеризуется развитием метастазов в регионарных лимфатических узлах, легких, плевре, костях, иногда в других внутренних органах.

Кальцифицирующаяся эпителиальная одонтогенная опухоль – локально инвазивная эпителиальная опухоль, характеризующаяся развитием межэпителиальных структур, вероятно, амилоидоподобной природы, которые могут кальцифицироваться. Эта опухоль относительно редка. Чаще возникает на 4-м и 5-м десятилетиях жизни. Примерно в 65% случаев наблюдается в нижней челюсти, премолярно-молярной зоне в сочетании с непрорезавшимся зубом. Растет медленно, безболезненная при пальпации. На рентгенограммах отмечается нечеткое разрежение костной ткани с включениями плотных масс различного размера, часто располагающихся вблизи от коронки непрорезавшегося зуба.

Микроскопически опухоль состоит из полей довольно крупных эпителиальных многоядерных клеток полигональной формы с обильной эозинофильной цитоплазмой, для которых часто характерен ядерный полиморфизм. Митозы редки. Типично наличие внеклеточно расположенного эозинофильного гомогенного вещества, окрашивающегося подобно амилоиду. В этом веществе образуются шарообразные слоистые кальцификаты. Опухоль обладает признаками местнодеструктирующего роста. По поведению она похожа на амелобластому. Частота рецидивов составляет 10–15%.

Первичный внутрикостный рак – плоскоклеточный рак, возникающий в пределах челюсти, не имеющий никакой начальной связи со слизистой оболочкой полости рта и, возможно, развивающийся из остатков одонтогенного эпителия (островки Малассе), имеющий строение эпидермального рака. Может возникать из эпителия дизонтогенетических одонтогенных кист. Рост опухоли быстрый, с выраженной деструкцией кости.

Амелобластическая карцинома – амелобластома с признаками морфологической анаплазии эпителиальных структур, свойственных злокачественной опухоли. Она характеризуется агрессивным ростом с выраженной деструкцией костной ткани, частыми рецидивами, а иногда – развитием метастазов в регионарные лимфоузлы.

Одонтогенные опухоли мезенхимального происхождения. *Одонтогенная фиброма* – доброкачественная фибропластическая опухоль, содержащая различное количество неактивного одонтогенного эпителия. Редко встречающаяся опухоль. Ее обнаруживают у лиц самого различного возраста, чаще в нижней челюсти.

Различают две формы одонтогенной фибромы. При первой форме опухоль состоит из клеточно-волокнутой соединительной ткани, в которой рассеяны тяжи и гнезда одонтогенного эпителия. Могут присутствовать структуры, подобные кальцифицированному цементу, а также

остеоид или десмопластический дентин. Гистологически идентичную опухоль, встречающуюся в слизистой оболочке десны, называют *периферической одонтогенной фибромой*.

При второй форме опухоль состоит из крупных звездчатых фибробластов, тонких коллагеновых волокон, которые располагаются среди основного вещества. Иногда встречаются небольшие остатки одонтогенного эпителия. Гистологически эта форма одонтогенной фибромы может быть очень похожа на миксофибромю.

Миксома (одонтогенная миксома, миксофиброма) – одна из наиболее распространенных доброкачественных одонтогенных опухолей. Она формируется из примитивной одонтогенной мезенхимы развивающегося зуба. Рост может быть быстрым и обусловлен накоплением слизеподобного вещества, характеризуется местнодеструктирующим ростом, часто прорастает за пределы кости и в мягкие ткани. Возникает у молодых людей и поражает верхнюю и нижнюю челюсти примерно с равной частотой. Рентгенографическая картина опухоли напоминает «мыльные пузыри». Рецидивы часты.

Микроскопически опухоль состоит из рыхлой массы звездчатых и веретенообразных клеток в обильной мукоидной строме. У опухоли отсутствует капсула, она не имеет четких границ. Как правило, в миксомах содержится мало фиброзной ткани. Если в них обнаруживают повышенное количество коллагеновых волокон, то такие миксомы называют *миксофибромами*, или *фибромиксомами*.

Доброкачественная цементобластома (цементобластома, истинная цементома) – редко встречающаяся доброкачественная опухоль, которая обычно возникает у взрослых лиц молодого возраста. Чаще она наблюдается в области корней 1-го моляра нижней челюсти. Опухоль тесно связана и частично окружает корень или корни зуба.

На рентгенограммах выглядит как четко отграниченная обызвествленная масса. Микроскопически опухоль состоит из переплетающихся пластов минерализованного материала, представляющего собой костную ткань и цемент. Ткань опухоли по периферии и в области активного роста не минерализована.

Одонтогенные опухоли смешанного происхождения. *Одонтогенная аденоматоидная опухоль* чаще наблюдается у лиц женского пола, обычно на 2-м десятилетии жизни. Как правило, возникает в передних отделах верхней челюсти. Часто сочетается с непрорезавшимся клыком. На рентгенограммах опухоль похожа на зубную кисту. Обычно не рецидивирует. Микроскопически опухоль состоит из протокоподобных структур, выстланных кубическим или высоким цилиндрическим эпителием. По всей опухоли рассеяны массы эозинофильного вещества и мелкие кальцифицированные очаги. Имеется слаболокнистая строма. Опухоль инкапсулирована.

Амелобластическая фиброма – доброкачественная опухоль, состоящая из эпителиальных и мезенхимальных структурных элементов. В ней отсутствуют твердые ткани зуба (эмаль или дентин). Обычно она обнаруживается у лиц младше 21 года. Как правило, поражает молярную область нижней челюсти и часто связана с прорезавшимся зубом.

Микроскопически опухоль построена из тяжей и островков одонтогенного эпителия, которые располагаются в рыхлой клеточно-волоконистой ткани мезенхимального происхождения, напоминающей ткань зубного сосочка. Эпителиальные островки бывают разной величины. По периферии эпителиальные островки ограничены цилиндрическими или кубическими клетками. Тяжи из одонтогенного эпителия обычно переплетаются между собой. Рецидивы нередки.

Одонтома – наиболее распространенная одонтогенная опухоль. Возраст большинства пациентов – моложе 15 лет. Возникает в результате нарушения развития зуба, т.е. представляет собой гамартоматозное поражение. Одонтомы могут препятствовать прорезыванию зуба или находятся в той области, где должен быть зуб. Достигнув полного развития, одонтома включает эмаль, дентин и цемент. Макроскопически большинство одонтом представляют мелкие поражения, не превышающие размеров зуба, в зоне которого они локализованы. В редких случаях размер одонтомы может превышать 6 см в диаметре, вызывая увеличение челюсти. В верхней челюсти одонтомы обнаруживаются чаще, чем в нижней. Одонтомы бывают смешанные и сложные.

Смешанные одонтомы в основном локализуются в переднем отделе верхней челюсти, а сложные – преимущественно в заднем отделе нижней челюсти.

Микроскопически сложные одонтомы состоят из беспорядочной массы дентина, эмали и цемента. Более распространены смешанные одонтомы, состоящие из многочисленных мелких, неправильной формы, зубоподобных структур, разделенных фиброзной тканью.

Амелобластическая фиброодонтома – новообразование, которое в общих чертах сходно с амелобластической фибромой, но содержит дентин и эмаль. В некоторых случаях она является лишь стадией развития одонтомы.

Разновидность одонтомы – *амелобластическая одонтома*. Встречается очень редко. Характеризуется признаками амелобластомы и одонтомы. Эти опухоли могут быть локально агрессивными и вести себя подобно амелобластоме.

Амелобластическая фибросаркома – злокачественная опухоль. Встречается редко. Некоторые опухоли бывают изначально злокачественными, другие – становятся ими в области рецидива ранее добро-

качественной амелобластической фибромы. Новообразование обычно приводит к обширному разрушению костной ткани. В отличие от амелобластической фибромы, мезенхимальный компонент имеет гистологические особенности фибросаркомы с наличием атипичных клеток и митозов. Опухоль клинически агрессивна, прорастает в соседние ткани, однако убедительных данных о ее метастазировании не имеется.

23.5.2. Неодонтогенные опухоли

В челюстных костях могут встречаться все известные доброкачественные и злокачественные опухоли, развивающиеся в других костях. Поражение челюстных костей нередко наблюдается при неходжкинской лимфоме. Однако необходимо обратить внимание на наиболее часто встречающуюся в стоматологической практике гигантоклеточную опухоль (остеобластокластома).

Остеобластокластома (гигантоклеточная опухоль, бурая опухоль) – локально инвазивная, потенциально злокачественная гигантоклеточная опухоль. Составляет 33% всех опухолей челюстей. Доброкачественная, но местно инвазивная опухоль, может иногда метастазировать. Возникает в возрасте 30–50 лет, чаще у женщин. Локализация – нижняя челюсть в области премоляров. При росте вызывает деформацию челюсти, разрушает кость на значительном протяжении, по периферии опухоли происходит костеобразование.

Макроскопически представляет собой четко очерченный узел ржавого цвета с белыми участками и кистами. Микроскопически опухоль построена из двух типов клеток: одноядерных и многоядерных. Многоядерные (остеокласты) могут содержать до 100 ядер. Однако опухолевыми являются одноядерные клетки (остеобласты) с большим ядром и скудной цитоплазмой. Местами среди мелких одноядерных клеток образуются костные балочки, которые могут рассасываться многоядерными опухолевыми клетками. Также характерны хорошо васкуляризированная строма и диффузные кровоизлияния, отложения гемосидерина.

Прогноз. Остеобластокластома может озлокачествляться.

Особого внимания заслуживает **лимфома Беркитта** – высокозлокачественная В-клеточная лимфома. В 50% случаев она локализуется в челюстных костях, разрушает их, обладает быстрым ростом, склонна к генерализации. Болеют обычно дети 4–8 лет. Встречаются эндемический и спорадический варианты опухоли.

Эндемическая лимфома Беркитта – лимфома, возникающая у детей преимущественно в экваториальной Африке, строго ассоциированная с вирусом Эпштейна – Барр и характерной транслокацией гена МУС.

Спорадическая лимфома Беркитта – лимфома, возникающая у более старших пациентов по всему миру, также ассоциированная с транслокацией гена МУС, но в меньшей степени с вирусом Эпштейна – Барр.

Микроскопически опухоль построена из полей клеток с грубым хроматином и выраженными ядрышками. Характерна картина «звездного неба» – на фоне темных лимфомных клеток выделяются гистиоциты с фрагментами ядер некротизированных лимфомных клеток в бледной цитоплазме. В лимфообластах лимфомы находят вирусоподобные включения.

Пр о г н о з. Неблагоприятный.

23.6. Болезни слюнных желез

Заболевания слюнных желез бывают врожденными и приобретенными. К врожденным относят агенезию, гипоплазию, гипертрофию и добавочные железы. Могут быть изменения, связанные с протоками желез: атрезия протоков, сужение, аномалии ветвления протоков, образование врожденных фистул.

Заболевания слюнных желез могут быть самостоятельными (например, слюннокаменная болезнь, опухоли) или же частным выражением ряда болезней (например, туберкулезный сиалоаденит, цитомегаловирусная инфекция).

Возможны механические повреждения слюнных желез, которые способны привести к стенозу выводного протока, развитию слюнных свищей и острого гнойного сиалоаденита. При лучевой терапии злокачественных опухолей области головы и шеи возникает хронический склерозирующий сиалоаденит.

23.6.1. Воспалительные заболевания слюнных желез

Сиалоаденит – воспаление любой слюнной железы. **Паротит** – воспаление околоушной железы.

Первичный сиалоаденит связан с вирусной инфекцией и представлен эпидемическим паротитом и цитомегалией. Вторичные сиалоадениты вызываются разнообразными бактериями и грибами. Пути проникновения инфекции в железу различны: стоматогенный (через протоки железы), гематогенный, лимфогенный, контактный. Сиалоадениты могут быть неинфекционной природы и развиваются, например, при отравлении солями тяжелых металлов (при выведении их со слюной). Сиалоаденит бывает первичным (самостоятельное заболевание) или чаще вторичным (осложнение или проявление другого заболевания). В про-

цесс может вовлекаться одна железа или одновременно две симметрично расположенные, иногда отмечается множественное поражение желез. Течение острое и хроническое, возможно с обострениями.

Острый сиалоаденит может быть серозным, гнойным (очаговым или диффузным), редко – гангренозным. Хронический сиалоаденит бывает межзубочным, продуктивным.

Острый гнойный сиалоаденит – острое гнойное воспаление слюнной железы. Чаще поражается околоушная железа.

Этиология и патогенез. Причиной обычно являются *Staphylococcus aureus* и стрептококки группы А, которые попадают в слюнную железу по ее выводному протоку. Этому способствуют пониженное слюноотделение или его прекращение. Развитие заболевания возможно вследствие заноса инфекционного начала в слюнную железу гематогенным или лимфогенным путем.

Микроскопически наблюдается гнойное воспаление с возможным развитием абсцессов. В связи с абсцедированием могут образоваться свищи, открывающиеся наружу или в полость рта.

Осложнения и исход. Иногда гнойное воспаление переходит со слюнной железы на окружающие мягкие ткани с развитием флегмоны, абсцесса. Склероз железы выражен в различной степени. Может перейти в хронический сиалоаденит.

Хронический сиалоаденит – хроническое межзубочное продуктивное воспаление слюнной железы. Чаще развивается в поднижнечелюстной железе. Нередкими причинами являются обструкция выводных протоков слюнных желез камнями при слюннокаменной болезни или стриктура протоков. Это приводит к повышенной чувствительности желез к ретроградному бактериальному инфицированию через выводной проток.

Микроскопически на фоне выраженного в той или иной мере склероза наблюдаются воспалительные инфильтраты, состоящие в основном из лимфоцитов и плазматических клеток. Возможна метаплазия эпителия протоков в многослойный плоский.

Осложнения и исход. Исходом хронического сиалоаденита бывает склероз железы с атрофией ацинарных отделов, липоматоз стромы, снижение или выпадение функции.

Особый вид хронического сиалоаденита с разрушением желез и выраженным лимфомакрофагальным инфильтратом наблюдается при сухом синдроме Шегрена (синдром недостаточности экзокринных желез, сочетающийся с полиартритом). **Синдром Шегрена** – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением слюнных и слезных желез с последующей их деструкцией, что приводит к развитию ксеростомии (сухость слизистой оболочки рта) и ксерофтальмии (сухость конъюнктивы и роговицы). Болезнь в основном наблюдается у женщин.

Различают первичный и вторичный синдром Шегрена. При первичном отмечается только синдром сухости, при вторичном – наблюдается сочетание синдрома сухости с другим аутоиммунным заболеванием, чаще с ревматоидным артритом, СКВ, системной склеродермией, полимиозитом или первичным билиарным циррозом печени.

Этиология и патогенез. Причина неизвестна. Немаловажная роль принадлежит вирусной инфекции и генетическому предрасположению.

В патогенезе заболевания придают значение продукции аутоантител и секреции лимфокинов, которые разрушают лимфоциты и эпителиальные клетки. Точный механизм деструкции желез неизвестен.

Патологическая анатомия. У многих пациентов наблюдается двустороннее увеличение больших слюнных желез, которые становятся плотными.

Микроскопически на ранних стадиях болезни в паренхиме долек желез обнаруживают очаговые скопления лимфоцитов и плазматических клеток. По мере прогрессирования заболевания возникает частичная, а затем почти полная утрата железистой паренхимы. Лимфоцитарный инфильтрат становится преобладающим. Могут появляться лимфоидные фолликулы.

Осложнения и исходы. У пациентов с синдромом Шегрена отмечается чрезвычайно высокий риск развития неходжкинской лимфомы или недифференцированного рака. Ксеростомия повышает предрасположенность к развитию пришеечного кариеса зубов, орального кандидоза и бактериального сиалоаденита. При ксерофтальмии развивается сухой кератоконъюнктивит. Возможно развитие интерстициального нефрита, интерстициального фиброза легких, васкулита и некоторых других поражений. Часто развивается сухость кожи.

От синдрома Шегрена следует отличать болезнь Микулича, при которой артрит отсутствует.

Обструктивные поражения возникают в результате обструкции выводных протоков слюнной железы слюнными камнями, сдавлением или их изгибом, перерезкой. К ним относятся сиалолитиаз, мукоцеле и ретенционная киста.

23.6.2. Слюннокаменная болезнь

Слюннокаменная болезнь (сиалолитиаз) – хроническое заболевание слюнной железы, характеризующееся образованием слюнных камней в ее протоках. Камни формируются как во внежелезистой, так и во внутрижелезистой части выводного протока. Наблюдается главным образом у лиц среднего возраста, у мужчин в 2 раза чаще. В основном

поражается поднижнечелюстная железа, значительно реже – околоушная и подъязычная. Слюннокаменная болезнь может наблюдаться также в малых слюнных железах щек и верхней губы.

Камни бывают единичными или множественными. Центр камня обычно состоит из эпителиальных клеток, бактерий или слизи, вокруг откладываются соли кальция (преимущественно фосфаты).

Этиология и патогенез. В камнеобразовании играют большое значение застой секрета, инфицированию выводного протока или самой железы и сдвигу рН слюны в щелочную сторону. Образование слюнных камней не связано с общими нарушениями кальциевого и фосфорного обмена.

Патологическая анатомия. Обструкция камнем выводного протока железы приводит к расширению протока проксимальнее области его блокады. Наблюдается также расширение концевых отделов слюнной железы в связи с нарушением оттока слюны. Обычно развиваются хронический сиалоаденит и сиалодохит (воспаление протока слюнной железы). Возникает атрофия паренхимы железы с разрастанием соединительной ткани, нередко с плоскоклеточной метаплазией эпителия протока, а также с развитием ретенционных кист, иногда формируются слюнные свищи, из которых выделяется слюна.

Осложнения. Возможно обострение воспаления в виде острого гнойного сиалоаденита с абсцедированием.

Ретенционная киста (мукоцеле – киста с мукоидным содержимым) развивается в результате кистозного расширения протока слюнной железы вследствие его обструкции слюнным камнем. Чаще возникает в больших слюнных железах. Стенка кисты выстлана эпителием (кубическим или многослойным плоским). Иногда наблюдается инфицирование кисты.

23.6.3. Опухолеподобные заболевания слюнных желез

Важным опухолеподобным заболеванием слюнных желез является *доброкачественное лимфоэпителиальное поражение (болезнь Микуллича)*. Болезнь характеризуется развитием лимфоцитарного инфильтрата, который замещает железистую паренхиму долек слюнных желез. Отмечается пролиферация эпителиальных и миоэпителиальных клеток протоков, что приводит к формированию миоэпителиальных островков, сплошь замещающих внутридольковые протоки. Из предсуществующего доброкачественного лимфоэпителиального поражения могут развиться неходжкинская лимфома и злокачественное лимфоэпителиальное поражение, которое является подтипом недифференцированного рака.

23.6.4. Опухоли слюнных желез

Слюнные железы характеризуются высокой предрасположенностью к развитию опухолей. Опухоли подразделяют на две основные группы: эпителиальные и неэпителиальные. Они могут быть доброкачественными и злокачественными. Кроме того, в слюнных железах наблюдаются метастатические опухоли.

Опухоли эпителиального происхождения составляют большую часть новообразований слюнных желез. Базальные клетки выводных протоков и клетки вставочных протоков являются клетками-предшественницами для большей части опухолей. Опухоли слюнных желез чаще возникают в околоушных железах (около 75%), значительно реже в малых орофарингеальных железах (около 14%) и в подчелюстных железах (около 11%). Опухоли подъязычной железы встречаются менее чем в 1%. Злокачественные эпителиальные опухоли наблюдаются реже, чем доброкачественные.

К л а с с и ф и к а ц и я. Опухоли слюнных желез подразделяются на аденомы, карциномы, неэпителиальные опухоли, вторичные опухоли, неклассифицируемые опухоли, опухолеподобные состояния.

Плеоморфная аденома (доброкачественная смешанная опухоль) – наиболее распространенная доброкачественная опухоль слюнных желез. Обычно возникает между 30 и 50 годами жизни, преимущественно у женщин. Плеоморфная аденома составляет 60–70% опухолей околоушных желез, 40–60% опухолей поднижнечелюстных желез, 40–70% опухолей малых слюнных желез и 1% опухолей подъязычных желез. Растет медленно, бессимптомно.

Макроскопически: плотное образование, нередко дольчатого вида и в большинстве случаев окруженное фиброзной капсулой.

Микроскопически опухоль состоит из эпителиального и мезенхимоподобного компонентов. Эпителиальный компонент представлен структурами, имеющими вид протоков, солидных пластов, слоев миоэпителиальных клеток, участков плоскоклеточной метаплазии. Миоэпителиальные клетки, как правило, имеют полигональную форму, в отдельных зонах они могут быть веретенообразными. Мезенхимоподобный компонент представлен миксоидными, хондроидными, костными и гиалиновыми зонами, которые обычно связывают с накоплением мукоидного или гиалинового вещества между миоэпителиальными клетками, что изменяет их внешний вид. В них возникает вакуольная дистрофия, приводящая к образованию участков, напоминающих хрящ (хондроидные зоны). Границы между мезенхимоподобными и эпителиальными компонентами обычно неразличимы.

Пр о г н о з. Возможны рецидивы.

Аденолимфома (опухоль Уортина) – вторая по частоте доброкачественная опухоль околоушной железы. Может быть билатеральной. Возникает в 50–60 лет как безболезненное образование, чаще у мужчин (26:1). Предрасполагающим фактором является курение.

Гистологически опухоль представлена кистами и(или) папиллярными структурами, выстланными двуслойным цилиндрическим эпителием (онкоцитами). В строме – плотный лимфоидный инфильтрат, иногда с герминативными центрами. Онкоциты – клетки с обильной яркой эозинофильной гранулярной цитоплазмой.

Аденокистозная аденокарцинома (цилиндрома) составляет до 10% всех опухолей слюнных желез. В поднижнечелюстной железе является самой частой злокачественной опухолью. Примерно в 75% случаев чаще возникает в малых слюнных железах, в небных. Преимущественно обнаруживается между 4-м и 6-м десятилетиями жизни. Аденокистозная карцинома, как правило, вызывает боль, что связывают с перинеуральным распространением опухоли, характерным для данного новообразования.

Макроскопически характеризуется как узловатой, так и диффузной формой роста.

Микроскопически опухоль состоит из довольно однородных темно-окрашенных базалоидных клеток, содержащих минимальное количество цитоплазмы. Постоянно выявляются признаки опухолевой инфильтрации окружающих тканей. Гистологически выделяют три типа аденокистозного рака.

Криброзный тип наиболее характерен. Клетки опухоли сгруппированы в тяжи или округлые скопления, окружающие бесклеточные полости, которые содержат мукоидное или гиалиновое вещество. Такая структура придает опухоли вид «швейцарского сыра». Фигуры митоза обнаруживаются редко.

Солидный тип состоит из комплексов базалоидных клеток, иногда содержащих протокоподобные структуры. В центральной части опухоли может наблюдаться некроз. Отмечается минимальный клеточный полиморфизм, но митотическая активность может быть значительной.

Тубулярный тип состоит из трубчатых структур, образованных базалоидными клетками. Тубулярные структуры располагаются в гиалинизированной строме.

Прогноз. Наиболее благоприятен у больных с криброзным и тубулярными типами опухоли, плохой – у пациентов с солидным типом. Нередко отмечаются рецидивы. Опухоль метастазирует в легкие, кости, печень, головной мозг.

Мукоэпидермоидный рак – наиболее распространенная злокачественная опухоль слюнных желез; 90% опухолей, поражающих большие слюнные железы, обнаруживаются в околоушной железе. Преимущественно наблюдается в возрасте от 35 до 65 лет. Самым распространенным этиологическим фактором является лучевая терапия.

Макроскопически: плотный белесоватый узел, обычно размером от 1 до 4 см, иногда со слизистой поверхностью разреза, часто с наличием кистозных полостей.

Микроскопически состоит из эпидермоидных, слизеобразующих и промежуточных клеток. Последние имеют промежуточную дифференцировку между эпидермоидными и слизеобразующими клетками. Нередко в опухоли присутствуют светлые клетки, многие из которых содержат гликоген или муцин. Опухоли подразделяют на низкокзлокачественные, умеренно злокачественные и высокозлокачественные.

Для *низкокзлокачественного мукоэпидермоидного рака* характерно преобладание слизеобразующих клеток и формирование кистозных полостей, выстланных слизистыми клетками.

Для *умеренно злокачественного мукоэпидермоидного рака* характерно образование солидных структур из эпидермоидных или промежуточных клеток, а также склонность к менее распространенному образованию кист. Выявляется повышенная степень атипизма ядер клеток и митотической активности, а также отмечаются начальные признаки инфильтрирующего роста.

Высококзлокачественный мукоэпидермоидный рак образует солидные структуры, очень похожие на плоскоклеточный рак. Слизеобразующие клетки сравнительно малочисленны. Этот рак характеризуется инфильтрирующим ростом с возможным прорастанием в ткани, окружающие слюнную железу, имеет нечеткие границы. Нередко развивается паралич лицевого нерва, обусловленный периневральным распространением опухоли. Возможно развитие некрозов.

Пр о г н о з. Зависит от степени дифференцировки опухоли. Возможны рецидивы опухоли, иногда происходит ее метастазирование.

Ациноклеточный рак – относительно редкая низкокзлокачественная опухоль, при которой наблюдается сходство опухолевых клеток с серозными ацинарными клетками концевых отделов слюнных желез. Чаще образуется в околоушной железе. Редко ациноклеточный рак наблюдается сразу в нескольких железах. Обычно возникает на 50-м году жизни.

Макроскопически: узел, нередко дольчатого вида, диаметром от 2 до 4 см, серовато-коричневого или серовато-белого цвета, обычно с четкими границами, может быть полностью инкапсулированным. Иногда в опухоли обнаруживают кистозные полости различных размеров.

Микроскопически различают четыре гистологических типа ациноклеточного рака.

Солидный тип является наиболее типичным, чаще обнаруживается в околоушной железе. Характеризуется образованием солидных структур, состоящих из опухолевых клеток.

Микрокистозный тип характеризуется наличием многочисленных мелких кистозных полостей, которые могут быть заполнены слизью или белковыми массами. Между кистозными полостями располагаются опухолевые клетки, похожие на серозные ацинарные клетки концевых отделов слюнных желез.

Кистозно-папиллярный тип характеризуется наличием одной или большего числа кист разных размеров, содержащих папиллярные структуры. Внутренняя поверхность кисты выстлана пролиферирующим эпителием.

Фолликулярный тип построен из фолликулов различных размеров, выстланных кубовидными или цилиндрическими эпителиальными клетками.

Строма ациноклеточного рака состоит из узких фиброваскулярных прослоек с возможной лимфоцитарной инфильтрацией. В опухоли встречаются очаги некроза, кровоизлияний, обызвествления.

Пр о г н о з. Возможны рецидивы, иногда лимфогенное и гематогенное метастазирование.

Злокачественная смешанная опухоль объединяет три онкогистологические единицы (рак в плеоморфной аденоме, карциносаркому и метастазирующую смешанную опухоль), составляет приблизительно 12% злокачественных опухолей слюнных желез. Рак в плеоморфной аденоме представлен структурами типичной плеоморфной аденомы и участками рака любого типа строения (чаще низкодифференцированная аденокарцинома или недифференцированный рак). Нередко образуется в околоушной железе. Встречается у взрослых любого возраста. Опухоль может достигать 25 см в диаметре, имеет нечеткие границы.

Злокачественный компонент способен прорасти капсулу железы. Опухоль часто рецидивирует, нередко метастазирует в легкие, органы брюшной полости и в ЦНС.

Пр о г н о з. Чрезвычайно агрессивная злокачественная опухоль.

Из доброкачественных неэпителиальных опухолей чаще наблюдаются гемангиома, лимфангиома и нейрофиброма, которые составляют около 50% опухолей слюнных желез у детей и менее 5% у взрослых, а из злокачественных преимущественно встречаются злокачественная гемангиоперицитиома, злокачественная шваннома, фибросаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитиома. Редко в слюнных железах возникают злокачественные лимфомы. Более 90% из них – неходжкинская лимфома.

Чаще в слюнные железы метастазируют злокачественные опухоли кожи области головы и шеи, а также злокачественные новообразования легких, почек и молочных желез.

23.7. Болезни губ, мягких тканей полости рта, языка

Заболевания этих органов бывают врожденными и приобретенными. В основе могут лежать различные патологические процессы: дистрофические, воспалительные, опухолевые. К воспалительным заболеваниям относят хейлит, глоссит, стоматит.

Хейлит – воспаление губ. Нижняя губа поражается чаще верхней. Хейлит может быть самостоятельным заболеванием или сочетаться с поражением языка и слизистой оболочки полости рта. По характеру течения различают острый, хронический, хронический с обострением.

Клинико-морфологические формы: эксфолиативный, glandулярный, контактный, метеорологический, актинический, хейлит Манганотти.

При *эксфолиативном хейлите* поражается только красная кайма губ. Он характеризуется повышенной десквамацией эпителия; течение хроническое. Может присоединиться острая экссудативная реакция, тогда появляются гиперемия, отек губ, образуются наложения в виде корочек.

Гистологически: акантоз, пара- и гиперкератоз, характерно наличие большого количества светлых клеток в шиповатом слое эпителия.

Glandулярный хейлит – это врожденная гипертрофия и гетеротопия мелких слюнных желез и их инфицирование. Отмечаются сухость красной каймы губ, мацерация, трещины и эрозии, впоследствии – ороговение слизистой оболочки. При присоединении инфекции возможен переход в гнойную форму с абсцедированием слюнных желез.

Контактный (аллергический) хейлит возникает при контакте красной каймы губ с самыми разнообразными веществами, выступающими в виде аллергенов. Возникает иммунное воспаление, отражающее реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Развивается эритема красной каймы губ с появлением мелких пузырьков, эрозий, трещин.

Метеорологический и актинический хейлиты возникают как воспалительная реакция на холод, повышенную влажность воздуха, ветер, ультрафиолетовое излучение. Красная кайма при этих хейлитах становится гиперемированной, появляются мелкие чешуйки, эрозии, ссадины.

Хейлит Манганотти (абразивный предканцерозный) встречается у мужчин старше 50 лет, характеризуется поражением только нижней губы. Проявляется эрозиями в центре губы на ярко гиперемированном фоне с образованием кровянистых корок.

Гистологически определяется дефект эпителия, по краям эрозии эпителий находится в состоянии акантоза, клетки шиповатого слоя –

в различной степени дискомплексации и атипии. В строме имеется диффузный инфильтрат из лимфоцитов, плазмочитов, гистиоцитов. Эрозии отличаются вялым и упорным течением, плохо поддаются лечению. Сроки эпителизации эрозий могут достигать 2 лет. Он является предраковым заболеванием.

Глоссит – воспаление слизистой оболочки языка. Встречается часто. Может быть самостоятельным заболеванием или сочетаться с поражением слизистой оболочки полости рта. По характеру течения различают острый, хронический, хронический с обострением.

Клинико-анатомические формы: десквамативная (эксфолиативная) и ромбовидная.

Десквамативный (эксфолиативный) глоссит встречается часто, может иметь семейный характер. Этиология неясна. Отмечается выраженная десквамация эпителия со сменой очертаний очагов десквамации и восстановления эпителия. Участок десквамации быстро увеличивается, сохраняя ровные круглые очертания. Зона десквамации представлена красными пятнами. Очаги десквамации могут быть единичными, но чаще множественными, постоянно меняющимися («географический язык»). Нередко десквамативный глоссит может сочетаться со складчатым языком.

Ромбовидный язык – течение хроническое. Характеризуется частичным или полным отсутствием сосочков с папилломатозным разрастанием на ограниченном участке языка, имеющем форму ромба или овала, причем этот участок располагается по линии спинки языка впереди желобовидных сосочков (срединный индуративный глоссит). Срединный ромбовидный глоссит: в срединной части спинки языка появляется эритематозная ромбовидная зона, лишенная сосочков, где в последующем возникают папилломатозные разрастания, а центральный отдел может подвергаться ороговению.

Различают три формы заболевания: плоскую, бугорковую и папилломатозную. Этиология неизвестна. Некоторые исследователи относят эту форму глоссита к аномалии развития. Не исключается роль различной микробной флоры полости рта.

Стоматит – воспаление слизистой оболочки мягких тканей полости рта. Частое заболевание. Слизистая оболочка щек, дна полости рта, мягкого и твердого неба могут поражаться изолированно и в сочетании с гингивитом, глосситом, реже – хейлитом.

Стоматит может быть самостоятельным заболеванием, а также проявлением или осложнением многих других болезней. Этиологически выделяют следующие формы:

- травматическую (механическая, химическая, в том числе медикаментозная, лучевая и др.);

- инфекционную (вирусная, бактериальная, в том числе туберкулезная и сифилитическая, микотическая и др.);
- аллергическую;
- стоматиты при экзогенной интоксикации (в том числе профессиональной);
- стоматиты при некоторых соматических заболеваниях (эндокринные заболевания, болезни желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, ревматические заболевания, гипо- и авитаминозы и др.);
- стоматиты при дерматозах (пузырчатка, герпетический дерматит Дюринга, красный плоский лишай и др.).

По характеру воспаления различают следующие формы стоматита: катаральную, катарально-десквамативную, катарально-язвенную, гангренозную, с образованием везикул, пузырей, афт, очагов пара- и гиперкератоза.

Вирусные инфекции слизистой оболочки рта чаще бывают связаны с вирусами герпеса.

Острый герпетический гингивостоматит вызывает вирус простого герпеса (ВПГ) типа I и редко – ВПГ типа II. Чаще наблюдается у детей в возрасте от 1 года до 3 лет, встречается и у взрослых.

Патологическая анатомия. Заболевание проявляется набуханием десен, они становятся красными, необычайно болезненными и легко кровоточат. На слизистой оболочке губ, языка, десен и щек появляются многочисленные болезненные везикулы с образованием язвочек.

Микроскопически везикулы располагаются в толще покровного многослойного плоского эпителия, в области поражений обнаруживают характерные многоядерные гигантские клетки с эозинофильными включениями внутри ядер.

Рецидивирующий герпес (губной герпес, герпетическая лихорадка) – рецидив герпетического заболевания вследствие реактивирования ВПГ типа I в ганглии тройничного нерва, где он находился в латентной форме, с последующим его распространением по ходу нервов. Реактивация вируса происходит под воздействием солнечного света, стресса, аллергических реакций. Характерно поражение красной каймы губ и соседних участков кожи, где наблюдаются скопления мелких прозрачных пузырьков на эритематозном основании. В последующем образуются желтоватые корки. Повторное проявление заболевания возможно в тех же местах, где было отмечено предыдущее.

Из микотических инфекций наибольшее практическое значение имеет кандидоз (*кандидозный стоматит*). Кандидоз слизистой оболочки рта может наблюдаться у детей, взрослых и у лиц преклонного возраста.

Этиология. Заболевание вызывают различные разновидности грибов рода *Candida*, чаще *Candida albicans*. Особенности кандидоза,

обусловленного *Candida albicans*, заключаются в том, что данная разновидность грибов является обычным обитателем полости рта.

К факторам риска относят прежде всего иммунодефицит: первичный (наследственные и врожденные иммунодефицитные синдромы) и вторичный, который может быть обусловлен некоторыми заболеваниями (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования и др.) или проводимым лечением (химиотерапия и лучевая терапия, применение иммунодепрессивных средств, кортикостероидная терапия). К факторам риска относят также влияния на состав микрофлоры в полости рта (антибиотикотерапия, запущенная гигиена полости рта, ксеростомия), эндокринные расстройства (СД) и некоторые другие факторы (зубные протезы, дефицит железа).

Острая кандидозная инфекция может вызвать образование рыхло прилегающей псевдомембраны белого цвета (молочница), которую следует отличать от лейкоплакии. В местах поражения слизистая оболочка покрыта псевдомембраной белого цвета, состоящей из колоний грибов, слущенных клеток многослойного плоского эпителия, роговых масс, бактерий, фибринозного экссудата с примесью лейкоцитов. Псевдомембрана легко удаляется, обнажая эритематозную, разрушающуюся, болезненную слизистую оболочку, что связано с проникновением в нее мицелия грибов.

Хроническая кандидозная инфекция может напоминать лейкоплакию. Другие поражения при хронической инфекции бывают эритематозными, папиллярными или изъязвленными. Микроскопически обнаруживают грибы в области воспаленного покровного эпителия, в котором наблюдаются явления акантоза.

Рецидивирующий афтозный стоматит – хроническое заболевание, характеризующееся образованием на подвижной слизистой оболочке рта болезненных язв (афт), которые рецидивируют с различной частотой. Это одно из самых распространенных заболеваний слизистой оболочки рта. Оно обнаруживается примерно у 20% населения. Лица женского пола в большей степени подвержены данной болезни. Этиология неизвестна. К факторам, способствующим развитию афтозного стоматита, относят травму слизистой оболочки рта, эмоциональные стрессы, недостаток некоторых веществ (витамина В₁₂, железа, фолиевой кислоты), гормональные изменения, особенно у женщин, повышенная чувствительность к микроорганизмам.

В патогенезе большое значение имеют иммунологические механизмы. В воспалительном инфильтрате в области афтозных язв присутствуют лимфоциты. Полагают, что в образовании язв значительную роль играет клеточно-опосредованная иммунная реакция.

Макроскопически афты представляют собой язвы, обычно образующиеся на слизистой оболочке губ, щек, языка и дна ротовой полости. Они бывают единичными или множественными. Дно афт покрыто желтовато-серым налетом. Язвы имеют очерченные края, которые окружены тонким гиперемизированным ободком (эритематозное гало). Различают малые, большие и герпетиформные афтозные язвы.

Микроскопически язвенный дефект покрыт фибринозно-гнойными массами. В подлежащей соединительной ткани выявляется воспалительный инфильтрат из лимфоцитов, гистиоцитов и нейтрофильных лейкоцитов.

23.8. Предраковые заболевания и опухоли полости рта и губ

Предраковые заболевания полости рта включают в себя лейкоплакию и эритроплакию и некоторые другие болезни (папилломатоз, постлучевой стоматит, хронические язвы и трещины слизистой оболочки, хейлит Манганотти).

Лейкоплакия – клинический термин, применяемый для описания белых пятен или бляшек, появляющихся на поверхности слизистой оболочки. Это наиболее распространенное поражение слизистой оболочки рта. Встречается примерно в 30 случаях на 100 взрослых в возрасте старше 35 лет. Возникает главным образом в возрасте от 50 до 70 лет, чаще у мужчин.

К основным причинам относят употребление табака (курение или жевание), злоупотребление алкоголем и различные травмы слизистой оболочки рта. Во многих случаях причина остается неясной.

Лейкоплакия считается предраковым процессом, может возникнуть в любой зоне слизистой оболочки рта, но чаще наблюдается в области красной каймы губ, слизистой оболочки щек и десен. Макроскопически лейкоплакические поражения могут быть одиночными или множественными, выглядеть в виде пятен, бляшек с неровной поверхностью, иногда бородавчатых разрастаний. Поверхность поражения обычно белая, но может быть серой, желтовато-белой. Микроскопически отмечается повышенное ороговение (кератоз). Имеются гиперортокератоз, паракератоз, нередко акантоз. Реже выявляют дисплазию.

Эритроплакия – клинический термин. Распространена в значительно меньшей степени, чем лейкоплакия, но вероятность ее перехода в тяжелую форму дисплазии или в плоскоклеточный рак выше.

Эритроплакия развивается на 6-м и 7-м десятилетиях жизни. Чаще поражается дно ротовой полости. Макроскопически характеризуется образованием ярко-красных бархатистых бляшек. В некоторых случаях поверхность поражений узловатая. Иногда определяются белые или желтые пятна ороговения на красном фоне. Микроскопически примерно в 90% случаев обнаруживаются инвазивный плоскоклеточный рак, *carcinoma in situ* и тяжелая степень дисплазии.

В полости рта могут возникать следующие опухоли: эпителиальные – папиллома, рак (*in situ*, плоскоклеточный, аденокарцинома), мезенхимальные – фиброма, гемангиома, лимфангиома, миомы (лейомиома, рабдомиома), саркомы, опухоли кроветворной и лимфоидной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

- Крылов, Ю.В.* Патологическая анатомия. Биопсийно-секционный курс / Ю.В. Крылов, С.В. Малашенко, А.В. Крылов. Витебск, 2010.
- Лекции по патологической анатомии / под ред. Е.Д. Черствого, М.К. Недзведя. Минск, 2006.
- Недзведь, М.К.* Патологическая анатомия и патологическая физиология / М.К. Недзведь, Ф.И. Висмонт, Т.М. Недзведь. Минск, 2010.
- Опухоли и опухолеподобные процессы у детей / под ред. Е.Д. Черствого, Г.И. Кравцовой, А.В. Фурманчука. Минск, 2002.
- Пауков, В.С.* Патология / В.С. Пауков, Н.К. Хитров. М., 1995.
- Саркисов, Д.С.* Очерки истории общей патологии / Д.С. Саркисов. М., 1988.
- Саркисов, Д.С.* Общая патология человека / Д.С. Саркисов, М.А. Пальцев, Н.К. Хитров. М., 1995.
- Струков, А.И.* Патологическая анатомия / А.И. Струков, В.В. Серов. М., 1993.
- Rubin, E.* Pathology / E. Rubin, J.L. Farber. Philadelphia, 1994.
- Stevens, A.* Pathology / A. Stevens, J. Lowe. N.Y. 2000.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аборт самопроизвольный 330
Абсцесс 103
– головного мозга 357
– легкого 267
– печени 447
Авитаминозы 374
Агенезия 460
Аденокарцинома 160
Аденолимфома 611
Аденома 158, 160
– альвеолярная 160
– плеоморфная 610
– сосочковая 160
– трабекулярная 160
– тубулярная 160
Акромегалия 336
Актиномикоз 438
Алкоголизм хронический 368
Альбинизм 56
Альвеолококкоз 451
Альвеолит фиброзирующий 268
Алуминоз 567
Амебиаз 445
Амелобластома 601
Амилоид 36
– вторичный 39, 249, 271
– классификация 38
– морфогенез 42, 44
– наследственный 40
– первичный 35
– старческий 44
– тип гепатопатический 37
– – кардиопатический 37
– – нейропатический 37
– – нефропатический 37
– – эпинефропатический 37
– характеристика макроскопическая 36
– – микроскопическая 37
Анасарка 70
Ангина острая 274
– хроническая 275
Аневризма сердца 235, 236
Анемия (и) 197
– апластическая 199
– гемолитическая 202
– В₁₂-дефицитная 202
– В₁₂ (фолиево)-дефицитная 201
– вследствие кровопотери 198
– – недостатка железа 199
– гипопластическая 200
– железodefицитная 200
– пернициозная 201
– постгеморрагическая 198
– токсическая 203
Анэнцефалия 461
Антракоз 563
Аплазия 460
Аппендицит 283
– острый 284
– хронический 284
Артрит ревматоидный 247
Асбестоз 560
Аспергиллез 442
Астма бронхиальная 135, 264
Асфиксия новорожденного 528, 531
Асцит 70, 296
Атеросклероз 231
– формы клинико-морфологические 233
Атрезия кишечника 474
Атрофия 118
– бурая 120
– вызванная давлением 119
– – недостаточностью кровоснабжения 119
– дисфункциональная 119
– зернистая 120
– местная 119
– нейротическая 120
– общая 119
– патологическая 119
– под воздействием факторов физических 120
– – – химических 120
– физиологическая 119
Аутоиммунизация 132
Аутолиз 145
Аутопсия 7

- Балантидиаз 447
 Беременность внематочная 329
 Беркитта опухоль 216, 606
 Бессонница фатальная семейная 373
 Бешенство 398
 Бластопатия 459
 Болезнь (и)
 – аддисонова 54, 147, 337
 – алкогольная печени 292
 – Альцгеймера 42, 367
 – аутоиммунные 145
 – Бабинского – Фрелиха 45, 337
 – Базедова 141, 146, 340
 – беременности 326
 – Берже 305
 – Бехтерева 146
 – Брайта 299
 – бронзовая 54
 – вибрационная 576
 – Вильсона – Коновалова 61
 – Винивартера – Бюргера 241
 – вирусные 383
 – гиалиновых мембран 529
 – гипертоническая 228
 – формы клинико-морфологические 230
 – Гиршспрунга 476
 – Гоше 28
 – гранулематозные 115
 – Грейвса 141, 146
 – грибовые 439
 – губ 614
 – Дауна 459, 468, 474
 – декомпрессионная 574
 – Деркума 46, 165
 – десен 590
 – детского возраста 458
 – желез (ы) молочной 321
 – – поджелудочной 298
 – – половых 316
 – – слюнных 606
 – – щитовидной 339
 – желудка 276
 – – гастрит 276
 – – рак 279
 – – язвенная 278
 – – – осложнения 279
 – желудочно-кишечного тракта 274
 – желчного пузыря 298
 – желчекаменная 66
 – зева 274
 – зубов 581
 – инфекционные 379
 – – аденовирусные 385
 – – детские 539
 – – – герпес простой 391
 – – – дифтерия 545
 – – – менингококковая 551
 – – – коклюш 543
 – – – коли-инфекция 553
 – – – корь 539
 – – – оспа ветряная 541
 – – – сепсис пупочный 554
 – – – скарлатина 548
 – – – цитомегалия 497
 – – – токсоплазмоз 495
 – – дизентерия 405
 – – иерсиниоз 410
 – – парагрипп 384
 – – РС-инфекция 390
 – – сальмонеллез 403
 – – сепсис 426
 – – сифилис 423
 – – тиф брюшной 400
 – туберкулез 417
 – – туляремия 415
 – – холера 407
 – – чума 411
 – – язва сибирская 416
 – Иценко – Кушинга 45, 336
 – кессонная 574
 – кишечника 280
 – – аппендицит 283
 – – колит 283
 – – – псевдомембранозный 286
 – – – язвенный 285
 – – Уиппла болезнь 281
 – – энтерит 281
 – Крона 116, 142, 144, 282
 – Куссмауля – Мейера 251
 – Летерер – Зиве 219
 – легких воспалительные острые 257
 – – неспецифические хронические 260
 – Либмана – Сакса 249
 – лучевая 578
 – матки 316

- Менетрие 278
- миеломная 213
- мочекаменная 315
- мраморная 352
- – врожденная 490
- мышц скелетных 354, 355
- надпочечников 337
- наследственные 461
- Нимана – Пика 28
- новорожденных гемолитическая 501
- – геморрагическая 538
- Норманна – Ландинга 29
- органов дыхания 255
- Педжета 350
- печени 286
- Пика 368
- пищевода 275
- половых органов 316
- полости рта 614
- почек 299
- почечнокаменная 315
- прионные 371
- профессиональные 555
- – вследствие воздействия вибрации 576
- – – – ионизирующих излучений 577
- – – – пыли 556
- – – – факторов биологических 580
- – – – – физических 574
- – – – – химических 569
- – – – – шума 576
- – – – – электромагнитных волн радиочастот 577
- Пфаундлера – Гурлера 47
- ревматические 242
- Рейтера 435
- Реклингхаузена 342
- Розаи – Дорфмана 220
- Рустигского – Калера 213
- Сезари 216
- сердца врожденные 468
- – ишемическая 234
- Симмондса 336
- системы костной 347
- – крови 197
- – сердечно-сосудистой 223
- – центральной нервной 357
- слюннокаменная 608
- соединительной ткани системные 242
- Такаюсу 240
- Таратынова 599
- Тея – Сакса 28
- тяжелых цепей Франклина 214
- Уиппла 144, 281
- Хаммена – Рича 269
- Хасимото 139, 146, 340
- Хенд – Шюллер – Кристчена 219
- Ходжкина 216
- хромосомные 459
- цереброваскулярные 360
- челюстей 594
- – кисты 596
- – опухолеподобные процессы 598
- – остеомиелит 595
- – остит 595
- – периостит 595
- Шегрена 255
- шумовая 576
- языка 615
- Бластопатии 459
- Бронхиолит 257
- Бронхиолоэктазы 263
- Бронхит острый 257
- хронический 262
- Бронхопневмония 259
- вирусная 260
- Бронхоэктаз (ы) 263, 485
- Бруцеллез 413
- Васкулиты 239**
- ревматические 242
- системные 239
- Витилиго 55
- ВИЧ-инфекция 394
- Волчанка системная красная 222
- Воспаление 93
- классификация 96
- образование клеточного инфильтрата 98
- патогенез 93
- продуктивное 106
- пролиферативное 106
- – гранулематозное 107, 115
- – межучточное 105
- – с образованием кондилом остроконечных 106
- – – – полипов 106
- эксудативное 100

- геморрагическое 104
- гнилостное 104
- гнойное 102
- острое 97
- хроническое 104
- катаральное 100
- серозное 100
- фибринозное 101, 545
- дифтеритическое 101
- крупозное 101
- этиология 95
- факторы биологические 95
- физические 95
- химические 95
- Выкидыш 330

- Гамартия 460
- Гаметопатии 458
- Ганглиозидлипидоз 28
- Ганглиозидоз генерализованный 28
- Гангрена 18
- анаэробная 19
- газовая 19
- влажная 19
- легкого 259
- секвестр 19
- сухая 19
- Гаргоилизм 47
- Гастрит 276
- острый 276
- хронический 277
- Гастроэнтерит холерный 408
- Гематома 76
- Гемобласты 204
- Гемоглобин, превращения циклические 49
- Геморрагия 74
- Гемосидерин 49
- Гемосидероз 50
- Гемохроматоз 50
- Гепатит алкогольный 293
- вирусный 290
- форма желтушная 290
- некротическая 291
- холестагическая 291
- хроническая 291
- медикаментозный 291
- Гепатоз 288
- жировой 193, 289

- Герпетическая инфекция 391
- Гестоз 326
- Гетеротопия 460
- Гиалиноз 34
- сосудов 35
- ткани соединительной 34
- Гигантизм 335
- Гидронефроз 315
- Гидроперикард 70
- Гидроторакс 70
- Гидроцефалия врожденная 467
- приобретенная 119
- Гингивит 590
- Гиперемия ангионевротическая 67
- артериальная патологическая 67
- вакантная 68
- воспалительная 67
- коллатеральная 67
- на почве артериовенозного свища 67
- нейропаралитическая 67
- после анемии 67
- Гипермеланоз 54
- распространенный врожденный 54
- приобретенный 54
- Гиперпаратиреоз 342
- Гиперплазия 123
- железистая 124, 316
- Гипертрофия 122
- вакантная 123
- викарная 123
- заместительная 123
- компенсаторная 122
- сердца 122
- концентрическая 122
- ложная 123
- нейрогуморальная 123
- эксцентрическая 123
- Гиперурикемия 59
- Гиперурикурия 59
- Гипомеланоз очаговый 55
- распространенный 56
- Гипоплазия 460
- Гипофиз, опухоли 335
- Гистиоцитоз синусный 220
- Гистиоцитозы 219
- Гликоген лабильный 29, 30
- обмен, нарушения 29, 30
- Гликогенозы 29, 30
- Гликопротеиды 30

- Гломерулонефрит 301
- абактериальный 303
- мезангиальный 304
- острый 302
- подострый 303
- фибропластический 305
- хронический 303
- экстракапиллярный 303
- Гломерулосклероз диабетический 345
- Глоссит 202
- Глюкозилцерамидлипидоз 28
- Гнойник 103
- Гранулема (ы) Ашофф – Талалаева 244
- гигантоклеточная 108
- иммунная 109
- инфекционные 109
- лепрозная 111
- макрофагальная 107
- неиммунная 110
- сапная 113
- сифилитическая 111
- склеромная 113
- туберкулезная 110
- эозинофильная 219
- Гранулематоз Вегенера 116, 240
- Грануляционная ткань 128
- Грипп 384
- особенности у детей 386
- форма легкая 385
- – средней тяжести 385
- – тяжелая 385
- Гумма 111
- Грыжа мозга головного 462
- – спинного 462
- Дегенерация гепатолентикулярная 61
- Дерматомикозы 439
- Дерматомиозит 254
- Диабет несахарный 336
- сахарный 299, 343
- – беременных 344
- Дивертикулы 472, 474, 483
- Дизентерия 405
- Дизонтогенез 458
- Диспротеинозы стромально-сосудистые 31
- – амилоидоз 35
- – гиалиноз 34
- – набухание мукоидное 32
- – – фибриноидное 33
- Дистопия 460
- Дистрофия (и) 22
- адипозогенитальная 337
- амилоидная 35
- баллонная 25
- водяночная 25
- гепатocereбральная 61
- гиалиновая 34
- гиалиново-капельная 24
- – печени 25
- – почек 24
- известковая 60
- механизмы развития 23
- – – декомпозиция 23
- – – извращенный синтез 23
- – – инфильтрация 23
- – – трансформация 24
- минеральные 60
- паренхиматозные 24
- – белковые 24
- – жировые 26
- – углеводные 29
- роговая 25
- слизистая 31
- стромально-сосудистые белковые 31
- – углеводные 47
- Дифтерия 545
- Железа (ы) околощитовидная, опухоли 342**
- поджелудочная, болезни 342
- предстательная, аденома 323
- слюнные, болезни 606
- щитовидная, опухоли 341
- Железо, обмен, нарушения 61
- Желтуха гемолитическая 52
- механическая 53
- надпеченочная 52
- паренхиматозная 52, 287
- печеночная 52
- подпеченочная 53
- Желудок, болезни 276
- рак 279
- Жиры нейтральные 44
- – обмен, нарушения 45

- Зоб** 339
 - диффузный 340
 - – токсический 340
 - коллоидный 339
 - паренхиматозный 340
 - Риделя 341
 - спорадический 340
 - тиреотоксический 340
 - узловой 339
 - эндемический 340
- Идиотия амавротическая** 28
- Иерсиниоз** 410
- Иммунодефицитные состояния** 141
- Иммунологическая толерантность** 134
- Иммунопатологические процессы** 134
- Инфаркт миокарда** 235
 - мозга 361
 - – геморрагический 361
 - – ишемический 361
 - плаценты 510
- Инфекция (и) аденовирусная** 388
 - вирусные острые респираторные 383
 - герпетическая 391
 - детские 539
 - менингококковая 551
 - оппортунистические 395
 - респираторно-синтициальная 390
- Истощение** 119
- Калий, дефицит** 61
 - обмен, нарушения 60
- Кальций, обмен, нарушения** 62
- Кальциноз** 63
- Камни** 66
 - венные 66
 - желчные 66
 - кристаллоидные 66
 - механизм образования 66
 - мочевые 66, 315
 - сложные 66
 - структура 66
 - форма 66
 - химический состав 66
- Кандидоз** 439
- Кардиомиопатия (и)** 238
 - вторичные 238
 - гипертрофическая 238
 - дилатационная 238
 - рестриктивная 239
- Кардиосклероз** 236, 246, 253
- Кариез** 581
 - глубокий 583
 - поверхностный 582
 - ранний 583
 - ретроградный 584
 - средний 583
 - стационарный 584
 - циркуляторный 583
- Катаральное воспаление** 100
- Каунсилмена тельца** 290
- Какексия церебрально-гипофизарная** 336
- Келоид** 129
- Кишечник, болезни** 280
 - – колит 283
 - – энтерит 281
 - пороки развития 474
 - – – атрезии 474
 - – – долихосигма 475
 - – – мегаколон 476
 - – – стенозы 474
- Клетки Вирхова** 113
 - Кашенко – Гофбауэра 506, 512
 - Лангерганса 219, 220
 - Микулича 113
 - Пирогова – Ланганса 108
 - Рид – Березовского – Штернберга 217
 - Тутона 165
 - Ходжкина 217
- Коклюш** 543
- Колит** 283
 - – при дизентерии 405
 - фибринозный 405
 - хронический 405
 - – неспецифический язвенный 285
 - псевдомембранозный 286
- Кольцо Кайзера – Флейшера** 61
- Кондиломы остроконечные** 106
- Корь** 539
- Кретинизм** 341
- Кривошея врожденная** 531
- Криптококкоз** 440
- Крипторхизм** 482, 483
- Кровоизлияние (я)** 74
 - у новорожденных 530

- внутричерепные 534
- желудочно-кишечные 279
- легочные 431
- надпочечниковые 421, 553
- почечные 421
- Кровообращение мозговое, нарушения 360
 - перинатальное, нарушения 534
- Кровотечение внутреннее 74
 - наружное 74
- Ксерофтальмия 377
- Легкое, абсцесс 267
 - аденокарцинома 272
 - алюминиевое 567
 - болезни интерстициальные 268
 - неспецифические хронические 260
 - гангрена 258
 - гриппозное 385
 - кистозное 488
 - птицевода 270
 - рак 272
 - метастазы 273
 - периферический 273
 - прикорневой 273
 - смешанный 273
 - центральный 273
 - сотовое 269
 - фермера 272
 - шоковое 86, 432
 - эмфизема 265
- Лейкодерма 55
- Лейкозы 204
 - острые 208
 - хронические 211
- Лейкоспонгиоз амиотрофический 373
- Лепрома 111
- Лимфа, застой 92
- Лимфаденит туберкулезный казеозный 418
- Лимфангит туберкулезный 418
- Лимфангиэктазия 92
- Лимфатические узлы, изменения 91
- Лимфедема 92
- Лимфогранулематоз 216
 - паховый 434
- Лимфома 215
- Лимфообращение коллатеральное 91
 - нарушения, признаки 91
- Лимфостаз 92
- Липидозы 26
- Липогранулемы, образование 46
- Липоматозы 46
- Липофусцин 60
- Липофусциноз 60
- Липохромы 60
- Листериоз 499
- Малокровие 73
 - ангиоспастическое 74
 - компрессионное 74
 - обтурационное 74
- Малярия 443
- Мастит 321
- Мастопатия 321
- Матка, заболевания 316
- Мегаколон 476
- Медь, обмен, нарушения 61
- Меланин, обмен, нарушения 54
- Меланодермия 54
- Менингит гнойный 552
 - менингококковый 552
 - серозный 552
- Менингококкемия 553
- Менингоэнцефалит герпетический 358
- Метаплазия 121
- Миастения 355
- Миелоз фуникулярный 202
- Микозы 439
- Микоплазмоз 436
- Микрогирия 464
- Микроцефалия 465
- Микседема 341
- Миокардит 225
 - Абрамова – Фидлера 226
 - ревматический 246
- Миопатии 354
- Многоводие 517
- Мозоль костная 131
 - костно-хрящевая 131
 - мышечная 129
 - соединительнотканная 131
- Молочница 439
- Муковисцидоз 31
- Мукополисахаридозы 47
- Мукороз 441

- Назофарингит менингококковый** 551
Нанизм гипофизарный 335
Нарушения кровообращения мозгового 360
 – лимфообращения коллатерального 91
 – обмена калиевого 60
 –– кальция 62
 –– меди 61
 –– меланина 54
 –– холестерина 28, 231
 –– хромопротеидов 48
Недоношенность плода 525
Недостаточность дыхательная 259, 265
 – плацентарная 514
 – почечная острая 310
 –– хроническая 314
 – сердечная 69, 237
Нейролейкоз 210
Некроз влажный 18
 – восковидный 17
 – ишемический 19
 – коагуляционный 17
 – колликвационный 18
 – признаки макроскопические 16
 – сосудистый 19
 – сухой 17
 – творожистый 18
 –– миомаляция 235
 –– мумификация 19
 –– энцефаломалиция 361
 – токсический 16
 – травматический 16
 – трофоневротический 16
 – фибриноидный 18
 – ценкеровский 17
Нефрит волчаночный 223
 – тубулоинтерстициальный 311
 –– острый 300
Нефроз липоидный 308
Нефролитиазис 315
Нефросклероз артериолосклеротический 230
 – атеросклеротический 233
Новорожденный, асфиксия 528, 531
 – болезнь гемолитическая 501
 –– геморрагическая 538
 – недоношенный 525
 – пневмопатии 528
- Обызвествление внеклеточное** 64
 – внутриклеточное 64
 – дистрофическое 64
 – метаболическое 65
 – метастатическое 64
Ожирение 44
 – изменения морфологические 45
 – причины 45
 – сердца 46
 – степень 45
Описторхоз 452
Опухоль (и) 148
 – атипизм клеточный 148
 –– тканевый 149
 ––– антигенный 149
 ––– биохимический 149
 ––– гистохимический 149
 ––– ультраструктурный 149
 – гистиоидные 158
 – гипофиза 336
 – доброкачественные 155
 – железы молочной 322
 ––– фиброаденома 321
 –– предстательной (аденома) 324
 ––– рак 325
 – желудка 279
 –– пузырьный занос злокачественный 330
 –– хорионэпителиома 330
 –– рак 319
 – мезенхимальные 162
 –– доброкачественные 164
 ––– гемангиома 167
 ––– гибернома 166
 ––– гломус-ангиома 168
 ––– дерматофиброма 165
 ––– десмоид 165
 ––– лейомиома 166
 ––– лимфангиома 168
 ––– липома 165
 ––– мезотелиома 168
 ––– остеобластома 169
 ––– рабдомиома 166
 ––– синовнома 168
 ––– фиброма 164
 ––– хондрома 169
 –– злокачественные 169
 ––– ангиосаркома 169

- лейомиосаркома 169
- липосаркома 169
- рабдомиосаркома 169
- фибросаркома 169
- менингососудистые 181
- метастазы 153
- нейробластома 190
- нейроэктодермальные 175
- астроцитомы 177
- оболочек мозга 181
- родовая 530
- рост 158
- системы крови 204
- нервной 175
- вегетативной 190
- параганглиома 191
- периферической 188
- неврилеммома 188
- нейрофиброма 189
- шваннома 188
- ткани меланинообразующей 172
- меланома 173
- невусы 172
- эпендимальные 179
- папиллома хориоидная 179
- эпендимобластома 179
- эпендимома 179
- хориоидкарцинома 180
- Уртина 611
- этиология 150
- теория вирусно-генетическая 150
- дизонтогенетическая 152
- полиэтиологическая 152
- физико-химическая 152
- организация 129, 132
- Ороговение патологическое 25
- Орхит 323
- Оспа ветряная 541
- Остеоартроз 353
- Остеодистрофия паратиреоидная 348
- Остеомиелит 347
- Остеопетроз 352
- Отторжение трансплантата 139
- Панкреатит 299
- Панмиелофтиз 200
- Папиллома 158
- Парагрипп 387
- Паралич периодический 60
- Патология перинатальная 524
- последа 505
- пренатальная 458
- Пеллагра 378
- Перестройка ткани 120
- Периартериит узелковый 251
- Периодонтит 589, 592
- Период перинатальный 524
- неонатальный 524
- Петехии 74
- Петрификаты 64
- Печень, заболевания 286
- дистрофия токсическая 288
- рак 297
- цирроз 294
- Пигменты 48
- адренохром 54
- билирубин 51
- гематин 51
- гематоидин 50
- гемоглобиногенные 49
- гемомеланин 51, 444
- гемосидерин 49
- липофусцин 57
- меланин 54
- порфирин 53
- ферритин 49
- формалиновый 51
- Пиелонефрит 312
- острый 312
- хронический 313
- Пионефроз 313
- Пищевод Баррета 276
- эзофагит 275
- Плацента 505
- Плевропневмония 247
- Плод, асфиксия, гипоксия 528, 531
- недоношенный 525
- Пневмокониоз (ы) 556
- Пневмония (и) аденовирусная 529
- казеозная 422
- коревая 540
- крупозная 247
- осложнения внелегочные 258
- легочные 258
- острые 257
- послеоперационная 259
- пылевая 566

- радиационная 579
- уремиическая 314
- хроническая 268
- Пневмонит 270
- Пневмопатии новорожденных 528
- Пневмосклероз 268
- Подагра вторичная 59
 - известковая 65
 - первичная 59
- Поликистоз почек 480
- Полипы аденоматозные 160
- Полнокровие артериальное 67
 - венозное 68
 - – местное 68
 - – общее острое 69
 - – – хроническое 70
- Порок(и) легких врожденные 484
 - мочевыводящих путей врожденные 482
 - органов дыхания врожденные 484
 - – пищеварения врожденные 472
 - сердца 236
 - – врожденный 468
 - – – артерии легочной 471
 - – – дефект перегородки межжелудочковой 469
 - – – – межпредсердной 468
 - – – стеноз аорты 471
 - – – сужение (коарктация) перешейка аорты 472
 - – – тетрада Фалло 470
 - – – транспозиция магистральных сосудов 469
 - – – триада Фалло 471
 - – декомпенсированный 237
 - – компенсированный 237
 - – приобретенные 236
 - системы костно-суставной врожденные 489
 - – центральной нервной врожденные 461
- Порфирия 53
- Порэнцефалия 468
- Почка (и), агенезия 477
 - амилоидоз 37, 307
 - гипоплазия 478
 - гломерулонефрит 301
 - дисплазия 479
 - крупнокистозные 314, 481

- мелкокистозные 313, 480
- недостаточность острая 310
 - – хроническая 314
- нефрит 300, 311
- нефроз липоидный 308
- нефропатия 303
- пиелонефритическая сморщенная 313
- подковообразная 478
- поликистоз 313
- почечнокаменная болезнь 315
- сморщивание амилоидное 307
 - – пиелонефритическое 312
- сулемовая 311
- сульфаниламидная 311
- Прозенцефалия 463
- Пролежни 19
- Пропитывание плазматическое 77
- Простатит 323
- Пузырный занос 330

- Рак железы молочной 322**
 - – предстательной 325
 - желудка 279
 - Крукенберга 280
 - матки 320
 - печени 298
 - профессиональный 152
 - тела матки 319
 - формы 160
 - шейки матки 319
- Раны, заживление 132
 - – натяжением вторичным 133
 - – первичным 133
- Рахит 375
- Реакция (и) гиперчувствительности 134
 - – типа немедленного 136
 - лейкомоидная 210
 - отторжения 139
 - Перлса 49
 - реагиновые 135, 264
- Ревматизм 243
- Регенерация 124, 128
- Ретинобластома 151
- Родовая травма 530

- Сальмонеллезы 403
- Саркоидоз 115
- Селезенка септическая 428

- Сепсис 426
- пупочный 554
- Септикопиемия 429
- Септицемия 428
- Сердце, болезнь ишемическая 234
- легочное 271
- ожирение 46
- пороки врожденные 468
- Сиалоаденит 606
- Сиалолитиазис 608
- Сидероз 568
- Силикоз 557
- Синдром (ы) аденогенитальный 338
- Бернара – Сулье 223
- Брутона 141
- Вискота – Олдрича 221
- Видемана – Беквитта 459
- Ди Джорджи 143
- Де Ланге 459
- диссеминированного внутрисосудистого свертывания 81, 432, 444
- Жильберта 288
- иммунодефицитные комбинированные 143
- – вторичные 144
- – первичные 141
- Киммельстила – Уилсона 346
- Кона 338
- Ламберта – Итона 357
- неподвижных ресничек 486
- Марфана 459, 493
- Меккеля 459
- Олбрайта 349
- Патау 459
- пневморенальный Гудпасчера 137, 302, 357
- приобретенного иммунодефицита 144
- Стилла 249
- Уотерхауза – Фридериксена 338, 432, 559
- Шегрена 146, 607
- Эдвардса 459
- Сифилис 423
- Скарлатина 548
- Склеродермия системная 252
- Склероз боковой амиотрофический 365
- гломерулярный фокальный сегментарный 308
- рассеянный 361
- Сладж-феномен 78
- Слоновость 92
- Смерть 196
- биологическая 196
- клиническая 196
- признаки 197
- СПИД 394
- Спленомегалия малярийная 444
- Спондилит туберкулезный 421
- Стаз 78
- Стоматит 615
- Струма 339
- Сухотка спинная 425
- Талькоз 562**
- Тиреоидит Риделя 139
- Хасимото 139
- Тиф брюшной 400
- Тифоид холерный 409
- Токсикоз беременных 326
- Токсоплазмоз 495
- Травма акушерская 531
- родовая 530
- – внутричерепная 533
- – мозга спинного 535
- Трахома 433
- Трихинеллез 453
- Тромб 78
- Тромбангиит облитерирующий 241
- Тромбоз 48
- Тромбоцитопатии 221, 223
- Тромбоцитопении 221
- Тромбоэмболия 87
- Труп, высыхание 197
- мумификация 197
- оконечение 197
- охлаждение 197
- пятна трупные 197
- Туберкулез 417
- вторичный 421
- гематогенный 420
- инфильтративный 422
- кавернозный острый 422
- костей 421
- легких 420, 421
- очаговый острый 422

- первичный 418
- почек 421
- суставов 421
- туберкулема 422
- фиброзно-кавернозный 423
- фиброзно-очаговый 422
- цирротический 423
- Тубулопатии 309
- Туляремия 415

Улегирия 464
Уремия 315

Фалло тетрада 470
– триада 471
Феномен Артюса 138
Фетопатия (и) 494
– диабетическая 504
– инфекционные 494
– неинфекционные 500
Фиброаденома 160
Фиброэластоз эндокарда врожденный 504
Флегмона 102
Флюороз 584

Хейлит 614
Хламидиоз 432
Холера 407
Холецистит 298
Хромопротеиды, обмен, нарушения 48
Хромосомы трисомия 459
Хронioseпсис 430

Цереброзидлипидоз 28
Цероид 57
Цинга 374
Цирроз печени 294, 480
– – алкогольный 294
– – билиарный 295
– – вирусный 291
– – застойный 73, 295
– – портальный 295
– – постнекротический 295
– – смешанный 296
Цистаденома 160
Цистицеркоз 448
Цитомегалия 497

Чума 411

Шейка матки, аденоматоз 317
– – полипы 317
– – рак 317
Шистосомоз 456
Шок 84
– бактериальный 431
Шоковое легкое 86, 432
– печень 86
– почки 86

Эзофагит 275
Эклампсия 327
Эктопия 460
Эмболия 87
– воздушная (газовая) 89
– жировая 89
– микробная 91
– тканевая 90
Эмбриопатия 460
Эмпиема 103
Эмфизема легких 265
– – буллезная 266
– – врожденная 487
– – межуточная 267
– – панацинарная 266, 268
– – старческая 267
Эндокардит 224
– Лефлера 224
– полипозно-язвенный 429, 430
– ревматический 245
– септический 429
Эндометр 319
Эндоцervикоз 317
Энтерит острый 281
– холерный 409
– хронический 281
Энцефалит герпетический 358
– клещевой 358
Эпулис 598
Эхинококкоз 449

Язва желудка 278
– кишки двенадцатиперстной 278
– сибирская 416
Ятрогении 7

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
Часть I. ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ	16
<i>Глава 1. Альтерация (Повреждения и гибель клеток и тканей)</i>	<i>16</i>
1.1. Некроз	16
1.2. Апоптоз	20
1.3. Нелетальные повреждения клеток	21
1.4. Дистрофия	22
1.4.1. Паренхиматозные дистрофии	24
Паренхиматозные белковые дистрофии (диспротеинозы)	24
Паренхиматозные жировые дистрофии (липидозы)	26
Паренхиматозные углеводные дистрофии	29
1.4.2. Стромально-сосудистые (мезенхимальные) дистрофии	31
Белковые мезенхимальные дистрофии	31
Стромально-сосудистые (мезенхимальные) жировые дистрофии (липидозы)	44
Стромально-сосудистые (мезенхимальные) углеводные дистрофии	47
1.4.3. Смешанные дистрофии	48
Нарушение обмена хромопротеидов	48
1.4.4. Нарушение минерального обмена (минеральные дистрофии)	60
1.4.5. Образование камней	65
<i>Глава 2. Расстройства кровообращения и лимфообращения</i>	<i>67</i>
2.1. Нарушения кровенаполнения	67
2.1.1. Артериальное полнокровие	67
2.1.2. Венозное полнокровие	68
2.1.3. Малокровие	73
2.2. Нарушения проницаемости стенки сосудов	74
2.2.1. Кровотечение (геморрагия)	74
2.2.2. Кровоизлияние	76
2.2.3. Плазморрагия	77
2.3. Нарушения течения (реологических свойств) и состояния крови	78
2.3.1. Стаз	78
2.3.2. Тромбоз	78
2.3.3. ДВС-синдром	81
2.3.4. Шок	84
2.3.5. Эмболии	87
2.4. Нарушения лимфообращения	91
<i>Глава 3. Воспаление</i>	<i>93</i>
3.1. Определение, фазы, этиология, классификация, номенклатура	93

3.2. Острое воспаление	97
3.2.1. Катаральное и серозное воспаление	100
3.2.2. Фибринозное воспаление	101
3.2.3. Гнойное и гнилостное воспаление	102
3.2.4. Геморрагическое воспаление	104
3.3. Хроническое воспаление	104
3.3.1. Интерстициальное (межуточное воспаление)	105
3.3.2. Продуктивное воспаление вокруг инородных тел животных паразитов и с образованием полипов и остроконечных кондилом	106
3.3.3. Гранулематозное воспаление	107
3.3.4. Специфические гранулемы	110
3.4. Гранулематозные болезни	115
Глава 4. Компенсаторно-приспособительные процессы	118
4.1. Атрофия	118
4.2. Перестройка тканей и метаплазия	120
4.3. Гипертрофия и гиперплазия	122
4.4. Регенерация	124
4.4.1. Регенерация отдельных тканей и органов	128
4.6. Организация и заживление ран	132
Глава 5. Иммунопатология	134
5.1. Общие сведения об иммунных иммунопатологических реакциях	134
5.2. Реакции гиперчувствительности	135
5.3. Иммунодефицитные состояния	141
5.3.1. Первичные иммунодефицитные состояния	141
5.3.2. Вторичные иммунодефицитные состояния	144
5.4. Аутоиммунные заболевания	145
5.5. Реактивные состояния иммунной системы	147
Глава 6. Опухоли	148
6.1. Опухоли. Общие сведения	148
6.2. Этиология	150
6.3. Номенклатура	152
6.4. Классификация	155
6.5. Строение опухоли	157
6.6. Эпителиальные опухоли	158
6.6.1. Доброкачественные эпителиальные опухоли	158
6.6.2. Злокачественные эпителиальные опухоли	160
6.7. Мезенхимальные опухоли	162
6.7.1. Доброкачественные мезенхимальные опухоли	164
6.7.2. Злокачественные опухоли мезенхимальной ткани	169
6.8. Опухоли меланинообразующей ткани	172
6.9. Опухоли центральной нервной системы	175
6.9.1. Нейроэпителиальные (нейроэктодермальные) опухоли	175
6.9.2. Менингиоэпителиальные (менингососудистые) опухоли	181
6.9.3. Лимфомы и гемопоэтические опухоли	183
6.9.4. Герминоклеточные опухоли	184
6.9.5. Опухоли sellarной области	185

6.9.6. Опухоли черепных и спинномозговых нервов, метастатические опухоли	187
6.10. Опухоли периферических нервов	188
6.11. Опухоли вегетативной нервной системы	190

Часть II. ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ 193

Глава 7. Болезнь нозологический принцип диагностики 193

Глава 8. Болезни системы крови 197

8.1. Анемии	197
8.1.1. Постгеморрагические анемии	198
8.1.2. Гемопозитические анемии	199
8.1.3. Гемолитические анемии	202
8.2. Опухоли системы крови (гемобласты)	204
8.2.1. Лейкозы	204
Острые лейкозы	208
Хронические лейкозы	211
8.2.2. Лимфомы	215
Неходжкинские лимфомы	216
Лимфогранулематоз	216
8.3. Гистиоцитозы	219
8.4. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии	221

Глава 9. Болезни сердечно-сосудистой системы 223

9.1. Эндокардиты	224
9.2. Миокардиты	225
9.3. Перикардиты	227
9.4. Гипертоническая болезнь	228
9.5. Атеросклероз	231
9.6. Ишемическая болезнь сердца	234
9.6.1. Ишемическая дистрофия и инфаркт миокарда	234
9.6.2. Хроническая ишемическая болезнь сердца	236
9.7. Пороки сердца	236
9.8. Кардиомиопатии	238
9.9. Васкулиты	239

Глава 10. Ревматические болезни 242

10.1. Общие сведения	242
10.2. Ревматизм	243
10.3. Ревматоидный артрит	247
10.4. Системная красная волчанка	249
10.5. Узелковый периартериит	251
10.6. Системная склеродермия	252
10.7. Дерматомиозит	254
10.8. Болезнь Шегрена	255

Глава 11. Болезни органов дыхания 255

11.1. Бронхит	257
---------------	-----

11.2. Пневмонии	257
11.2.1. Крупозная пневмония.	257
11.2.2. Бронхопневмония	259
11.3. Хронические обструктивные заболевания легких (ХОБЛ)	260
11.3.1. Хронический бронхит	262
11.3.2. Бронхоэктатическая болезнь	263
11.3.3. Бронхиальная астма	264
11.3.4. Эмфизема легких	265
11.3.5. Абсцесс легкого	267
11.3.6. Пневмосклероз, ателектаз и коллапс легких	268
11.4. Интерстициальные болезни легких	268
11.5. Осложнения ХОБЛ и ИБЛ	271
11.6. Рак легкого	272
Глава 12. Болезни системы пищеварения	274
12.1. Ангина	274
12.2. Эзофагит	275
12.3. Болезни желудка.	276
12.3.1. Гастрит	276
12.3.2. Язвенная болезнь желудка.	278
12.3.3. Рак желудка	279
12.4. Болезни кишечника	280
12.4.1. Кишечная непроходимость	280
12.4.2. Энтерит	281
12.4.3. Болезнь Уиппла.	281
12.4.4. Болезнь Крона.	282
12.4.5. Колит	283
12.4.6. Аппендицит.	283
12.4.7. Неспецифический язвенный колит.	285
12.4.8. Псевдомембранозный колит	286
12.5. Болезни печени, желчного пузыря, поджелудочной железы	286
12.5.1. Гепатозы	288
12.5.2. Гепатиты	290
12.5.3. Алкогольная болезнь печени	292
12.5.4. Цирроз печени и рак печени	294
12.5.5. Холецистит и панкреатит	298
Глава 13. Болезни почек	299
13.1. Гломерулопатии	300
13.1.1. Гломерулонефрит	301
13.1.2. Невоспалительные гломерулопатии	307
13.2. Тубулопатии	309
13.2.1. Острая почечная недостаточность	310
13.3. Стромальные заболевания почек	311
13.3.1. Тубулоинтерстициальный нефрит	311
13.3.2. Пиелонефрит.	312
13.4. Поликистоз почек.	313
13.5. Хроническая почечная недостаточность	314
13.6. Почечнокаменная болезнь	315

Глава 14. Болезни половых органов и молочной железы	316
14.1. Болезни женских половых органов	316
14.1.1. Железистая гиперплазия эндометрия	316
14.1.2. Эндоцервикоз	317
14.1.3. Аденоматоз и полипы шейки матки	317
14.1.4. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия	318
14.1.5. Цервициты	319
14.1.6. Эндометрит	319
14.1.7. Опухолевые заболевания	319
14.2. Болезни молочных желез	321
14.2.1. Мастопатия	321
14.2.2. Склерозирующий аденоз, мастит, рак	321
14.3. Болезни мужских половых органов	323
14.3.1. Простатит, орхит	323
14.3.2. Доброкачественная нодулярная гиперплазия предстательной железы	324
14.3.3. Рак предстательной железы	325
Глава 15. Болезни беременности и послеродового периода	326
15.1. Гестозы	326
15.2. Внематочная беременность	329
15.3. Самопроизвольный аборт	330
15.4. Трофобластическая болезнь	330
15.5. Эмболия околоплодными водами, разовая инфекция	332
Глава 16. Болезни желез внутренней секреции	332
16.1. Болезни гипофиза	334
16.2. Заболевания, связанные с патологией надпочечников	337
16.3. Болезни щитовидной железы	339
16.4. Болезни околощитовидных желез	342
16.5. Болезни поджелудочной железы	342
16.5.1. Сахарный диабет	343
16.6. Множественная эндокринная неоплазия	347
Глава 17. Болезни костно-мышечной системы	347
17.1. Остеомиелит	347
17.2. Паратиреоидная остеодистрофия	348
17.3. Фиброзная дисплазия	349
17.4. Болезнь Педжета	350
17.5. Остеопетроз	352
17.6. Остеоартроз	353
17.7. Миопатии	354
17.8. Миастения	355
Глава 18. Болезни центральной нервной системы	357
18.1. Воспалительные заболевания ЦНС	357
18.1.1. Клещевой энцефалит	358
18.1.2. Герпетический менингоэнцефалит	358
18.2. Цереброваскулярные болезни	360

18.3. Демиелинизирующие болезни	361
18.3.1. Рассеянный склероз	361
18.3.2. Боковой амиотрофический склероз	365
18.4. Дегенеративные болезни ЦНС	366
18.4.1. Болезнь Альцгеймера	367
18.4.2. Болезнь Пика	368
18.4.3. Хронический алкоголизм	368
18.5. Прионные болезни	371
Глава 19. Авитаминозы	374
19.1. Скорбут	374
19.2. Рахит	375
19.3. Ксерофтальмия	377
19.4. Пеллагра	378
Глава 20. Инфекционные болезни	379
20.1. Общие сведения об инфекционном процессе	379
20.2. Вирусные болезни	383
20.2.1. ОРВИ	383
20.2.2. Герпетическая инфекция	391
20.2.3. ВИЧ-инфекция	394
20.2.4. Бешенство	398
20.3. Болезни, вызываемые бактериями	400
20.3.1. Брюшной тиф	400
20.3.2. Сальмонеллезы	403
20.3.3. Дизентерия	405
20.3.4. Холера	407
20.3.5. Иерсиниоз	410
20.3.6. Чума	411
20.3.7. Бруцеллез	413
20.3.8. Туляремия	415
20.3.9. Сибирская язва	416
20.3.10. Туберкулез	417
20.3.11. Сифилис	423
20.3.12. Сепсис	426
20.4. Бактериальный шок	431
20.5. Хламидиоз и микоплазмоз	432
20.6. Актиномикоз	438
20.7. Грибковые болезни	439
20.7.1. Кандидоз	439
20.7.2. Криптококкоз	440
20.7.3. Мукороз	441
20.7.4. Аспергиллез	442
20.8. Заболевания, вызываемые простейшими	443
20.8.1. Малярия	443
20.8.2. Амебиаз	445
20.8.3. Балантидиаз	447
20.9. Заболевания, вызываемые гельминтами	448
20.9.1. Цистицеркоз	448
20.9.2. Эхинококкоз	449

20.9.3. Описторхоз	452
20.9.4. Трихинеллез	453
20.9.5. Шистосомозы	456
Глава 21. Болезни детского возраста	458
21.1. Пренатальная патология	458
21.1.1. Гаметопатии	458
21.1.2. Бластопатии	459
21.1.3. Эмбриопатии	460
21.1.4. Фетопатии	494
21.2. Патология последа	505
21.3. Перинатальная патология	524
21.3.1. Недоношенность и переносимость	525
21.3.2. Асфиксия (гипоксия)	526
21.3.3. Пневмопатии	528
21.3.4. Родовая травма и родовые повреждения	530
21.3.5. Геморрагическая болезнь новорожденных	538
21.4. Детские инфекции	539
21.4.1. Корь	539
21.4.2. Ветряная оспа	541
21.4.3. Коклюш	543
21.4.4. Дифтерия	545
21.4.5. Скарлатина	548
21.4.6. Менингококковая инфекция	551
21.4.7. Кишечная коли-инфекция	553
21.4.8. Пупочный сепсис	554
Глава 22. Патологическая анатомия профессиональных болезней	555
22.1. Профессиональные болезни, вызываемые воздействием промышленной пыли (пневмокониозы)	556
22.1.1. Силикоз	557
22.1.2. Асбестоз	560
22.1.3. Талькоз	562
22.1.4. Антракоз	563
22.1.5. Бериллиоз	565
22.1.6. Алуминоз	567
22.1.7. Сидероз	568
22.2. Профессиональные заболевания, вызываемые промышленными химическими производственными ядами	569
22.2.1. Отравление ртутью	569
22.2.2. Отравление свинцом	571
22.2.3. Отравление метиловым спиртом	573
22.2.4. Отравление этиленгликолем	573
22.3. Профессиональные заболевания, вызываемые воздействием физических факторов	574
22.3.1. Декомпрессионные заболевания	574
22.3.2. Вибрационная болезнь	576
22.3.3. Болезни, вызываемые производственным шумом	576
22.3.4. Болезни, вызываемые воздействием электромагнитных волн радиочастот	577

22.3.5. Радиационное повреждение ионизирующим излучением	577
22.3.6. Профессиональные заболевания, вызываемые биологическими производственными факторами	580
Глава 23. Болезни зубочелюстной системы и полости рта	581
23.1. Болезни твердых тканей зуба	581
23.1.1. Кариес	581
23.1.2. Некариозные поражения	584
23.2. Болезни пульпы и периапикальных тканей зуба.	585
23.2.1. Пульпит	586
23.2.2. Апикальный периодонтит	589
23.3. Болезни десен и периодонта	590
23.3.1. Гингивит	590
23.3.2. Периодонтит	592
23.3.3. Десневой фиброматоз.	594
23.4. Болезни челюстей	594
23.4.1. Воспалительные заболевания	594
23.4.2. Кисты челюстей	596
23.4.3. Опухолеподобные болезни	598
23.5. Опухоли зубочелюстной системы	600
23.5.1. Одонтогенные опухоли	600
23.5.2. Неодонтогенные опухоли	605
23.6. Болезни слюнных желез	606
23.6.1. Воспалительные заболевания слюнных желез	606
23.6.2. Слюннокаменная болезнь	608
23.6.3. Опухолеподобные заболевания слюнных желез	609
23.6.4. Опухоли слюнных желез	610
23.7. Болезни губ, мягких тканей полости рта, языка	614
23.8. Предраковые заболевания и опухоли полости рта и губ	618
 ЛИТЕРАТУРА	 620
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	621